

O PRODUKTACH REAKCJI 2-HYDROKSY-3-NAFTOESANU METYLU
Z FORMALDEHYDEM I CYKLOHEKSYLO- ORAZ BENZYLOAMINĄ*

ON PRODUCTS OF REACTION OF METHYL 2-HYDROXY-3-NAPHTHOATE WITH FORMALDEHYDE AND CYCLOHEXYLAMINE OR BENZYLAMINE

Tadeusz URBAŃSKI, Andrzej CHIMIĄK i Zygmunt ECKSTEIN

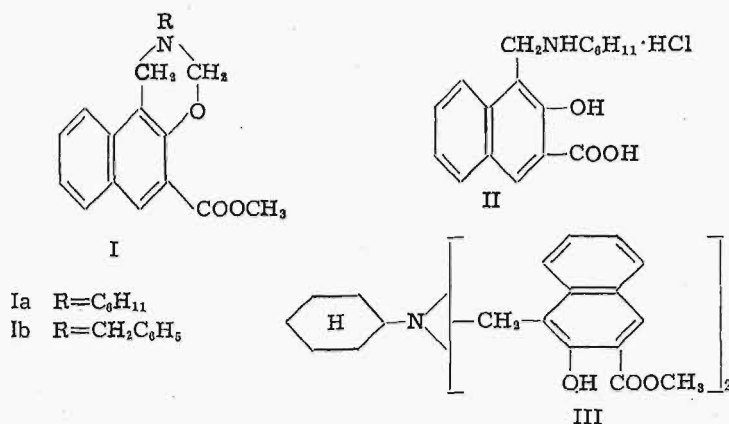
Katedra Technologii Organicznej II Politechniki, Warszawa

Autonzy postawili sobie za zadanie otrzymanie pochodnych 1,3-oksazyny mającej w cząsteczce grupę karboksylową, a więc zdolną do dalszych przemian. W dotychczas opisanych w literaturze pracach nad 1,3-benzo- i -naftokszazynami nie badano wpływu obecności grupy karboksylowej w pozycji *orto* do hydroksylowej na aktywację wodoru przy węglu sąsiednim do grupy hydroksylowej pierścienia aromatycznego. Nasze wstępne próby wykazały, że wpływ taki jest możliwy, zwłaszcza, gdy grupę karboksylową podda się estryfikacji.

Jako substancję modelową w naszej pracy użyliśmy 2-hydroksy-3-naftoesanu metylu. Wydawało się logiczne, iż wodór w pozycji 1 pierścienia naftalenowego powinien być szczególnie reaktywny, co umożliwiałoby powstanie układu nafto-1,3-oksazynowego. Ester ten kondensowaliśmy z formaldehydem (2 mole) i cykloheksylo- lub benzyloaminą (1 mol) w środowisku zasadowym. W wyniku reakcji otrzymaliśmy z wysoką wydajnością 3-podstawione pochodne 2,3-dwuhydro-3'-karboksymetylo(1',2':5,6)-nafto-1,3-4-oksazyny (I). W przypadku użycia cykloheksyloaminy do zamknięcia pierścienia oksazynowego powstały związek (Ia) ma w pozycji 3 resztę cykloheksylową ($R = C_6H_{11}$), natomiast użycie benzyloaminy prowadzi do pochodnej benzylowej (Ib; $R = CH_2C_6H_5$).

Reakcję kondensacji prowadziliśmy w sposób zasadniczo podobny do opisanego przez Burke'a⁴⁾. Obecność grupy karboksymetylowej pozwoliła nam na otrzymanie dalszych pochodnych (np. hydrazydów).

* O pochodnych 1,3-oksazyny Cz. XXIII^{1,2)}; Publikacja XLI z cyklu „Poszukiwania nowych chemoterapeutyków grzybiczych”.



Na przykładzie związku (Ia) przestudiowaliśmy reakcję typową dla pochodnych 1,3-oksazyny, tj. hydrolizę pod wpływem ogrzewania z rozc. kwasem solnym, która przebiega z odczepieniem cząsteczki formaldehydu. W powyższym przypadku następowała równocześnie hydroliza grupy estrowej i powstawał chlorowodorek kwasu 1-cykloheksyloaminometylo-2-hydroksynaftoesowego-3 (II). Ogrzewanie 3-cykloheksylo-2,3-dwuhydro-3'-karboksymetylo(1',2':5,6)-nafto-1,3-4-oksazyny (Ia) z hydratym hydrazyny powoduje powstanie odpowiedniego hydrazynu.

Prowadząc reakcję estru metylowego kwasu 2-hydroksy-3-naftoesowego z formaldehydem i cykloheksyloaminą przez okres kilku dni w temp. pokojowej otrzymaliśmy N,N-dwu(2-hydroksy-3-karboksymetylo-1-naftylo)-cykloheksyloaminę (III). Związek (III) ogrzewany z nadmiarem formaldehydu i cykloheksyloaminy lub N,N-dwu(hydroksymetylo)-cykloheksyloaminy przechodzi w pochodną 1,3-naftoksazyny (Ia). Należy podkreślić, że związki (Ia) i (Ib) są substancjami bezbarwnymi, natomiast wszystkie produkty reakcji w których grupa hydroksylowa nie jest związana np. w układ heterocykliczny, są zabarwione na żółto.

Jednym z celów naszej pracy było również kontynuowanie badań nad pochodnymi 1,3-benzoksazyny jako chemoterapeutykami, gdyż w poprzednich pracach¹⁾ ustalono, iż związki te mają działanie bakteriostatyczne wobec prątków gruźlicy. Później wykazano, że mają one nadto wyraźne działanie przeciwrakowe²⁾.

Badania opisywanych w niniejszej pracy związków, wykonane przez prof. S. Ślópka w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu, wykazały, że związki (Ia i Ib) mają umiarkowane działanie bakteriostatyczne *in vitro* wobec prątków gruźlicy (w stężeniu około 60 mg %).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Ester metylowy kwasu 2-hydroksy-3-naftoesowego otrzymano metodą opisaną w literaturze⁵⁾ z wydajnością 87%.

3-Cykloheksylo-2,3-dwuhydro-3'-karboksymetylo (1',2':5,6) nafto-1,3,4-oksazyna (Ia)

Do ochłodzonego roztworu 16,5 g cykloheksyloaminy (20,3 ml tj. 0,16 mola) w 65 ml technicznego metanolu dodano 10 g (0,33 mola) paraformaldehydu i kilka kropel 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasowego. Chłodząc bieżącą wodą i mieszając otrzymano jednorodny roztwór, który w celu usunięcia drobnych zanieczyszczeń przesączono przed użyciem do dalszej reakcji. Do klarownego roztworu dodano 33,6 g (0,16 mola) estru metylowego kwasu 2-hydroksy-3-naftoesowego i mieszaninę ogrzewano do wrzenia na łaźni wodnej. Prawie natychmiast tworzy się brunatny roztwór. Po jego powstaniu usuwano rozpuszczalnik przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. W czasie destylacji nie ogrzewano zawartości kolby, roztwór w miarę usuwania metanolu mętniał i tworzyły się dwie warstwy. Należy podkreślić, że dłuższe ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną, jak też pozwolna krystalizacja z rozpuszczalnika sprzyja tworzeniu się substancji ubocznych i zmniejszeniu wydajności oksazyny.

W miarę odparowywania rozpuszczalnika w kolbie pojawia się substancja krystaliczna. Po odsączeniu i przemyciu metanolem otrzymano 37–39 g (68–69% wyd. teor.) oksazyny (Ia). Bezbarwne kryształy o t.t. 92–93,5°; związek nie rozpuszcza się w wodzie dobrze rozpuszcza się w etanolu, metanolu, benzenie, eterze i eterze naftowym. Roztwór metanolowy związku (Ia) nie daje reakcji barwnej z wodnym roztworem chlorku żelazowego. Produkt na świetle żółknie, podobnie jak pod wpływem kwaśnych oparów, w czasie krystalizacji ma tendencję do rozkładu i tworzenia roztworów przechłodzonych.

Analiza:

Dla wzoru $C_{20}H_{23}O_3N$ — Obliczono: 73,85% C, 7,1% H, 4,3% N;

otrzymano: 74,1% C, 6,9% H, 4,2% N.

3-Benzylo-2,3-dwuhydro-3'-karboksymetylo(1',2':5,6)nafto-1,3,4-oksazyna (Ib)

Do roztworu 10,1 g (0,05 mola) estru metylowego kwasu 2-hydroksy-3-naftoesowego w 100 ml bezw. alkoholu etylowego dodano roztwór 5,35 g (0,05 mola) benzyloaminy i 3,0 g (0,1 mola) paraformaldehydu w 25 ml etanolu zawierającego 4 krople 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasowego. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4 godz. na łaźni wodnej. Mętny roztwór przesączono na gorąco po dodaniu około 1 g węgla aktywnego. Po kilkunastu godzinach (a po zaszczerpieniu natychmiast) wydzielił się krystaliczny, biały osad. Otrzymano 12,1 g surowego produktu; po przemyciu alkoholem na sączku miał on t.t. 97–100°. Analitycznie czystą próbkę otrzymano przez krystalizację z etanolu (w czasie krystalizacji do roztworu dodawano kilka ziarenek kwaśnego węgla potasowego, za-

pobiegało to rozkładowi oksazyny w czasie ogrzewania). T.t. 107—107,5°. Związek ten (Ib) nie daje reakcji w roztworze alkoholowym z chlorkiem żelazowym.

Analiza:

Dla wzoru $C_{21}H_{19}O_2N$ — Obliczono: 4,2% N,
otrzymano: 4,3% N.

Chlorowodorek kwasu 1-cykloheksyloaminometylo-2-hydroksy-3-naftoesowego (II)

Roztwór 1 g (0,00307 mola) 3-ycloheksylo-2,3-dwuhydro-3-karboksymetylo-(1',2':5,6)nafto-1,3-4-oksazyny (Ia), 0,6 ml (około 0,0067 mola) stęż. kwasu solnego w 10 ml 85%-owego alkoholu etylowego poddano destylacji, wkraplając równocześnie etanol o podanym wyżej stężeniu, utrzymując stały poziom cieczy w kolbie destylacyjnej. Koniec nasadki odbieralnikowej był zanurzony w roztworze chlorowodoru 2,4-dwunitrofenylohydrazyny (1 g/0,00505/mola 2,4-dwunitrofenylohydrazyny w 150 ml stęż. kwasu solnego i 800 ml wody). Destylację prowadzono 4—5 godz. Otrzymano 0,549 g 2,4-dwunitrofenylohydrazonu formaldehydu, co odpowiada 85% wyd. teor., licząc na wydzielenie się jednej cząsteczki formaldehydu w procesie rozkładu związku (Ia). Hydrazon miał t.t. 162—163° (w literaturze podano t.t. 165—166°) i nie dawał depresji t.t. po zmieszaniu z produktem przyrządzonym oddzielnie.

W kolbie destylacyjnej wykrystalizował produkt (II) w ilości 1 g (około 96% wyd. teor.), który po oczyszczeniu przez krystalizację z metanolu miał t.t. 191—192° (z rozkł.).

Analiza:

Dla wzoru $C_{18}H_{22}O_3NCl$ — Obliczono: 64,4% C, 6,6% H, 4,2% N;
otrzymano: 64,75% C, 6,85% H, 4,2% N.

Produkt (II) daje pozytywną reakcję z azotanem srebra na Cl^- , z chlorkiem żelazowym w roztworze alkoholowym tworzy roztwór zabarwiony zielono.

N,N-Dwu[(2-hydroksy-3-karboksymetylo)-1-naftylometylo]-cykloheksyloamina (III)

Do ochłodzonego roztworu 1,65 g cykloheksyloaminy w 50 ml metanolu dodano 1 g paraformaldehydu i kilka kropel 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasowego, mieszano w celu otrzymania klarownego roztworu, silnie chłodząc go w strumieniu bieżącej wody. Roztwór ten dodano do 3,3 g estru metylowego kwasu 2-hydroksy-3-naftoesowego rozpuszczonego w 100 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną zostawiono w temp. pokojowej w otwartym naczyniu na okres 14 dni, a wydzielony po tym czasie krystaliczny produkt odsączono. Otrzymano 2,98 g (66,6% wyd. teor.) substancji (III), która po wielokrotnej krystalizacji z benzenu miała t.t. 159,5—160°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{32}H_{33}O_6N$ — Obliczono: 72,9% C, 6,3% H, 2,7% N;
otrzymano: 73,2% C, 6,1% H, 2,7% N.

Związek (III) jest rozpuszczalny po ogrzaniu w 50%-owym wodorotlenku potasowym, w roztworze alkoholowym daje pod wpływem chlorku żelazowego zabarwienie żółtozielone.

N,N-Dwu[(2-acetoksy-3-karboksymetylo)-1-naftylometylo]cykloheksyloamina

5,27 g (0,01 mola) związku (III) dodano do 10 ml bezwodnika octowego (0,01 mola) i wstrząsając dolano 20 ml bezwodnej pirydyny. Po około 30 min. osad rozpuścił się całkowicie. Roztwór zostawiono w temp. pokojowej na okres 23 dni tj. do momentu pojawienia się krystalicznego produktu. Mieszaninę wylano do 200 ml wody i odsączono wydzielony osad. Oczyszczono go przez krystalizację z benzenu. Wydajność acetylowania była ilościowa. Otrzymany produkt nie rozpuszcza się w metanolu, b. słabo w eterze, roztwory alkoholowe nie dają reakcji barwnej z chlorkiem żelazowym. Czysty produkt ma t.t. 208—209°.

Analiza:

Dla wzoru $C_{36}H_{37}O_8N$ — Obliczono: 2,3% N, 14,0% CH_3CO ;

otrzymano: 2,6% N, 14,2% CH_3CO .

Otrzymanie 3-cykloheksylo-2,3-dwuhydro-3'-karboksymetylo/1',2':5,6/-nafto-1,3-4-oksazyny (Ia) z N,N-dwu[(2-hydroksy-3-karboksymetylo)-1-naftylometylo]cykloheksyloaminy (III)

Do roztworu 9,9 g (0,1 mola) cykloheksyloaminy i 6 g paraformaldehydu w 40 ml metanolu (sporządzonego w sposób analogiczny do opisywanego poprzednio) dodano 4,6 g (0,0088 mola) N,N-dwu[(2-hydroksy-3-karboksymetylo)-1-naftylometylo]-cykloheksyloaminy (III). Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 30 min. Do powstałego roztworu dodano tyle wody, by nie wywołać zmętnienia. Podczas powolnego chłodzenia krystalizuje produkt reakcji. Otrzymano 3,5 g substancji (61% wyd. teor.), która po krystalizacji z metanolu ma t.t. 92—93° i po zmieszaniu z otrzymaną poprzednio 1,3-naftoksazyną odpowiadającą wzorowi (Ia) nie daje obniżenia t.t.

Hydrazyd kwasu 3-cykloheksylo-2,3-dwuhydro(1',2':5,6)nafto-1,3-4-oksazyno-2'-karboksylowego

6,5 g 3-cykloheksylo-2,3-dwuhydro-3'-karboksymetylo(1',2':5,6)-nafto-1,3-4-oksazyny (Ia) rozpuszczono na gorąco w 50 ml metanolu i dodano 20 ml hydratu hydrazyny (w postaci 40%-owego roztworu wodnego) oraz nieco alkoholu, aby usunąć powstałe zmętnienie. Do roztworu dodano 0,3 g węgla aktywnego i przesączono, a następnie przesącz ogrzano w celu zapoczątkowania reakcji. Tworzy się szybko krystaliczny osad, który odsączono po dwu dniach stania w temp. pokojowej. Otrzymano 5 g (77% wyd. teor.) substancji intensywnie żółtej. Produkt nie rozpuszcza się w 50%-owym roztworze wodorotlenku potasowego i nie wykazuje w roztworze alkoholowym reakcji z chlorkiem żelazowym. Krystalizowany z metanolu ma t.t. 148—150° (z rozkładem).

Analiza:

Dla wzoru $C_{19}H_{23}O_2N_2$ — Obliczono: 12,9% N,

otrzymano: 13,2% N.

Otrzymano 27.XI.1958.

LITERATUR ACYTOWANA

1. Urbański T., Gürne D., Eckstein Z., Ślopek S., *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III.*, **3**, 397 (1955); Eckstein Z., Sobótka W., Urbański T., *Roczniki Chem.*, **30**, 133 (1956); Urbański T., Szczyciński B., *Roczniki Chem.*, **30**, 1295 (1956); Urbański T., Radzikowski Cz., Ledóchowski Z., Czarnocki W., *Nature*, **178**, 1351 (1956); Urbański T., Piotrowska H., *Roczniki Chem.*, **31**, 553 (1957); Urbański T., Dąbrowska H., Lesiowska B., Piotrowska H., *Roczniki Chem.*, **31**, 687 (1957); Urbański T., Gürne D., *Roczniki Chem.*, **31**, 855 (1957); Urbański T., Gürne D., *Roczniki Chem.*, **31**, 869 (1957).
2. Urbański T., Gürne D., Eckstein Z., Ślopek S., *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III.*, **3**, 397 (1955).
3. Urbański T., Radzikowski Cz., Ledóchowski Z., Czarnocki W., *Nature*, **178**, 1351 (1956).
4. Burke W. J., Kolbezen M. J., Stephens C. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3601 (1952); Burke W. J., Reynolds R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1291 (1954); Burke W. J., Murdock K. C., Ec G., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1677 (1954).
5. Cohen J. B., Dudley H. W., *J. Chem. Soc.*, **97**, 1748 (1910).

SUMMARY

The authors prepared 1,3-naphthoxazine derivatives starting from methyl 2-hydroxy-3-naphthoate, formaldehyde and primary amines. The following amines were used: cyclohexylamine and benzylamine to yield the products (Ia) and (Ib) respectively.

The product (Ia) was subjected to the hydrolysis common to 1,3-oxazine derivatives: on warming with diluted hydrochloric acid, formaldehyde was split off. Simultaneously the hydrolysis of the ester occurred and the product (II) resulted.

The product (Ia) reacted with hydrazine hydrate, to yield the corresponding hydrazide.

When methyl 2-hydroxy-3-naphthoate reacted with formaldehyde and cyclohexylamine at room temperature the non cyclic amine (III) was obtained. The product (III), when warmed with an excess of formaldehyde and N,N-di(hydroxymethyl)cyclohexylamine, yielded the substance (Ia).

The products (Ia) and (Ib) possess a moderate tuberculostatic action *in vitro*.

Department of Organic Technology II,
Institute of Technology, Warszawa