

Synthesen partiell hydrierter Aminonaphthoesäuren

I. Mitteilung: Über zwei stereoisomere ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäuren-(1)

Von

H. Bretschneider und K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 17. März 1958)

Es wird eine 3-stufige Synthese der beiden stereomeren ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäuren-(1), vom 1-Brom-2-acetaminonaphthalin ausgehend, beschrieben.

Als Startmaterial für weitere Synthesen wurde die 2-Amino-tetrahydronaphthoesäure gebraucht, für welche eine möglichst rationelle Darstellungsweise gesucht wurde.

Abschnitt I

Versuch einer neuen Synthese der 2-Aminonaphthoesäure-(1): Es war geplant, eine neue Synthese der bereits beschriebenen 2-Aminonaphthoesäure-(1)^{1, 2} auszuarbeiten, um diese dann in die ac-Tetrahydroverbindung überzuführen. Als leicht zugängliche Ausgangssubstanz wurde das 1-Brom-2-acetaminonaphthalin (I)^{3, 4} gewählt, aus welchem durch Um-

¹ P. Friedlaender und S. Littner, Ber. dtsch. Chem. Ges. **48**, 333 (1915).

² I. G. Farbenindustrie A. G. (K. Köberle und K. Maurach), D. R. P. 622 308; Chem. Zbl. **1936** I, 2837.

³ H. Franzen und A. Eidis, J. prakt. Chem. [2] **88**, 760 (1913).

⁴ J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 230.

satz mit Cu-Cyanid das Nitril (II) in guter Ausbeute erhalten wurde (Vers. 1). (II) und die entsprechende entacylierte Verbindung (III) erscheinen bereits in der Literatur^{5, 6}, jedoch ohne nähere Angaben bezüglich der Darstellung und Eigenschaften.

Sämtliche Versuche, die Nitrilgruppe in (III) zu verseifen, schlugen fehl und führten wieder zur Isolierung von Ausgangssubstanz. Aus der Unmöglichkeit, das 2-Aminonaphthonitril (III) durch verseifende Agentien zu verändern sowie der vollkommenen Unlöslichkeit von (III) in Säuren trotz der freien Aminogruppe, muß auf eine starke Interferenz der beiden Substituenten in 1- und 2- Stellung (H-Brücke) geschlossen werden. Eine Ringisomerisierung zu Naphthopyrazol, wie zuerst angenommen wurde, ist nicht eingetreten, da sich das 2-Aminonaphthonitril (III) glatt zu einem Diacetat (IV) acetylieren ließ (Vers. 3), welches wieder zum Amin (III) rückverseifbar ist. Dasselbe Diacetat konnte auch durch Acetylierung von (II) erhalten werden. Schließlich gibt (III) mit Benzaldehyd eine Benzylidenverbindung (Vers. 4), deren Analyse (1 Mol Benzaldehyd auf 1 Mol III) ebenfalls beweisend dafür ist, daß in (III) eine freie, primäre Aminogruppe vorhanden ist.

Es genügt jedoch die bloße Annahme einer Art sterischer Hinderung durch Kern, peri-CH und o-Aminogruppe, um die Unverseifbarkeit der Nitrilgruppe zu erklären.

Bei saurer Behandlung des 2-Acetaminonaphthonitrils (II) erhält man in quantitativer Ausbeute (Vers. 5) eine zum Ausgangsmaterial isomere Verbindung (V), für welche — auf Grund analoger Reaktionen^{7, 8} die Struktur eines Benz-chinazolons angenommen wird.

Diese Reaktion stellt somit eine bequeme Darstellungsmöglichkeit der noch unbekanntenen Stoffklasse der 2-Alkyl-5,6-benzchinazolone-(4) dar.

Abschnitt II

Reduktion des 2-Acetaminonaphthonitrils (II) zur ac-Tetrahydroverbindung: Da die Verseifung des 2-Aminonaphthonitrils (III) zu 2-Aminonaphthoesäure nicht gelungen war, wurde in der Reaktionsplanung eine Umgruppierung vorgenommen und die Hydrierung zum Tetralinsystem vor der Verseifung der Nitrilgruppe angesetzt. Guten Erfolg brachte die Reduktion des 2-Acetaminonaphthonitrils (II) mit Na-Amalgam im wäßrigen Medium (Vers. 6). Eserfolgte glatt eine Aufnahme von vier Wasserstoff-

⁵ L. A. Krol, P. E. Verkade und B. M. Wepster, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **71**, 545 (1952).

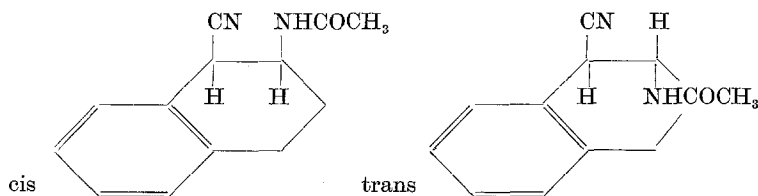
⁶ I. G. Pat. Fr. 828 202, Chem. Abstr. **33**, 176⁹ (1939).

⁷ J. Pinnow und C. Sämann, Ber. dtsch. Chem. Ges. **29**, 623 (1896).

⁸ St. v. Niementowski, J. prakt. Chem. [2] **51**, 564 (1895).

atomen und nach einmaliger Umkristallisation aus Alkohol wurde in 83%iger Ausbeute ein Gemisch der beiden stellungsisomeren ac-Tetrahydro-2-acetaminonaphthonitrile (VI und VII) erhalten. Die überraschende sofortige Aufnahme von 4 H-Atomen, welche für die Amalgam-Reaktion eines Naphthalinsystems in wäßrigem Medium u. W. noch ohne Parallele dasteht^{9, 10}, ist vielleicht damit zu erklären, daß wohl primär 2 H-Atome in die 1,4-Stellung addiert werden, jedoch infolge der starken Konjugationstendenz der Nitrilgruppe sofort eine Umlagerung der Doppelbindung in Δ^1 -Stellung und weiterhin Reduktion dieses durch die funktionellen Gruppen stark aufgelockerten Systems eintritt.

Beim ac-2-Acetaminotetrahydronaphthonitril-(1) sind zwei Racemate möglich.



Bei der Amalgam-Reduktion von (II) bildeten sich beide Racemate im ungefähren Verhältnis 2 (höher schmelzendes Isomeres):1 (tief schmelzendes Isomeres).

Die Verbindung (VI) (Schmp. 200°) ist infolge ihrer schwereren Löslichkeit leicht rein zugänglich. Wir erhielten sie in 38%iger Ausbeute, bezogen auf (II), durch einmalige Umkristallisation des nach Vers. 6 erhaltenen Isomerengemisches. Dagegen erforderte die Isolierung der reinen Verbindung (VII) (Schmp. 153°) aus den Mutterlaugen von (VI) eine mindestens 6—7mal wiederholte, fraktionierte Kristallisation aus verd. Alkohol, wobei naturgemäß große Ausbeuteverluste eintraten.

Abschnitt III

Verseifung von (VI) und (VII) zu den entsprechenden ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1)

1a. *Verseifung und Veresterung des hochschmelzenden Isomeren (VI):* Wie orientierende Vorversuche der Verseifung und Veresterung des Nitriles (VI) zeigten, ist die Cyangruppe im Gegensatz zur vollaromatischen Verbindung an und für sich nicht schwer angreifbar, jedoch bereitete es infolge

⁹ H. H. Püschner, Diss. Univ. Innsbruck (1954).

¹⁰ J. Seibl, Diss. Univ. Innsbruck (1955); wird später veröffentlicht.

der großen Tendenz der entacylierten, hochschmelzenden Aminosäure (VIII) und ihres Esters (VIIIa), im neutralen und namentlich im alkalischen Medium unter Bildung von Dihydronaphthoesäure (IX) zu desaminieren, einige Schwierigkeiten, die richtigen Reaktionsbedingungen für Verseifung und Veresterung zu finden. Alkalisch reagierende Agentien kamen also nicht in Frage. Bei Verwendung von alkohol. Salzsäure blieb die Verseifung auf der Stufe des 2-Acetaminotetrahydronaphthoesäureamids (VIIIb) stehen (Vers. 7). Endlich konnte in verd. HCl (2 vol. HCl: 1 vol. H₂O) das geeignete Agens gefunden werden, mit welchem aus dem Nitril (VI) durch 7stdg. Behandlung am Rückflußkühler die Aminosäure (VII) in über 80%iger Ausbeute erhalten wurde (Vers. 8). Die *E.-Fischer*-Veresterung der Aminosäure (VIII) führte nahezu quantitativ zum Esterchlorhydrat (VIIIa), welches in wäßriger Lösung stabil ist. Es gelang jedoch nicht, durch Versetzen der Lösung des Chlorhydrates mit Bicarbonatlösung und Aufnahme der basischen Bestandteile in Äther die Esterbase zu isolieren, da diese selbst schon bei 20° in ätherischer Lösung innerhalb 10—20 Min. spontan und quantitativ Ammoniak abspaltete, so daß bei derartigen Versuchen nur Δ^1 -Dihydronaphthoesäureester (IX) erhalten werden konnte (Vers. 9).

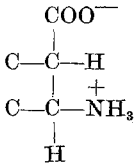
Da das Chlorhydrat des Esters sich infolge Hygroskopizität und ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse schlecht zur Analyse eignete, wurde direkt aus dem rohen Esterchlorhydrat durch Formylierung mit Formamid¹¹ der ac-2-Formylaminotetrahydronaphthoesäureäthylester-(1) (VIIIc) dargestellt (Vers. 10), welcher auch stimmende Analysenwerte lieferte.

Zur Stützung der Konstitution der in diesem Abschnitt geschilderten Verbindungen wurde auf anderem Wege¹⁰ die ac-2-Acetaminotetrahydronaphthoesäure (Schmp. 216—217°) und deren Methylester (Schmp. 97°) dargestellt, welche mit den entsprechenden, gleich hoch schmelzenden Derivaten von (VIII, VIII d) und (VIII e) (Vers. 11 und 12) keine Schmelzpunktsdepression gaben.

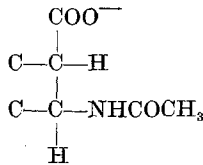
1b. *Zur Stabilität der Aminosäure (VIII) und ihrer Derivate:* Aus der vorangehenden Beschreibung der Aminosäure (VIII) und ihrer Derivate ergibt sich, daß diese dann besonders leicht Ammoniak abspalten, wenn in ihnen die Aminogruppe nicht durch Acyl geschützt ist oder salzartig gebunden vorliegt. Diese Eigenschaft entspricht ganz dem Verhalten einer β -Aminosäure. Im sauren Bereich ist die 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (Schmp. 220—230°; Zers.) verhältnismäßig stabil. Als stabile Strukturen erweisen sich somit das Zwitterion (a), das Anion der Acetamidoesäure (b), das Aminosäurechlorhydrat (c) und der Formyl-

¹¹ A. Galat und G. Elion, J. Amer. Chem. Soc. 65, 1566 (1943).

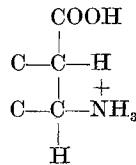
aminoester (d). Instabil hingegen sind in wäßriger Lösung das Aminosäureanion (e) und der freie Aminosäureester (f).



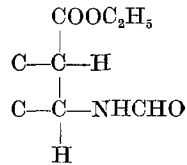
(a)



(b)

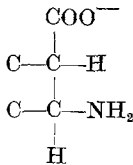


(c)

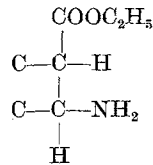


(d)

stabil



(e)

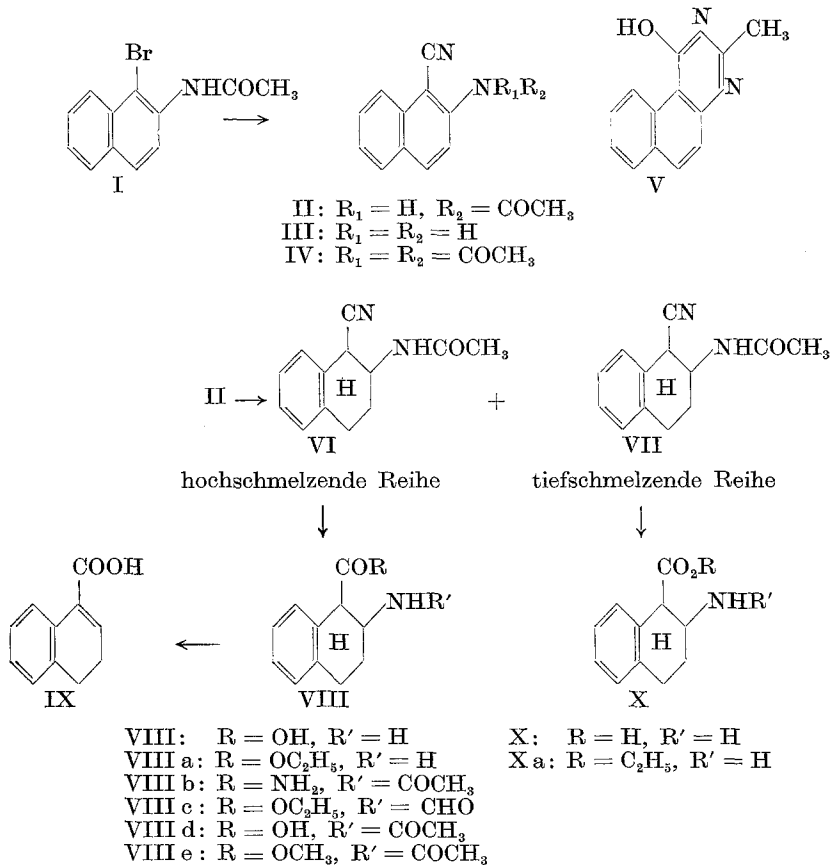


(f)

instabil

2. *Verseifung des tiefschmelzenden Isomeren (VII) zur tiefschmelzenden Aminotetrahydronaphthoesäure (X)*. Die Verseifung des tiefschmelzenden Nitrils (VII) wurde in gleicher Weise vorgenommen wie für die Verseifung von (VI) angegeben (Vers. 13) und die Aminosäure (X) in guter Ausbeute erhalten. Zur rationellen Gewinnung der tiefschmelzenden 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (X) eignet sich jedoch ihre Darstellung aus dem Nitril (VII) schlecht, da dieses Nitril nur in mäßiger Ausbeute (etwa 10%) aus dem Isomerengemisch der Reduktion nach Vers. 6 rein erhalten werden kann. Durch eine geeignete Versuchsanordnung, welche sich die leichte Desaminierbarkeit der hochschmelzenden Aminosäure zunutze macht, wurde jedoch die tiefschmelzende Aminosäure leicht und in relativ guter Ausbeute (30%) direkt aus dem Gemisch der stereoisomeren Nitrile (VI) und (VII) zugänglich (Vers. 14). Die tiefschmelzende Aminosäure (X) wurde mit alkohol. Salzsäure in fast quantitativer Ausbeute verestert (Vers. 15). Sowohl bei der Säure (X) wie beim Ester (Xa) konnte keine Neigung zur Desaminierung beobachtet werden. Dieses Verhalten unterscheidet die Verbindungen der hochschmelzenden wesentlich von denen der tiefschmelzenden Reihe und kann als Ansatzpunkt für Versuche zur Konfigurationszuteilung auf die hoch- und tiefschmelzende Reihe benützt werden.

Formelübersicht



Anhangsweise sei eine abnormale Reaktion des hochschmelzenden N-Acetylaminosäuremethylesters (VIII e) erwähnt, wobei betont sei, daß das Verhalten der isomeren tiefschmelzenden Verbindung nicht untersucht wurde. Der Ester reagiert nämlich mit Piperidin nicht unter Bildung des gesuchten Piperidids, sondern zu N-Methylpiperidin und freier Acetaminsäure (Vers. 16).

Der Mechanismus der Reaktion stellt also eine *Alkylsauerstoffspaltung* des Esters dar bzw. der Ester wirkt als Alkylierungsmittel. Alkylsauerstoffheterolysen von Carbonsäureestern, für welche die Struktur des Säureteiles verantwortlich ist, scheinen noch wenig untersucht zu sein (vgl. *Davies und Kenyon*¹² und *Hammett und Pfluger*¹³). Der Grund für dieses

¹² A. G. Davies und J. Kenyon, Quart. Rev. [Chem. Soc., London] **9**, 203 (1955).

¹³ L. P. Hammett und H. L. Pfluger, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 4079 (1933).

Verhalten des Esters (VIII d) dürfte wahrscheinlich sterischer Natur sein. Die sterischen Voraussetzungen gestatten räumlich einerseits die Ausbildung einer die Positivierung der Methylgruppe begünstigenden H-Brücke, andererseits verwehren sie den Zutritt der Aminmolekel zu dem Carbonyl-C-Atom und lassen nur eine Reaktion an der „Peripherie“, dem Esteralkyl, zu.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 2-Acetaminonaphthonitril-(1) (II)

24 g 1-Brom-2-acetaminonaphthalin (I) wurden in einem 100 ml-Kolben mit 10 g trockenem Kupfercyanid vermischt und 10 g wasserfreies Pyridin zugegeben. Der Kolben wurde mit Rückflußkühler und Calciumchloridrohr versehen und im Ölbad von 200° Badtemp. 3 Stdn. erhitzt. Die dunkel gefärbte Schmelze wurde heiß auf ein Blech ausgegossen, nach dem Abkühlen auf 0° durch Biegen des Bleches abgelöst und in einer Reibschale fein zerrieben. Das pulverisierte Reaktionsprodukt wurde 2 Stdn. mit 160 ml halbkonzentriertem Ammoniak geschüttelt, um die Kupfersalze in Lösung zu bringen und den Pyridinkomplex zu zerstören; das abgesogene Reaktionsprodukt wurde auf der Nutsche gründlich mit verd. Ammoniak behandelt und mit Wasser gewaschen, in 150 ml Alkohol gelöst und heiß filtriert. Beim Erkalten wurde das Nitril in langen weißen Nadeln erhalten. Sollte es durch Spuren von Kupfersalzen noch etwas gefärbt sein, so kann man diese durch nochmaliges Durchschütteln mit halbkonzentriertem Ammoniak restlos entfernen. Ausbeute 16 g (d. s. 84% d. Th.).

Zur Analyse wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert:

$C_{13}H_{10}N_2O$ (210,23). Ber. C 74,27, H 4,80, N 13,33.
Gef. C 74,11, H 4,97, N 13,26.

(II) kristallisiert in langen, farblosen, seidigen Nadeln vom Schmp. 164°, ist schwer löslich in Wasser, mittel gut in Alkohol, unlöslich in Äther, unlöslich in Bicarbonat- und Sodalösung, leicht löslich in eiskalter starker Natronlauge, etwas löslich in kalter verd. Natronlauge.

Versuch 2: 2-Aminonaphthonitril-(1) (III)

16 g Acetaminonitril (II) wurden in 200 ml n-Natronlauge gelöst und 15 Min. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Aminonaphthonitril abfiltriert, erst mit Natronlauge und dann gründlich mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus ca. 80 ml Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 14 g vom Schmp. 132—133°.

Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert:

$C_{11}H_8N_2$ (168,21). Ber. C 78,37, H 4,97, N 16,75.
Gef. C 78,43, H 4,93, N 16,82.

(III) ist leicht löslich in Alkohol und Äther, kann aus Wasser, verd. Alkohol oder aus viel Benzin umkristallisiert werden und zeigt in alkohol. Lösung starke bläuliche Fluoreszenz. In Säuren ist das Aminonaphthonitril (III) unlöslich.

Versuch 3: 2-Diacetylamino-naphthonitril-(1) (IV)

1 g Aminonaphthonitril (III) wurde in 2 ml Essigsäureanhydrid und 3 ml absol. Pyridin 2 Stdn. am kochenden Wasserbad erhitzt. Der darauf im Vak. hergestellte Eindampfrückstand wurde zwischen Äther und verd. HCl ver-

teilt. Der mehrmals mit verdünnter HCl und schließlich mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherauszug hinterließ farblose Kristalle, die aus Alkohol umkristallisiert wurden: 0,8 g vom Schmp. 111—113°.

Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert:

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,27). Ber. C 71,41, H 4,80, N 11,11, CH_3CO — 33,40.
Gef. C 71,33, H 4,91, N 11,36, CH_3CO — 34,00.

Versuch 4: 2-Benzaliminonaphthonitril-(1)

1 g 2-Aminonaphthonitril-(1) (III) wurde mit 4 ml Benzaldehyd 2 Stdn. am kochenden Wasserbad erhitzt. Das durch die Kondensation frei gewordene Wasser und der überschüssige Benzaldehyd wurden im Vak. entfernt und der Rückstand zweimal aus 20 ml Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 1,1 g, gelbe Nadeln vom Schmp. 112—113°.

Zur Analyse wurden 250 mg Benzalverbindung 1 Stde. mit 10 ml n-HCl im offenen Gefäß am siedenden Wasserbad erhitzt, dann der Rest Benzaldehyd durch kurze Wasserdampfdestillation entfernt. Nach dem Erkalten wurde das Aminonaphthonitril in eine gewogene Fritte abfiltriert und nach dem Trocknen gewogen:

Ber. 166 mg. Gef. 165 mg.

Versuch 5: 2-Methyl-5,6-benzchinazolon-(4) (V)

2 g Acetaminonaphthonitril (II) wurden in 50 ml absol. Alkohol unter gelindem Erwärmen gelöst und durch 2 Stdn. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Etwa 10 Min. nach Beginn des Einleitens begannen sich Kristalle abzuschneiden. Nach 2 Stdn. wurde zur Vervollständigung der Reaktion noch $\frac{1}{2}$ Stde. am Rückflußkühler erhitzt, dann heiß filtriert und der Niederschlag mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 2 g.

Zur Analyse wurde aus viel Wasser umkristallisiert:

$C_{13}H_{10}N_2O$ (210,23). Ber. C 74,27, H 4,80, N 13,33, akt. H. 0,48.
Gef. C 74,08, H 4,98, N 13,47, akt. H. 0,43.

Die Verbindung (V) kristallisiert aus Alkohol in farblosen Plättchen, aus Wasser in Nadeln, beginnt bei 200° zu sublimieren und schmilzt bei 303°. Sie ist schwer löslich in Alkohol, etwas leichter in Wasser, in Säuren schwerer löslich als in Wasser, gut löslich in Pyridin, unlöslich in Äther; reagiert in wäßriger Lösung schwach sauer (pH 5—6), gibt keine Eisenchloridreaktion, ist in Sodalösung und Ammoniak unlöslich, aber löslich in verd. Alkalilauge. Wird durch Kochen mit konz. Kalilauge nicht verändert und kann aus der alkalischen Lösung mit CO_2 gefällt werden.

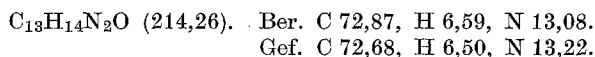
Versuch 6: ac-2-Acetamino-tetrahydronaphthonitril-(1) (VI und VII).

Zu 25 g Acetaminonaphthonitril (II), in 200 ml Wasser suspendiert, wurden zuerst 200 g zerkleinertes 3%iges Natriumamalgam (bereitet aus sorgfältig gereinigtem¹⁴ Quecksilber) gegeben und der Kolbeninhalt kräftig geschüttelt. Bald begann unter Eigenerwärmung die Reaktion. Durch Wasserzugabe bis zu 600 ml und gelegentliches Abkühlen unter der Wasser-

¹⁴ Die Amalgamreduktion geht nur gut, wenn das Quecksilber vor der Amalgambereitung sorgfältig gereinigt wurde. Aus einem 25 g-Ansatz unter Verwendung unreinen Natriumamalgams (Spuren Kupfer) wurden z. B. nur 2 g Reduktionsprodukt gewonnen. Das übrige waren Ausgangsmaterial (II) und dessen Verseifungsprodukt (III).

leitung wurde die Reaktionstemperatur unter 40° gehalten. Sorgt man nicht für Kühlung, dann steigt die Temperatur auf 60 — 70° und die Ausbeute wird durch Nebenreaktionen beträchtlich vermindert. Innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. werden weitere 550 g Natriumamalgam zugegeben und anschließend noch $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt. Das 2-Acetaminonaphthonitril, welches zu Beginn der Reaktion in dem wäßrigen Medium suspendiert ist, geht allmählich — bei zunehmender OH⁻-Konzentration — in Lösung. In gleichem Maße fällt das alkaliunlösliche ac-2-Acetaminotetrahydronaphthonitril aus. Nach 1stdg. Schütteln ist die Reaktion beendet. Es wird filtriert, mit verd. Natronlauge und dann mit Wasser gewaschen und aus 120 ml Alkohol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Beim Abkühlen auf Wasserleitungstemperatur wurden 9,5 g bis 10,5 g (38—42% d. Th.) an reinem ac-2-Acetaminotetrahydronaphthonitril (VI) vom Schmp. 200° erhalten.

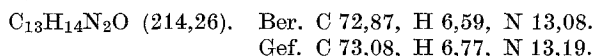
Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert:



Die Verbindung (VI) kristallisiert aus Alkohol in farblosen kubischen Kristallen vom Schmp. 200° , ist mittel gut löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, in Benzol schwer, in Dioxan und Tetrahydrofuran wenig löslich, leicht löslich in konz. HCl.

Zur Gewinnung des *tiefschmelzenden Isomeren (VII)* wurde die Mutterlauge des ersten Kristallisates aus der Amalgamreduktion auf die Hälfte des Volumens eingengt und durch Wasserzugabe 11,5 g eines Gemisches der beiden isomeren Nitrile (VI) und (VII) gefällt. Aus diesem Isomerengemisch konnte durch 6—7mal wiederholte fraktionierte Kristallisation aus 50%igem Äthanol das zweite Isomere (VII) rein erhalten werden.

Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert:

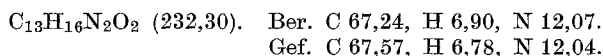


Die Verbindung (VII) kristallisiert aus verd. Alkohol in Nadeln vom Schmp. 153° , ist leicht löslich in Alkohol, etwas löslich in Äther, mittel gut in 50%igem Alkohol.

Versuch 7: ac-2-Acetylamino-tetrahydronaphthoesäureamid (VIIIb)

1 g Nitril (VI) wurde in 10 ml Äthanol gelöst und dann bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet. Schließlich wurde 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach Beendigung des Erhitzens wurde der Alkohol im Vak. entfernt und der inhomogene, von festen Anteilen durchsetzte ölige Rückstand mit 20 ml Äther extrahiert. In der ätherischen Fraktion waren 0,1 g Dihydronaphthoesäureester. Die ätherunlöslichen Anteile wurden mit 40 ml Wasser behandelt, wobei nach vorübergehender Lösung ein kristalliner Niederschlag ausfiel. Ausbeute 0,6 g vom Schmp. 280 — 285° (Zers.).

Zur Analyse wurde aus konz. salzsaurer Lösung mit Wasser mehrmals gefällt und bei $90^{\circ}/0,5$ mm 10 Stdn. getrocknet.



Die Verbindung (VIII b) ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, unlöslich in Wasser, Alkali und verd. Säuren, löslich in konz. HCl, sowohl wäßriger wie alkoholischer, wird durch Kochen mit Kalilauge nicht verändert.

Hochschmelzende ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure und
Derivate*Versuch 8:* ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) (VIII)

11,5 g Acetaminotetrahydronaphthonitril (VI) wurden in 50 ml konz. HCl gelöst und zur Lösung 25 ml Wasser gegeben. Dabei fiel ein Teil des Nitriles wieder aus. Die Mischung wurde auf dem Drahtnetz am Rückflußkühler erhitzt. Nach 5—6stdg. Kochen begann aus der anfangs klaren Lösung das in starker Salzsäure schwer lösliche Aminosäurechlorhydrat auszukristallisieren. Nach 7 Stdn. wurde abgebrochen und das Aminosäurechlorhydrat der Kristallisation in der Kälte überlassen. Nach 1 Stde. wurde filtriert, mit konz. HCl gewaschen und möglichst trockengesaugt. Der Filterkuchen wurde, ohne ihn vorher weiter zu trocknen, in 100 ml Wasser durch gelindes Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und im großen Gefäß (Schäumen!) mit Sodalösung auf pH 3—4 neutralisiert. Die nach 1stdg. Stehen isolierte Aminosäure wurde zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 8,3 g (82% d. Th.) vom Schmp. 220—230° (Zers.).

Zur Analyse wurde aus viel Wasser umkristallisiert:

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191,22). Ber. C 69,09, H 6,85, N 7,33.

Gef. C 69,71, H 7,10, N 7,17.

Die Aminosäure (VIII) ist in organischen Lösungsmitteln unlöslich, in Wasser schwer löslich, leicht löslich in gesättigter Sodalösung beim Erhitzen, kristallisiert daraus in der Kälte aber wieder aus. Mit Ätzlauge erfolgt sehr schnell, auch in der Kälte, Ammoniakabspaltung unter Bildung von Dihydronaphthoesäure. Das Chlorhydrat ist in Wasser leicht, in Salzsäure in der Kälte schwer löslich und kristallisiert aus Salzsäure in langen seidigen Nadeln vom Schmp. 205—208°; es zeigt in wäßriger Lösung stark saure Reaktion (pH 3), ist leicht löslich in Alkohol und nicht hygroskopisch.

Versuch 9: ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäureester (VIIIa)

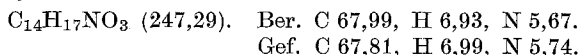
1,9 g Aminosäure (VIII) wurden mit 30 ml absol. Alkohol übergossen und in die Suspension trockenes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach anfänglich erfolgter teilweiser Lösung der Aminosäure fiel später das Aminosäurehydrochlorid aus der HCl-gesättigten Lösung aus. Schließlich wurde am Wasserbad rückflußerhitzt. Nach 3 Stdn. Kochen war alles Aminosäurechlorhydrat verschwunden, also die Veresterung praktisch beendet. Nach 4 Stdn. wurde abgebrochen. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt, der ölige Rückstand mit Wasser verdünnt und ein geringfügiger Niederschlag in Äther aufgenommen. Die vollkommen farblose saure wäßrige Phase wurde mit Bicarbonat neutralisiert. Es entstand nur geringfügige Trübung. Der Aminosäureester (VIIIa) ist also ziemlich wasserlöslich. Der Ester wurde durch 3maliges Ausäthern herausgeholt. Schon beim schonenden Abdestillieren des Lösungsmittels (Vakuum) erfolgte Ammoniakabspaltung und Bildung von Dihydronaphthoesäureester. Die Abspaltung war nach einigen Stunden Stehens bei Zimmertemperatur quantitativ. Es resultierten schließlich 1,5 g Dihydronaphthoesäureester (80% d. Th.), der durch alkalische Verseifung zu Dihydronaphthoesäure (Mischprobe) identifiziert wurde.

Versuch 10: 2-Formylaminotetrahydronaphthoesäureester-(1) (VIIIc)

2 g Aminosäure (VIII) wurden wie in Versuch 9 verestert. Nach der Veresterung wurde der Alkohol im Vak. abgezogen. Nach scharfem Trocknen bei 12 mm und 100° hinterblieb das Aminosäureester-Chlorhydrat als teils

krystallin, teils glasig erstarrte Masse. Das rohe Esterchlorhydrat wurde in 5 ml Formamid durch Erwärmen gelöst und 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 1 Stde. bereits war die Reaktionsmischung inhomogen und teilte sich in zwei Phasen. Nach dem Abkühlen wurde mit 15 ml Wasser verdünnt und mit 2mal 50 ml Äther ausgeäthert. Die ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Schließlich wurde der Äther teilweise abdestilliert. Dabei kristallisierte das Formylamin bereits aus. Es wurde filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0,75 g (30% d. Th.) vom Schmp. 122°.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert:



Versuch 11: Acetylamidotetrahydronaphthoesäure (VIII d)

1 g Aminosäure (VIII) wurde mit 3 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 3 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt. Dann wurde das Pyridin im Vak. größtenteils entfernt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Dabei fiel das in Äther unlösliche und in Wasser schwer lösliche Acetylderivat in schönen Kristallen aus. Es wurde filtriert und mit Äther gewaschen.

Die Verbindung (VIII d) kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 216—217°, ist in Alkohol leicht löslich und löst sich in Sodalösung momentan unter Aufbrausen (Unterschied zur freien Aminosäure VIII).

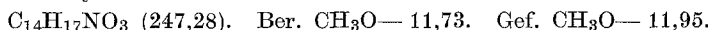
Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert:



Versuch 12: 2-Acetylamidotetrahydronaphthoesäuremethylester-(1) (VIII e)

1 g Acetylamidosäure (VIII d) wurde in ätherischer Suspension mit verd. ätherischer Diazomethanlösung unter Kühlung tropfenweise bis zur bleibenden Gelbfärbung der Reaktionsmischung versetzt, wobei allmählich alles in Lösung gieng. Nach 2stdg. Stehen wurde der Äther abgezogen und der Rückstand aus wenig Äther umkristallisiert. Ausbeute 0,8 g vom Schmp. 97°.

Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert:



Tiefschmelzende ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure und
Derivate

Versuch 13: ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) (X)

1,2 g Nitril (VII) wurde zur Verseifung in gleicher Weise angesetzt, wie in Versuch 8 für die andere Isomerenreihe beschrieben. (VII) löst sich nicht so leicht in konz. HCl wie (VI). Beim Erwärmen der Mischung trat jedoch sofort klare Lösung ein. Nach 7stdg. Kochen trat noch kein Niederschlag an Aminosäurechlorhydrat auf. Dieses kristallisierte jedoch sofort beim Erkalten des Reaktionsgemisches aus. Nach Abkühlen im Eisschrank wurde das Chlorhydrat filtriert, mit konz. HCl gewaschen, in 40 ml Wasser gelöst, filtriert und mit Sodalösung-Eisessig ein pH von etwa 7 eingestellt, wobei die Aminosäure (X) auskristallisierte. Nadeln vom Schmp. 203°.

Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert:



(X) ist unlöslich in Alkohol und Äther, leichter löslich in Wasser als (VIII), löslich in Sodalösung, geht bei pH 6 im Gegensatz zur hochschmelzenden Aminosäure (VIII), welche erst bei pH 3 in Lösung geht, schon wieder merklich in Lösung.

Versuch 14: Vereinfachte Darstellung der tiefschmelzenden 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (X) aus dem Isomerengemisch der beiden Nitrile (VI) und (VII).

10 g Isomerengemisch aus Versuch 6 wurde durch 7stdg. Rückflußerhitzen mit verd. HCl (2 : 1) analog Versuch 8 verseift. Die nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung durch Filtration gesammelten Chlorhydrate wurden in 200 ml 10%iger Kalilauge gelöst und die klare Lösung 3 Stdn. auf dem Drahtnetz gekocht. Die abgekühlte alkalische Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert. Die ausgefallene Dihydronaphthoesäure wurde abfiltriert (4,1 g = 51% d. Th.) und das klare farblose Filtrat mit Sodalösung auf pH etwa 6 eingestellt. Nach kurzem Anreiben mit dem Glasstab kristallisierte die tiefschmelzende Aminosäure der trans-Reihe in farblosen Nadelchen vom Schmp. 202° aus. Ausbeute 2,5 g, d. s. 29% d. Th.

Versuch 15: 2-Aminotetrahydronaphthoesäureäthylesterchlorhydrat (Xa)

2,5 g Aminosäure (X) wurden in 40 ml gesättigter absol. alkohol. HCl unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Das Esterchlorhydrat (Xa) der tiefschmelzenden Aminosäure kristallisierte beim Abkühlen der Reaktionsmischung in langen seidigen Nadeln aus. Es wurde filtriert, mit alkohol. HCl und dann mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute fast quantitativ. Die Verbindung zeigt einen doppelten Schmelzpunkt. Nach Schmelzen bei 179° erfolgt Wiedererstarren und neuerliches Schmelzen bei 189°.

Zur Analyse wurde aus absol. Alkohol umkristallisiert:



Versuch 16: Unter Alkylsauerstoffspaltung verlaufende Reaktion des N-Acetylaminotetrahydronaphthoesäuremethylesters (VIIIe) mit Piperidin zur 2-Acetylaminotetrahydronaphthoesäure (VIIId) und Methylpiperidin

2 g Ester (VIIId) wurden mit 2 ml absol. Piperidin im Rohr 6 Stdn. auf 150° erhitzt. Die aus dem überschüssigen Piperidin auskristallisierte, leicht wasserlösliche Verbindung, welche zwischen 165—175° schmolz, erwies sich als Piperidinium- bzw. Methylpiperidiniumsalz der N-Acetylaminosäure (VIIId), aus welchem durch Ansäuern der wäßrigen Lösung mit Essigsäure (VIIId) in fast quantitativer Ausbeute (bezogen auf den eingesetzten Ester [VIIIe] gewonnen werden konnte. Zur Untersuchung der Reaktion wurde die Reinheit des verwendeten Piperidins durch Pikratbildung und die Wasserfreiheit durch Titration überprüft. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das gebildete Methylpiperidin nach Acetylierung des Piperidins mit Essigsäureanhydrid in Benzol abgetrennt und aus der basischen Fraktion das Pikrat (Schmp. 226°) hergestellt. Ein Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat von durch Methylierung mit Formaldehyd-Ameisensäure dargestelltem Methylpiperidin (Schmp. 226°) gab keine Depression. Schmp. des Pikrates von Piperidin 149°. Die Mischprobe mit dem Pikrat vom Schmp. 226° schmolz bei 120°.