

Enzymatische Hydrolyse von 1 und 2

Je 10 mg **1** und **2** wurden in je 1 ml Wasser gelöst und mit einer Mischung von 1 mg Emulsin in 1 ml Phosphatpuffer (pH 6) versetzt. Nach 24 Std. wurde ausgeethert (Aglykon entfernt), die wäßrige Phase auf ein kleines Vol. eingeengt und chromatographiert. DC (Standardbedingungen; Kieselgel 60F₂₅₄, Merck; Ethylacetat/Methanol/Essigsäure/Wasser (60:15:15:10)⁹) als Fließmittel; TTC und Vanillin-Schwefelsäure zum Nachweis; D- β -Glucose als Vergleichssubstanz): R_f (Hydrolysat) = 0,42; R_f (Glucose) = 0,42.

Literatur

- 1 Woei-Song Kan, *Manual of Vegetable Drugs in Taiwan, Part I*, Chinese Medicine Publishing, Inc., Taipei 1978.
- 2 O. Eichler und C. Koch, *Arzneim. Forsch.* 20, 107 (1970).
- 3 H. Rimpler und H. Timm, *Z. Naturforsch.* 29c, 111 (1974).
- 4 H. Inouye, S. Ueda, M. Hirabayashi und N. Shimokawa, *Yakugaku Zasshi* 10, 943 (1966); C.A. 66, 46561z (1967).
- 5 J.M. Bobbit und K.P. Segebarth, *Cyclopentanoid Terpene Derivates* (W.I. Taylor und A.R. Battersby, ed.), Marcel Dekker, New York 1969.
- 6 John R. Dyer, *Applications of Absorption Spectroscopy of Organic Compounds*, Ko-Shue-Tu-Su-So, Taipei 1977.
- 7 D.H. Williams und I. Fleming, *Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung*, Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- 8 H. Inouye, S. Inouye, N. Shimokawa und M. Okigawa, *Tetrahedron Lett.* 6, 683 (1968).
- 9 T. Kartnig und O. Wegschaider, *J. Chromatogr.* 61, 375 (1971).

[Ph 354]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 836–841 (1981)

Über Mannichbasen, 16. Mitt.¹⁾**Hydroxylaminomethylierungsreaktionen von 4-Chlor-1-naphthol**

Hans Möhrle* und Kristina Tröster

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
4000 Düsseldorf 1

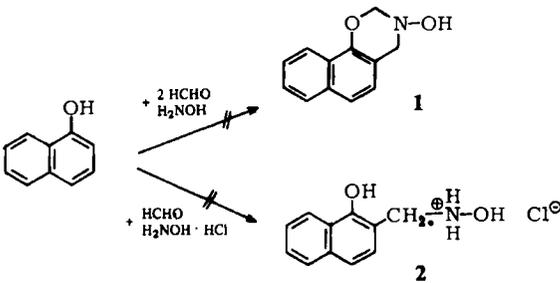
Eingegangen am 19. Dezember 1980

1-Naphthol zeigt keine Ähnlichkeit zu 2-Naphthol im Reaktionsverhalten gegenüber Hydroxylamin/Formaldehyd. Erst durch Blockierung der 4-Stellung kann die offenkettige Mannichbase als Hydrochlorid **5** erhalten werden. **5** gibt mit aliphatischen Aldehyden Dihydrooxazine, die in Lösung im Gleichgewicht mit den offenkettigen Hydroxynitron-Formen vorliegen. Aus aromatischen Aldehyden und **5** entstehen ausschließlich Hydroxynitron.

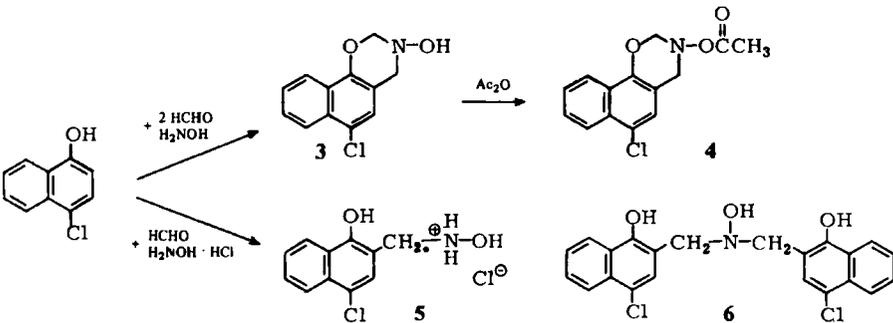
Mannich Bases, XVI: Hydroxylaminomethylation of 4-Chloro-1-naphthol

1-Naphthol shows no analogy to 2-naphthol in reaction with hydroxylamine/formaldehyde. After blocking position 4, the open chain mannich base is obtained as hydrochloride **5**. With aliphatic aldehydes **5** gives dihydrooxazines which, in solution, are in equilibrium with the open-chain hydroxynitron forms. From aromatic aldehydes and **5** only hydroxynitrones are formed.

Kürzlich konnten wir zeigen¹⁾, daß die von *Duff* und *Bills* vorgeschlagene O-Amino-alkyl-Struktur²⁾ für das Reaktionsprodukt aus 1-Naphthol und Hexamethylentetramin nicht zutrifft, und auch keine der entsprechenden Umsetzung von 2-Naphthol analoge Verbindung vorliegt³⁾.

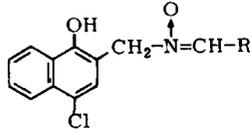
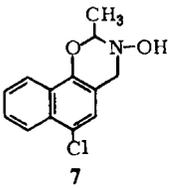


Nummehr stellten wir fest, daß 1-Naphthol bei der Reaktion mit 2 Molen Formaldehyd und Hydroxylamin nicht das Dihydrooxazin-Derivat **1** ergibt⁴⁾ und mit Formaldehyd und Hydroxylaminhydrochlorid dieses Phenol nicht die Mannichbase **2** in Form des Salzes liefert⁵⁾.



Dagegen resultiert aus der Umsetzung von 4-Chlor-1-naphthol das erwartete cyclische Hydroxylamin **3**, das sich mit Acetanhydrid unter Erhalt des Dihydrooxazin-Rings zum O-Acetylhydroxylamin **4** umwandeln läßt. Auch das Hydrochlorid der offenen Hydroxylamin-Mannichbase **5** konnte entsprechend der Verhaltensweise von 2-Naphthol dargestellt werden, im Gegensatz dazu gelang allerdings die Isolierung des entsprechenden disubstituierten Produkts **6** nicht⁵⁾.

Die freie Base von **5** war recht instabil, so daß direkt das Salz **5** mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt wurde.



7a R = CH₃

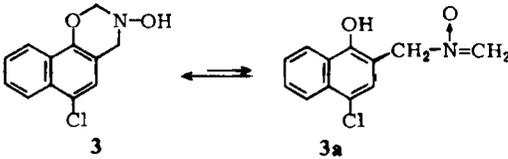
8 R =

9 R =

10 R =

Die Reaktion von **5** mit Acetaldehyd ergab das Oxazin-Derivat **7**, wogegen die Umsetzung mit aromatischen Aldehyden zu offenkettigen Hydroxynitronen führte.

Die aus den aliphatischen Aldehyden hergestellten tricyclischen Verbindungen zeigten in Lösung Gleichgewichte mit den ringoffenen Formen.



Schon im ¹H-NMR-Spektrum des Derivates mit Formaldehyd **3** war in deuteriertem DMSO außer dem Singulett bei 5,08 ppm, das von den beiden Protonen der -O-CH₂-N-Gruppierung stammt, ein weiteres Singulett geringerer Intensität bei 5,24 ppm zu erkennen, das den Protonen der in 2-Stellung am Kern substituierten Methylengruppe der offenen Nitronform zuzurechnen ist. Daneben waren um ca. 7 ppm zwei Dubletts zu sehen, die von den nicht äquivalenten Protonen der Methylidengruppe aus der Nitronform **3a** stammen.

Noch deutlichere Hinweise für das Vorliegen eines Gleichgewichtes zeigte das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **7**. Wie bei dem entsprechenden 2-Naphtholderivat⁵⁾ waren in deuteriertem DMSO zwei verschiedene Spezies zu erkennen, wobei hier jedoch die offene Nitronform **7a** überwog.

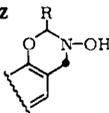
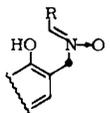
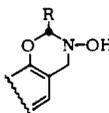
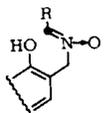
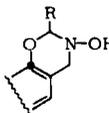
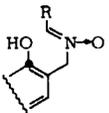
Die ¹H-NMR-Spektren von **8-10**, den Derivaten der aromatischen Aldehyde, zeigten keine Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Gleichgewichtes mit einer geschlossenen Hydroxylaminform.

Die ¹³C-NMR-Spektren bestätigten diese Befunde. Im Gegensatz zum „Benzaldehyd-Derivat“ des 2-Naphthols, das ein Gleichgewicht von 7 % geschlossener Hydroxylamin-Form neben 93 % Hydroxynitron ergibt⁵⁾, zeigte **10** auch in Lösung nur die offene Spezies.

Die Ergebnisse der ¹³C-NMR-Spektren sind in der Tab. 1, S. 839 zusammengefaßt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Tab. 1: Chemische Verschiebung δ (ppm) charakteristischer Kohlenstoffe; **9** wurde in $CDCl_3$, die anderen Substanzen in $DMSO-d_6$ vermessen.

Substanz						
8		66.01		135.74		152.34
9		65.99		136.01		153.59
10		65.86		136.69		153.26
7 \rightleftharpoons 7a	54.08	64.15	87.99	139.83	?	154.10
3 \rightleftharpoons 3a	53.47	64.25	83.57	129.26	147.16	151.10

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾ DC: DC-Alufolien Kieselgel 60F 254 „Merck“, Laufstrecke 13 cm, Kammer-sättigung; Fließmittel (ml): I: $CHCl_3$ /Isopropanol/Konz. NH_3 70 + 30 + 2; II: $CHCl_3$ /Aceton 65 + 35; III: $CHCl_3$ /Isopropanol 70 + 30.

6-Chlor-2,3-dihydro-4H-naphth[2,1e][1,3]oxazin-3-ol (**3**)

6-Chlor-2-(methylidenaminomethyl)-1-naphthol-N-oxid (**3a**)

Zu einer Lösung von 8,95 g 4-Chlor-1-naphthol in 65 ml 96proz. Ethanol wurden 9,0 g 35proz. Formaldehydlösung und 5,2 g Hydroxylammoniumchlorid in 75 ml N-NaOH zugefügt. Mit einigen Tropfen konz. Salzsäure wurde die Lösung auf pH~3 eingestellt. Über einen Zeitraum von vier Wochen schied sich kristalline Substanz ab, die aus 96proz. Ethanol umkristallisiert wurde. Schmp.: 151° (Zers.). Ausb.: 4,7 g (40% d.Th.). Rf: 0,51 (Fließm. I). IR: 3245 (breit), 3060, 2960, 2900, 1640, 1625, 1590, 1565, 1500, 1465, 1455, 1420, 1395, 1370, 1300, 1290, 1260, 1215, 1200, 1180, 1150, 1100, 1080, 1045, 1010, 1000, 975, 955, 945, 920, 865, 860, 850, 815, 790, 770, 755, 735, 700, 650, 615. ¹H-NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) = 8,74 (s, 1 H, austauschbar, -OH), 7,99–8,16 (m, 2 H, arom. H), 7,46–7,69 (m, 2 H, arom. H), 7,34 (s, 1 H, arom. H), 5,08 (s, 2 H, -O-CH₂-N), 4,22 (s, 2 H, -CH₂-N). Hinweise auf **3a**: 12,51 (s, austauschbar, -OH), 6,75 und 7,06 (AB-System, J_{AB} = 8 Hz. $H_2C=N \rightarrow O$). MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M^+ 235 (11), 190 (100), 163 (46), 128 (9), 127 (41), 126 (21). $C_{12}H_{10}ClNO_2$ (235,7) Ber. C 61,2 H 4,28 N 5,9 Gef. C 61,3 H 4,35 N 6,0.

3-Acetoxy-6-chlor-2,3-dihydro-4H-naphth[2,1e][1,3]oxazin (**4**)

1,0 g **3** wurde unter Erwärmen in 70 ml Acetanhydrid gelöst und die Lösung anschließend 10 min. unter Rückfluß erhitzt. Danach blieb der Ansatz 5 h bei Raumtemp. stehen. Beim Versetzen des Acetylierungsgemisches mit 300 ml Wasser bildeten sich zwei Phasen. Die ölige Phase wurde abgetrennt, bei Zugabe von wenig Ether kristallisierte das Öl durch. Aus Ethanol Schmp.: 128°.

Ausb.: 880 mg (77 % d.Th.). IR: 3080, 3020, 2960, 2920, 1760, 1620, 1595, 1565, 1555, 1500, 1455, 1415, 1390, 1370, 1305, 1260, 1210, 1195, 1180, 1150, 1095, 1070, 1035, 995, 960, 945, 920, 900, 875, 820, 780, 760, 750, 735, 700, 650. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,08–8,20 (m, 2 H, arom. H), 7,46–7,64 (m, 2 H, arom. H), 7,10 (s, 1 H, arom. H), 5,19 (s, 2 H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}-$), 4,43 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 2,01 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$). MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M^+ 277 (11), 235 (3), 217 (31), 204 (3), 190 (100), 163 (34), 128 (27), 127 (17), 126 (6). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (277,7) Ber. C 60,6 H 4,36 N 5,0 Gef. C 60,5 H 4,39 N 4,9.

(1-Hydroxy-6-chlor-2-naphthylmethyl)-hydroxylammoniumchlorid (5)

Analog⁵⁾ wurde eine Lösung von 8,95 g 4-Chlor-1-naphthol in 25 ml 96proz. Ethanol und 7,5 ml konz. Salzsäure mit 4,0 g 35proz. Formaldehydlösung und 3,5 g Hydroxylammoniumchlorid umgesetzt. Die beim Abkühlen abgeschiedenen Nadeln wurden aus 96proz. Ethanol/Ether umkristallisiert. Schmp.: 202° (Zers.). Ausb.: 10,2 g (78 % d.Th.). Rf: 0,39 (Fließm. II). IR: 3250 (sehr breit), 3120, 2960, 2920, 2850, 2800, 2750, 2730, 2700, 2580, 1620, 1595, 1550, 1535, 1500, 1470, 1455, 1430, 1425, 1380, 1330, 1300, 1270, 1240, 1195, 1175, 1155, 1105, 1055, 1035, 1020, 950, 910, 890, 870, 855, 765, 730, 670. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 11,14 (s, breit, 4 H, austauschbar, $-\text{OH}$, $\text{H}-\text{N}^+(\text{OH})$), 8,34–8,46 (m, 1 H, arom. H), 8,02–8,14 (m, 1 H, arom. H), 7,51–7,78 (m+s, 3 H, arom. H), 4,54 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$). MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M^+ 223 (23), 205 (44), 190 (100), 162 (48), 128 (20), 127 (41), 126 (16). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2 \cdot \text{HCl}$ (260,1) Ber. C 50,8 H 4,26 N 5,4 Gef. C 50,9 H 4,23 N 5,4.

6-Chlor-2-methyl-2,3-dihydro-4H-naphth[2,1e][1,3]oxazin-3-ol (7)
2-(Ethylidenaminomethyl)-6-chlor-1-naphthol-N-oxid (7a)

2,6 g **5** wurden unter leichtem Erwärmen in 100 ml 96proz. Ethanol gelöst, nach Zusatz von 0,44 g Acetaldehyd blieb der Ansatz 3 h bei Raumtemp. stehen, anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 150 ml Wasser versetzt, über Nacht schieden sich in der Kälte weiße Kristalle ab. Aus Chloroform/Petrolether (Sdp. 40–60°) Schmp.: 129° (Zers.). Ausb.: 2,0 g (80 % d.Th.). Rf: 0,32 (Fließm. II). IR: 3200 (breit), 3060, 3040, 2870 (breit), 1620, 1590, 1565, 1490, 1440, 1415, 1375, 1350, 1320, 1290, 1260, 1215, 1200, 1170, 1155, 1095, 1075, 1055, 1030, 990, 980, 935, 900, 855, 845, 790, 770, 755, 730, 710, 640. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7,35–8,35 (m, 5,7 H, arom. H + $\text{CH}=\text{N}(\text{O})-$), 5,23 (s, 1,5 H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{O})=$), 5,05 (q, 0,3 H, $-\text{C}-\text{H}$), 4,28 (d, $J=8$ Hz, 0,5 H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{OH}$), 1,94 (d, $J=6$ Hz, 2,3 H, $-\text{CH}_3$), 1,53 (d, $J=6$ Hz, 0,7 H, $-\text{CH}_3$), OH-Gruppe nicht sichtbar. MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M^+ 249 (19), 190 (100), 161 (38), 154 (16), 128 (11), 127 (35), 126 (35), 101 (5), 77 (17), 59 (35). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (249,7) Ber. C 62,5 H 4,84 N 5,60 Gef. C 62,0 H 4,83 N 5,4.

4-Chlor-2-[N-(4-nitrobenzyliden)aminomethyl]-1-naphthol-N-oxid (8)

2,0 g **5** wurden unter leichtem Erwärmen in 100 ml 96proz. Ethanol gelöst, nach Zugabe von 1,2 g p-Nitrobenzaldehyd entstand nach kurzer Zeit ein gelber, kristalliner Niederschlag. Gelbe Nadeln aus Chloroform, Schmp.: 175° (Zers.). Ausb.: 2,0 g (73 % d.Th.). Rf: 0,62 (Fließm. II). IR: 3100 (breit), 2650 (breit), 1625, 1595, 1565, 1510, 1450, 1420, 1380, 1375, 1340, 1320, 1305, 1270, 1250, 1210, 1180, 1140, 1105, 1030, 1010, 990, 965, 925, 860, 835, 820, 770, 745, 720, 690, 680, 650, 615. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 11,16 (s, 1 H, austauschbar, $-\text{OH}$), 7,59–8,51 (m, 10 H, arom. H und 1 olef. H), 5,43 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{O})=$). MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M^+ 356 (3), 205 (13), 190 (38), 166 (100), 162 (19), 156 (9), 137 (7), 128 (3), 126 (4), 101 (10), 100 (20), 92 (8), 91 (9), 81 (5), 77 (11), 75 (21), 65 (31), 51 (15), 50 (19). $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (356,7) Ber. C 60,6 H 3,67 N 7,9 Gef. C 60,7 H 3,68 N 7,9.

4-Chlor-2-[N-(4-dimethylaminobenzyliden)aminomethyl]-1-naphthol-N-oxid (9)

0,75 g **5** wurden in 37,5 ml 96proz. Ethanol gelöst, nach Zugabe von 0,43 g p-Dimethylamino-benzaldehyd blieb der Ansatz 1 h bei Raumtemp. stehen, anschließend wurde er bis zur Trübung mit Wasser versetzt, über Nacht schieden sich in der Kälte blaßgelbe Kristalle ab, die aus 96proz. Ethanol umkristallisiert wurden. Schmp.: 170° (Zers.). Ausb.: 750 mg (73 % d.Th.). Rf: 0,74 (Fließm. III). IR: 3060, 2980, 2900, 2850, 2800, 1590, 1565, 1515, 1450, 1440, 1430, 1405, 1380, 1360, 1320, 1305, 1270, 1230, 1205, 1190, 1170, 1130, 1120, 1100, 1060, 1030, 1000, 990, 940, 920, 870, 850, 810, 760, 755, 720, 710, 650, 635, 620. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13,50 (s, breit, 1 H, austauschbar, -OH), 8,34–8,46 (m, 1 H, arom. H), 7,97–8,13 (m+d, 3 H, arom. H), 7,23–7,63 (m, 4 H, arom. H und 1 olef. H), 6,56 (d, J=9 Hz, 2 H, arom. H), 5,07 (s, 2 H, -CH₂-N(O)=), 2,96 (s, 6 H, 2 × -CH₃). MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M⁺ 355 (6), 190 (60), 164 (100), 128 (33), 127 (21). C₂₀H₁₉ClN₂O₂ (354,8) Ber. C 67,7 H 5,40 N 7,9 Gef. C 67,9 H 5,43 N 7,9.

4-Chlor-2-(benzylidenaminomethyl)-1-naphthol-N-oxid (10)

3,0 g **5** wurden unter leichtem Erwärmen in 150 ml 96proz. Ethanol gelöst. Nach Zusatz von 1,2 g Benzaldehyd verfärbte sich die Lösung gelb, nach 1 h fielen lange gelbe Nadeln aus, die aus Ethanol umkristallisiert wurden. Schmp.: 162–163° (Zers.). Ausb.: 1,9 g (53 % d.Th.). Rf: 0,75 (Fließm. III). IR: 3050, 3010, 2990, 2940, 1590, 1565, 1555, 1500, 1480, 1440, 1405, 1380, 1340, 1310, 1270, 1250, 1215, 1205, 1190, 1175, 1160, 1140, 1100, 1075, 1030, 990, 935, 925, 920, 875, 850, 840, 830, 785, 765, 750, 740, 715, 690, 655, 645. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 12,43 (s, 1 H, austauschbar, -OH), 7,51–8,40 (m, 10 H, 9 arom. H und 1 olef. H), 5,43 (s, 2 H, -CH₂-N(O)=). MS: m/e (rel. Int./%) isotopenkorr. = M⁺ 311 (30), 295 (4), 190 (100), 164 (9), 128 (13), 127 (23), 126 (9), 121 (27). C₁₈H₁₄ClNO₂ (311,8) Ber. C 69,3 H 4,53 N 4,5 Gef. C 69,0 H 4,47 N 4,5.

Literatur

- 1 15. Mitt.: H. Möhrle und K. Tröster, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 690 (1981).
- 2 J. C. Duff und E. J. Bills, J. Chem. Soc. 1934, 1305.
- 3 H. Möhrle und B. Gusowski, Chem. Ber. 106, 2485 (1973).
- 4 H. Möhrle und M. Lappenberg, Chem. Ber. 109, 1106 (1976).
- 5 H. Möhrle, M. Lappenberg und D. Wendisch, Monatsh. Chem. 108, 273 (1977).