

O POCHODNYCH 1,3-Oksazyny. XII. O WŁASNOŚCIACH KILKU POCHODNYCH 4,4,6-TRÓJMETYLOTETRAHYDRO-1,3-Oksazyny *

Tadeusz URBĄŃSKI i Barbara GAC-CHYLIŃSKA

*Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa
Pracownia Syntezy Leków Instytutu Gruźlicy, Warszawa.*

Działaniem aldehydów na 1,3-dwumetylo-3-amino- lub 3-metyloamino-butanol otrzymano pochodne tetrahydro-1,3-oksazyny i zbadano warunki przejścia tych związków z powrotem w 1,3-dwumetylo-3-amino- wzgl. -3-metyloamino-butanol.

Действуя альдегидами на 1,3-диметил-3-амин- или 1,3-диметил-3-метиламин-бутанол получено производные тетрагидро-1,3-оксазина и изучено условия перехода этих соединений обратно в 1,3-диметил-3-амин- или 1,3-диметил-3-метиламин бутанол.

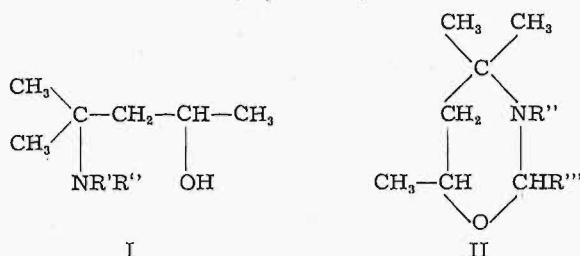
By acting on 1,3-dimethyl-3-amino- or 1,3-dimethyl-3-methylamino-butanol with aldehydes, derivatives of tetrahydro-1,3-oxazine have been prepared. The conditions of their reversion to 1,3-dimethyl-3-amino- or 1,3-dimethyl-3-methylamino-butanol have been established.

Jeden z autorów pracy niniejszej zaproponował zbadanie rozmaicie podstawionych pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny ¹⁾ pod względem ich działania bakteriostatycznego wobec *Mycobacterium tuberculosis* oraz *Rickettsia Provaszki*. Badania wykonał S. Ślopek ²⁾ ustalając, że związki te posiadają wyraźne działanie bakteriostatyczne wobec *Mycobacterium* zarówno *in vitro* jak *in vivo* oraz wyraźne, aczkolwiek dość słabe działanie wobec *Rickettsia*.

Dalsze badania ustaliły, że substancje te mają dość silne działanie toksyczne, co autorzy przypisują głównie obecności grupy nitrowej w cząsteczce. Chcąc zmniejszyć toksyczność związków tego typu a zarazem ustalić, w jakim stopniu sam pierścień tetrahydro-1,3-oksazynowy wpływa na działanie bakteriostatyczne substancji, postanowiono przyrządzić szereg pochodnych tetrahydro-1,3-oksazyny, nie zawierających grupy nitrowej. Punktem wyjścia do otrzymania szeregu związków tego typu była praca Kohna ³⁾.

* Publikacja XXXI z cyklu „Poszukiwanie nowych środków przeciwegrzązających”.

Autor ten stwierdził, że działając aldehydem mrówkowym lub benzoesowym na „dwuacetonalkaminę“, tj. 1,3-dwumetylo-3-amino-butanol (I, $R' = R'' = H$)⁴⁾, otrzymuje się pochodne 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny (II). W przypadku użycia formaldehydu $R''' = H$, a w przypadku użycia benzaldehydu $R''' = C_6H_5$. W innej serii doświadczeń Kohn zastosował różne aldehydy alifatyczne.



W podobny sposób z „metylodwuacetonalkaminy“, tj. 1,3-dwumetylo-3-metyloaminobutanolu (I, $R' = H$, $R'' = CH_3$) i aldehydów Kohn otrzymał pochodne 3,4,4,6-czterometylotetrahydro-1,3-oksazyny (II).

Analogicznie 3-etylowe pochodne zostały utworzone z „etylodwuacetonalkaminy“.

Nasze wstępne doświadczenia polegały na powtórzeniu niektórych doświadczeń Kohna i ich uzupełnieniu. Okazało się, że najprostszy związek (II, $R'' = R''' = H$) ma według S. Šlopka wyraźne, aczkolwiek dość umiarkowane działanie bakteriostatyczne *in vitro* wobec prątków saprofitycznych.

Zachęciło to nas do przyrządzenia szeregu nowych, nie opisanych w literaturze pochodnych i soli 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny; dokładniejszego zbadania własności chemicznych tej mało znanej grupy związków i wyjaśnienia działania bakteriostatycznego tej grupy związków.

Cyklizację aminoalkoholi (I) dokonano formaldehydem, benzaldehydem oraz jego *p*-chloro- lub *p*-nitropochodnymi.

Wykaz przyrządzonych związków wraz z ich analizą podają tablice 1 i 2.

W tablicy 1 podane są częściowo nie opisane w literaturze sole aminoalkoholi (I) otrzymanych metodą Kohna z tlenku mezytylu i amoniaku lub metyloaminy albo dwumetyloaminy z następną redukcją otrzymanych aminoketonów amalgamatem sodowym.

W tablicy 2 podane są pochodne tetrahydro-1,3-oksazyny i ich sole, częściowo nie opisane w literaturze. Substancje oznaczone Nr (6), (7), (8) są nietrwałe i łatwo ulegają rozkładowi, dlatego wyniki analizy odbiegają nieco od przyjętych norm.

W pracy niniejszej staraliśmy się również wyjaśnić, czy i w jakich warunkach pierścien tetrahydro-1,3-oksazynowy ulega hydrolizie i otwar-

Tablica 2

Związki (II)

r.	Rodzaj związku	Wzór sumaryczny	Temperatura wrzenia		Temperatura topnienia		d^{20}_4	D^{20}_4	M_D		Obliczono				Otrzymano			
			wg Kohna	otrzymana	wg Kohna	otrzymana			obliczono	otrzymano	%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
	R = R' = H chlorowodorek pikrynian pochodna nitrozowa	C ₇ H ₁₀ ON C ₇ H ₁₀ ONCl C ₁₃ H ₁₉ O ₈ N ₄ C ₇ H ₁₄ O ₂ N ₂	150—153°		— 118—131°	150—152° 135—137°	0,9067	1,4413	37,57	37,63			13,4 15,7				13,7 15,8	
	R''' = H—, R'' = CH ₃ — chlorowodorek pikrynian	C ₈ H ₁₇ ON C ₈ H ₁₈ ONCl C ₁₄ H ₂₀ O ₈ N ₄	166—168°		— 171—173°	~ 155°	0,9098	1,4442	42,19	41,81			15,1				14,9	
	R''' = C ₆ H ₅ —, R'' = H— chlorowodorek pikrynian pochodna nitrozowa	C ₁₃ H ₁₉ ON C ₁₃ H ₁₉ ONCl C ₁₉ H ₂₃ O ₈ N ₄ C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂	131°/ 10 mm Hg	139—140°/ 15 mm Hg	— — 108—111°	183—184° (z rozkł.) 166—168°					64,5	8,3	5,8 12,9	14,7	64,1	8,2	5,6 12,7	14,4
	R''' = p—ClC ₆ H ₄ —, R'' = H— chlorowodorek pikrynian	C ₁₃ H ₁₈ ONCl C ₁₃ H ₁₉ ONCl ₂ C ₁₉ H ₂₂ O ₈ N ₄		161°/ 12 mm Hg	— —	178—182° 163—165°							5,1 11,9	12,9			4,8 11,4	12,5
	R''' = p—NO ₂ C ₆ H ₄ —, R'' = H— chlorowodorek pikrynian	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂ C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₂ Cl C ₁₉ H ₂₂ O ₁₀ N ₅			— — —	95—97° 216—218° 175—177° (z rozkł.)					62,3	7,4	11,2 9,8 14,6	12,4	61,9	7,3 9,7	11,4 12,1 14,8	

Tablica 1

Związki (I)

Nr.	Rodzaj związku	Wzór sumaryczny	Temperatura wrzenia		Temperatura topnienia		Analiza	
			wg Kohna	znaleziona	wg Kohna	znaleziona	%N obliczono	%N otrzymano
1	R' = R'' = H chlorowodorek pikrynian	C ₆ H ₁₅ ON	175—178°		—	70—73° 141—143°	9,1	9,8
		C ₆ H ₁₆ ONCl C ₁₂ H ₁₈ O ₈ N ₄					16,2	16,2
2	R' = H R'' = CH ₃ chlorowodorek pikrynian	C ₇ H ₁₇ ON	184—186°		—	85—88° 156—158°	8,4	8,2
		C ₇ H ₁₈ ONCl C ₁₃ H ₂₀ O ₈ N ₄					15,5	15,7
3	R' = R'' = CH ₃ chlorowodorek pikrynian	C ₈ H ₁₉ ON	187—189°		—	90—93° 164—166°	15,0	14,8
		C ₈ H ₂₀ ONCl C ₁₄ H ₂₂ O ₈ N ₄						

ciu z odłączeniem cząsteczki aldehydu. Chodziło nam o ustalenie różnicy między własnościami pochodnych 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny, opisywanymi w pracy niniejszej, a własnościami pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny opisanymi poprzednio w szeregu publikacji¹⁾. W pracach tych, podobnie jak w połączeniach opisywanych obecnie, ustalono dużą łatwość takiego otwierania pierścienia pod wpływem ogrzewania z kwasem solnym i przeciwnie — zamykania pierścienia przez ogrzewanie wolnego aminoalkoholu z aldehydem. W związku z tym zastosowano do cyklizacji 1,3-dwumetylo-3-aminobutanolu oprócz formaldehydu benzaldehyd i jego pochodne. Okazało się przy tym, że najtrwalszy pierścień otrzymuje się przez użycie formaldehydu jako czynnika cyklizującego, nieco mniej trwałe są związki otrzymane przez cyklizację benzaldehydem i jego pochodnymi.

Otwieranie pierścienia polegające na odszczepieniu aldehydu i przyłączeniu cząsteczki wody z utworzeniem wyjściowego aminoalkoholu następuje, jak stwierdziliśmy obecnie, w czasie ogrzewania wodnego roztworu chlorowodorów zasad typu (II). Naświetlanie roztworu lampą kwarcową zbadane w przypadku niektórych zasad skraca nieco (około 30%) czas reakcji otwierania pierścienia. Podobne, aczkolwiek znacznie wyraźniejsze działanie promieni ultrafioletowych stwierdziła Gü r n e i jeden z autorów pracy niniejszej⁵⁾ w przypadku otwierania pierścienia i hydrolizy pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny. W przypadku tych związków czas potrzebny do otwierania pierścienia skrócił się blisko trzykrotnie pod wpływem naświetlania kolby promieniami lampy kwar-

cowej typu lekarskiego. Tak silne działanie promieni ultrafioletowych w przypadku pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny tłumaczy się prawdopodobnie obecnością grupy nitrowej, która ma maksimum absorpcji w ultrafiolecie w pobliżu 270 m μ ⁶⁾.

Związki typu (II) wykazują rozmaitą trwałość w roztworach w kwasie solnym.

Najprostszy związek II ($R'' = R''' = H$) wykazuje doskonałą trwałość w stężonym kwasie solnym, nie ulega zmianom pod wpływem nawet długotrwałego gotowania (30 godz.), natomiast ulega rozkładowi w niewielkim stopniu (ok. 9%) pod wpływem gotowania w ciągu 30 godzin w kwasie solnym rozcieńczonym etanolem do stężenia 1,5% HCl.

Podobnie zachowuje się związek II ($R = H''$, $R'' = CH_3$), a więc związek taki, który otrzymano przez cyklizację odpowiedniego aminoalkoholu I ($R' = H$, $R'' = CH_3$) formaldehydem.

Związek II ($R''' = C_6H_5$, $R'' = H$), który otrzymuje się przez cyklizację I ($R' = R'' = H$) benzaldehydem, wykazuje nieco odmienne właściwości: odznacza się dużą trwałością wobec stężonego kwasu solnego, natomiast z łatwością ulega hydrolizie pod wpływem kwasu solnego rozcieńczonego etanolem do stężenia 1,5% HCl.

Związki z podstawionymi pierścieniami aromatycznymi ($R''' = p-C_6H_4Cl$, $p-C_6H_4NO_2$, $R'' = H$) zachowują się podobnie wobec rozcieńczonego kwasu solnego, natomiast stężony kwas solny rozkłada dość łatwo pochodną otrzymaną z p-nitrobenzaldehydu ($R''' = p-C_6H_4NO_2$).

Stopień rozkładu określano przez wydzielenie dwunitrofenylohydrazonu uwolnionego aldehydu.

Najważniejsze wyniki badań nad hydrolizą pochodnych 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny zebrano w tablicy 3.

Stwierdziliśmy również, że 1,3-dwumetylo-3-dwumetyloamino-2-butanol I ($R' = R'' = CH_3$) nie reaguje z aldehydami, zgodnie z przewidywaniami wyprowadzonymi na podstawie budowy tego związku.

Zarówno opisane doświadczenia nad cyklizacją i otwieraniem pierścienia, jak i analiza szeregu nie opisanych przez Kohna związków i ich soli (chlorowodorków, pikrynianów) dostarczyły nowych dowodów słuszności budowy chemicznej substancji, którym Kohn przypisał budowę pochodnych 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny (II).

Dla uzupełnienia naszych doświadczeń zbadane były widma absorpcji w ultrafiolecie najprostszych związków typu (II):

(4), $R'' = R''' = H$

(5), $R''' = H$, $R'' = CH_3$.

Doświadczenia wykonali mgr D. Ciecierska i B. Kontnik w Zakładzie Fizyki Instytutu Chemii Ogólnej w Warszawie.

Tablica 3

Najważniejsze próby rozkładu chlorowodorków pochodnych
4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny

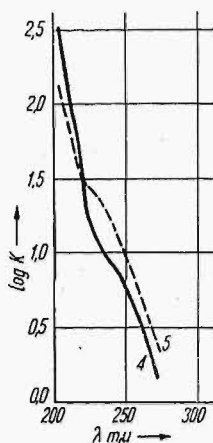
Rodzaj związku II	% wydzielonego aldehydu (jako 2,4-dwunitrofe- nylohyfrazon) z rozkładu w					Czas ogrzewania w godz.
	wodzie	30 %-owym HCl	35 %-owym HCl	96 %-owym etanolu	kwase solnym rozcieńczonym etanolem do stęż. 1,5 %-owego HCl	
$R'' = R''' = H-$ (4)	30,4 40,9 39,0		—	12,4	9,0	7,5 7,5 naświetlano 12 32 naświetlano 12 33
$R''' = H-$ $R'' = CH_3-$ (5)	25,2 36,7 47,7	27,3	—		ilość nieuchwytna	2 2 naświetlano 12 32 32 naświetlano 7,5
$R''' = C_6H_5-$ $R'' = H-$ (6)	59,4		1,8		86,4	12 1 7,5
$R''' = p-Cl \cdot C_6H_4-$ $R'' = H-$ (7)	74,6				86,7	7,5 7,5
$R''' = p-NO_2 \cdot C_6H_4-$ $R'' = H-$ (8)	55,6		63,7		82,3	12 1 7,5

Jak należało się spodziewać, krzywe absorpcji (rys. 1) nie wykazują żadnego maksimum. Zgodne to jest z poprzednimi badaniami ⁶⁾ widm absorpcji pochodnych 5-nitrotetrahydro-1,3-oksazyny, które wykazują obecność jedynie maksimum charakterystycznego dla grupy nitrowej.

W opisywanej obecnie pracy eksperymentalnej autorzy wprowadzili pewne ulepszenia do metod preparatywnych opisanych przez Kohna.

Tak więc z mieszaniny po reakcji tlenku mezytylu z aminą nie wyodrębnialiśmy „dwuacetonaminy“, lecz redukowaliśmy bezpośrednio mieszaninę reakcyjną amalgamatem sodu.

Następnie po redukcji i oddzieleniu rtęci pomijaliśmy destylację „dwuacetonookaminy“ z parą wodną, lecz bezpośrednio, przez traktowanie roztworu stałym wodorotlenkiem potasu, wydzielaliśmy surową „dwuacetonookaminę“, ekstrahowaliśmy ją eterem i poddawali oczyszczeniu przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.



Działanie bakteriostatyczne *in vitro* opisanych związków było przedmiotem badań prowadzonych przez prof. S. Ślópka (Wrocław, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej). Dotychczas okazało

Rys. 1. — Widmo absorpcji w ultrafiolecie pochodnych 1,3-oksazyny (II). Krzywa 4 — $R'' = R''' = H$; krzywa 5 — $R'' = CH_3$, $R''' = H$

się, że jedynie związek II ($R'' = R''' = H$) ma wprawdzie umiarkowane, ale wyraźne działanie przeciwegzotyczne, natomiast pozostałe z opisanych wyżej pochodnych tetrahydro-1,3-oksazyny nie wykazują działania bakteriostatycznego godnego uwagi. Aminoalkohole (I) nie wykazują godnego uwagi działania bakteriostatycznego wobec saprofitycznych szczepów *Mycobacteria*.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

„Dwuacetonookaminy“ (I)

Do 50 g tlenku mezytylu dodawano stechiometryczną ilość odpowiedniej aminy i mieszano. Przy dodawaniu metylo- i dwumetyloaminy następowała egzotermiczna reakcja. Mieszaninę reakcyjną z amoniakiem lub metyloaminą albo dwumetyloaminą⁴⁾ wstrząsano w ciągu około 5 godzin. Pozostawiano na pewien czas, tym dłuższy, im reakcja na początku była mniej egzotermiczna. Następnie roztwór zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym (1 : 2) i ziebiono lodem. Do mieszaniny reakcyjnej dodawano podwójnie obliczoną ilość 4,5%-owego amalgamatu sodu⁷⁾ utrzymując rozcieńczonym kwasem solnym pH 6—7. Reakcja była silnie egzotermiczna. Po zakończonej redukcji i oddzieleniu rtęci do roztworu dodawano odpowiednią ilość stałego wodorotlenku potasowego a następnie wolną zasadę ekstrahowano eterem. Po wysuszeniu siarczanem sodu i oddestylowaniu eteru pozostałość oczyszczono przez destylację. Otrzymane dwuacetonookaminy są dobrze rozpuszczalne w eterze, alkoholu etylowym, rozcieńczonym kwasie solnym, wodzie. Własności związków I podaje tablica 1.

Pochodne 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyn o budowie (II)

A. Zastosowano dwie metody. Jedną z nich zastosowano do otrzymania związków 4 i 5 (tablica 2).

Do świeżo przedestylowanej odpowiedniej dwuacetonalkaminy wkraplano obliczoną ilość 35%-owego formaldehydu i mieszano, przy czym reakcja była silnie egzotermiczna. Po całkowitym wkropleniu formaldehydu pozostawiono na 3—6 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodawano stałego wodorotlenku potasu do nasycenia. Wydzieloną zasadę ekstrahowano kilkakrotnie eterem. Wyciąg eterowy suszono siarczanem sodu, odpędzono eter i pozostałość destylowano.

Oksazyny są rozpuszczalne w alkoholu etylowym, eterze, rozc. kwasie solnym i w wodzie.

B. Metoda zastosowana do otrzymywania związków (6), (7), (8) (tablica 2).

Dwuacetonalkaminę ogrzewano ze stechiometrycznie obliczoną ilością odpowiedniego aldehydu w zatopionej rurze w temp. 130—160° w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono eterem i dodano bezwodnego węglanu potasu, pozostawiono na kilka godzin, odparowano eter i destylowano.

Przy otrzymywaniu oksazyny (8) po odparowaniu eteru otrzymano produkt kryształiczny.

Oksazyny rozpuszczalne są w alkoholu etylowym, eterze, nierozpuszczalne w wodzie.

Własności związków podaje tablica 2.

Chlorowodorki „dwuacetonalkamin“ oraz 4,4,6-trójmetylo-tetrahydro-1,3-oksazyny i jej pochodnych

Chlorowodorki dwuacetonalkamin i oksazyn otrzymano przez działanie na nie stężonym eterowym roztworem chlorowodoru. Chlorowodorki związków (3), (4), (5) wytrąciły się po dłuższym staniu w eksykatorze próżniowym. Pozostałe wytrąciły się natychmiast. Chlorowodorek oksazyny (8) jest słabo rozpuszczalny w kwasie solnym rozcieńczonym i stężonym oraz w wodzie. Inne są dobrze rozpuszczalne w alkoholu, kwasie solnym, wodzie, nierozpuszczalne w eterze.

Pikryniany dwuacetonalkamin i pochodnych 4,4,6-trójmetylo-tetrahydro-1,3-oksazyn

Pikryniany związków (1), (2), (3) i (4), otrzymano przez działanie alkoholowego roztworu kwasu pikrynowego na alkoholowy roztwór substancji do reakcji kwaśnej i następnie odparowanie do sucha na łaźni wodnej. Tak otrzymany stop wygotowywano z eterem w celu usunięcia nadmiaru kwasu pikrynowego. Krystalizowano z alkoholu. Pikryniany pozostałych związków wytrącały się od razu po zmieszaniu alkoholowych roztworów.

N-nitrozopochodne związków (II)

Do 5 g pochodnych 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny dodano około 40 ml wody i zakwaszono rozcieńczonym kwasem solnym. Następnie dodano podwójnie obliczoną ilość azotynu potasu jako stężony roztwór wodny. Roztwór ogrzano do 80°. Po oziębieniu wodny roztwór wyekstrahowano kilkakrotnie eterem. Wyciąg eterowy

zadano rozcieńczonym wodorotlenkiem potasu, przemyto kilkakrotnie niewielkimi ilościami wody, wysuszono siarczanem sodu i oddestylowano eter. Po oddestylowaniu eteru w przypadku przyrządzenia nitrozozwiązku oksazyny (4) destylowano otrzymany olej, w przypadku zaś oksazyny (6) po odpędzeniu eteru otrzymano krystaliczny osad. Oba nitrozwiązki dają reakcję Liebermana.

Działanie stężonego kwasu solnego na N-nitrozopochodne 4,4,6-trójmetylotetrahydro-1,3-oksazyny

1 g nitrozozwiązku zadano kilkoma kroplami stęż. HCl, przy czym natychmiast zaczęły się wydzielać duże ilości tlenków azotu. Po odessaniu tlenków azotu pod zmniejszonym ciśnieniem sucha pozostałość została zidentyfikowana jako odpowiedni chlorowodorek. Temperatura topnienia mieszaniny nie wykazywała depresji.

Działanie wody na chlorowodorki 4,4,6-trójmetylotetrahydro- 1,3-oksazyny i jej pochodne

1 g chlorowodoru odpowiedniej oksazyny rozpuszczono w 50 ml wody i ogrzewano do wrzenia od kilku do kilkunastu godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie wodę oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Destylat zadano roztworem 2,4-dwunitrofenylohydrazyny. Wytrącony osad odpowiedniego 2,4-dwunitrofenylohydrazonu identyfikowano przez mieszany punkt topnienia z próbką wzorcową. Suchą pozostałość po destylacji identyfikowano jako chlorowodorek odpowiedniej alkaminy powstałej z rozkładu lub nierozłożonej oksazyny w zależności od rodzaju związku i czasu ogrzewania.

W niektórych doświadczeniach kolbę z roztworem nasświetlano promieniami lampy kwarcowej typu lekarskiego z odległości 1 m (tablica 3). Skracало to czas potrzebny do osiągnięcia hydrolizy.

Działanie stężonego kwasu solnego na chlorowodorki 4,4,6-trójmetylo- tetrahydro-1,3-oksazyny i jej pochodnych

1 g chlorowodoru oksazyny rozpuszczano w 50 ml stęż. HCl i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia od kilku do kilkudziesięciu godzin. Następnie kwas oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Dalsze postępowanie jak w przypadku prób działania wody na chlorowodorki oksazyn.

Doświadczenie powtarzano stosując nasświetlenie roztworu lampą kwarcową jak poprzednio. Osiągnięto tą drogą widoczne skrócenie czasu trwania reakcji.

Działanie alkoholowego roztworu HCl na chlorowodorki 4,4,6-trójmetylo- tetrahydro-1,3-oksazyny i jej pochodnych

1 g chlorowodoru oksazyny rozpuszczano w mieszaninie 80 ml 96%-owego alkoholu etylowego i 2 ml stężonego HCl i ogrzewano do wrzenia kilka godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oddestylowaniu 1/2 roztworu dodawano do kolby destylacyjnej 20 ml alkoholu i 20 ml wody i oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem prawie do sucha. Dalsze postępowanie analogiczne do powyżej opisanych prób rozkładu wodą i kwasem solnym.

Również i tutaj wykonano serię doświadczeń, w których kolbę z roztworem naświetlano lampą kwarcową. Pod wpływem naświetlania osiągnięto skrócenie czasu trwania reakcji.

Autorzy składają podziękowanie: prof. S. Ślōpkowi za zbadanie próbek substancji *in vitro* wobec *Mycobacteria*, mgr D. Ciecierskiej i mgr B. Kontnik za wykonanie doświadczeń w spektrofotometrze a mgr J. Świątosławskiej za opiekę nad tymi doświadczeniami.

Otrzymano 21.V.1955.

LITERATURA CYTOWANA

1. Poprzednie publikacje:

- I. Hirst E. W., Jones J. K. N., Minahan S., Ochyński F. W., Thomas A. T., Urbański T., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 924.
- II. Urbański T., Ślōpek S., patrz 2.
- III. Urbański T., Lipska E., *Roczniki Chem.*, **26**, 182 (1952).
- IV. Urbański T., Gürne D., *Roczniki Chem.*, **28**, 175 (1954).
- V. Urbański T., *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III*, **1**, 239 (1953).
- VI. Urbański T., Ciecierska D., *Roczniki Chem.*, **29**, 11 (1955).
- VII. Urbański T., Piotrowska H., *Roczniki Chem.*, **29**, 379 (1955).
- VIII. Urbański T., Kolesińska J., *Roczniki Chem.*, **29**, 392 (1955).
- IX. Eckstein Z., Sobótka W., Urbański T., *Roczniki Chem.*, w druku.
- X. Urbański T., Kolesińska J., Piotrowska H., *Bull. Acad. Polon., Sci., Cl. III*, **3**, (1955).
- XI. Urbański T., Gürne D., *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III*, **3**, (1955).
2. Urbański T., Ślōpek S., *Nature*, **168**, 562 (1951); Urbański T. i inni, *Gruźlica*, **20**, 157 (1952).
3. Kohn M., *Monatsch.*, **25**, 135, 817, 830, 850 (1904).
4. Haeseler P. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1195 (1925).
5. Urbański T., Gürne D., patrz 1. XI.
6. Urbański T., patrz 1. V; Urbański T., Ciecierska G., patrz 1. VI.
7. Booth H. S., *Inorganic Syntheses* **1**, 10 (New York, 1939).

ON DERIVATIVES OF 1,3-OXAZINE. XII. ON PROPERTIES OF SOME DERIVATIVES OF 4,4,6-TRIMETHYL-TETRAHYDRO-1,3-OXAZINE

by T. URBAŃSKI and B. GĄC-CHYLŃSKA

*Department of Organic Technology II, Institute of Technology, Warszawa,
Institute of Tuberculosis, Warszawa.*

On the basis of previously discovered bacteriostatic action of derivatives of 5-nitrotetrahydro-1,3-oxazine¹⁾ on *Mycobacteria* and *Rickettsia*²⁾, the authors of the present paper prepared a number of derivatives of tetrahydro-1,3-oxazine, which do not contain a nitrogroup. It was expected, that such substances would produce a less toxic effect.

The attention of the authors has been drawn to the preparation of derivatives of 4,4,6-trimethyltetrahydro-1,3-oxazine (II) by acting with

aldehydes on 1,3-dimethyl-3-aminobutanol (I, $R' = R'' = H$), or 1,3-dimethyl-3-methylaminobutanol (I, $R' = H$, $R'' = CH_3$). The reaction was formerly studied by K o h n ³⁾.

It has now been found by S. Ś l o p e k (Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław) that the simplest of the 1,3-oxazine derivatives (II, $R' = R'' = H$) — substance (4) — table 2, possesses a definite, although moderate bacteriostatic action on *Saprophytic Mycobacteria*. This encouraged us to prepare a number of new derivatives of 4,4,6-trimethyltetrahydro-1,3-oxazine and their salts, to examine their chemical properties and their bacteriostatic action.

Thus the cyclisation of aminoalcohols (I) was now achieved not only with formaldehyde but also with benzaldehyde, *p*-chloro- and *p*-nitrobenzaldehyde.

Table 1 brings aminoalcohols of K o h n (I) and their, mostly unknown salts.

Table 2 shows derivatives of tetrahydro-1,3-oxazine and their salts, partly unknown in literature. The products (6), (7) and (8) have been found relatively unstable and their analysis is subject to deviation beyond the usual norms.

The main part of our work was dedicated to finding the conditions which lead to hydrolysis of the tetrahydro-1,3-oxazine ring and splitting off of a molecule of aldehyde. It proved interesting to state, to what extent this reaction is similar to the analogous one, formerly observed for derivatives of 5-nitrotetrahydro-1,3-oxazine ¹⁾.

It has been found that all hydrochlorides (II), when warmed in aqueous solution split off the molecule of aldehyde and the corresponding aminoalcohol (I) results.

Different substances (II) possess a different stability towards the above mentioned hydrolysis. The most stable are products (4) and (5) (Table 2) where formaldehyde was used for cyclisation. Less stable are products (II) which have been obtained by using aromatic aldehydes for cyclisation.

The products (4) and (5) are remarkably stable against the action of boiling conc. hydrochloric acid: they were unchanged after 30 hours of boiling.

The ultra-violet absorption spectra of the products (4) and (5) do not show any maximum of absorption (fig. 1). This is in agreement with the former experiments of one the authors ⁶⁾, where the absorption spectra of the derivatives of 5-nitrotetrahydro-1,3-oxazine have been described. The spectra in question show only a maximum corresponding to the nitro-group.