

Über eine neue als „Benzylumlagerung“ charakterisierte Umlagerungsreaktion

1. Mitteilung*; zugleich 3. Mitteilung über Synthesen partiell hydrierter Aminonaphthoesäuren

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 2. Mai 1958)

Es wurde die Synthese der *ac*-2-Amino-tetrahydronaphthoesäure-(1), ausgehend von der Δ^1 -Dihydronaphthoesäure angestrebt. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde der aus der Dihydronaphthoesäure leicht darstellbare 1,2-Dibrom-tetrahydronaphthoesäureester-(1) mit Silberazid in absol. Äther umgesetzt. Bei diesem Umsatz wurde in über 80%iger Ausbeute jedoch nicht der gesuchte 2-Azido-, sondern überraschenderweise der 6-Azido- Δ^1 -dihydro-naphthoesäureester-(1) erhalten.

Die Synthese und eine eindeutige Konstitutionsermittlung des Azidoesters und seiner Umwandlungsprodukte sowie eine erste Diskussion der neuartigen, als „Benzylumlagerung“ bezeichneten Umlagerungsreaktion sind der Inhalt der vorliegenden Arbeit.

1. Synthese

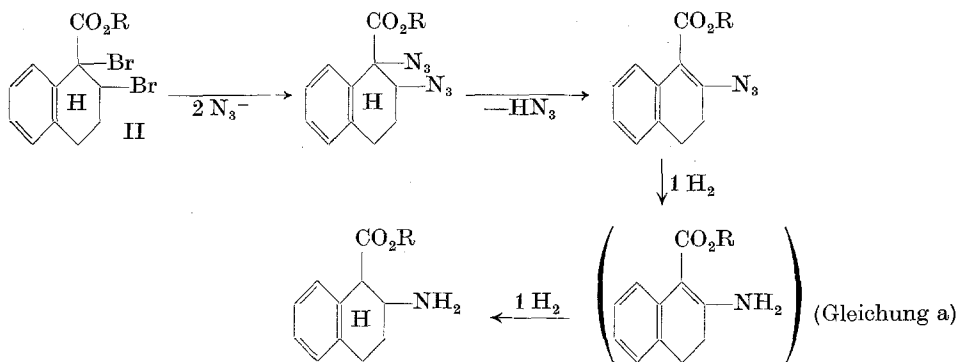
Durch Additionsreaktionen an den Δ^1 -Dihydronaphthoesäureester-(1) (I) sollte eine brauchbare Synthese der 2-Amino-tetrahydronaphthoesäure gefunden werden.

Die olefinische Doppelbindung im Δ^1 -Dihydronaphthoesäureäthylester (Versuch 1) ist im allgemeinen Additionsreaktionen schwer zugäng-

* Über die Ergebnisse dieser und der folgenden Mitt. wurde auf dem Kongreß der Internationalen Union für Reine und Angewandte Chemie, Paris 1957, vorgetragen.

lich. Diese Additionsträgheit läuft mit der Tatsache parallel, daß die Reaktivität α , β -ungesättigter Carbonsäureester in dem Maße abnimmt, je größer der an das β -C-Atom gebundene Rest ist^{1a}. So verliefen Versuche zur Anlagerung stickstoffhaltiger Addenden an Dihydronaphthoesäureester, z. B. HN_3 (vgl. auch Boyer²), Formylmethylamin, Methylamin, Methylaminopropionsäureester³ vollkommen ergebnislos, während z. B. an Atropasäureester β -Methylaminopropionsäureester in guter Ausbeute addiert werden kann^{1b}.

Es wurde daher an Stelle des Dihydronaphthoesäureesters sein leicht erhältliches Dibromaddukt (II) (vgl. Baeyer⁴) (Vers. 2) als Startmaterial gewählt, von welchem aus nach dem Umsatz mit Aziden untenstehende Reaktionsfolge (Gleichung a) als realisierbar erachtet wurde:



Es konnten jedoch beim Umsatz von (II) mit dem zunächst verwendeten NaN_3 (in alkohol.-wäßriger Lösung) nach katalyt. Reduktion nur so geringe Ausbeuten an Basenfraktion erhalten werden (vgl. folgende Mitt.⁵), daß eine weitere Verfolgung der Reaktion uninteressant erschien.

Da auf Grund dieser Erfahrungen ein möglichst unpolares Reaktionsmedium günstig erschien, griffen wir eine Versuchsanordnung auf, welche Bertho⁶ zur Überführung von Bromzuckern in Aminozucker unter Vermeidung von Alkalisierung mit Erfolg anwandte. Diese bestand in dem Umsatz der entsprechenden Bromkörper mit Silberazid in absol. Äther. Die analog angesetzten Reaktionen des Dibromtetrahydronaphthoesäureesters (II) mit Silberazid führten auch in unserem Falle zu guten Ausbeuten

^{1a} D. Saffer, Dissertat. Univ. Innsbruck (1953); vgl. ^{1b}: K. Morsch, Mh. Chem. **60**, 50 (1931); **61**, 299 (1932); **63**, 220 (1934).

² J. H. Boyer, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5248 (1951).

³ K. Hohenlohe-Oehringen, Dissertat. Univ. Innsbruck (1955).

⁴ A. Baeyer und R. Schoder, Ann. Chem. **266**, 176 (1891).

⁵ K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **89**, 444 (1958).

⁶ A. Bertho und M. Bentler, Ann. Chem. **562**, 229—239 (1949).

an einer Azidoverbindung (III) (Vers. 3): (III) wurde, weil nur ölig erhältlich und bei der Destillation zersetzlich, nicht analysiert; seine Zusammensetzung ergibt sich aus seiner Genese und der Zusammensetzung der Folgeprodukte (s. u.).

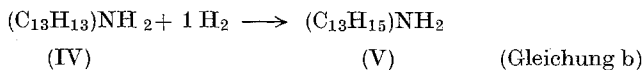
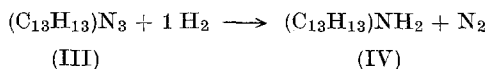
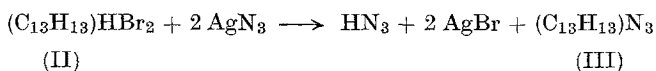
Die Versuchsergebnisse bei der Herstellung von (III) sind folgende:

1. Verwendet man nur 1 Mol AgN_3 bzw. nur einen 10%igen Überschuß auf 1 Mol Dibromester, dann resultieren etwa 50% Azidoester und 50% Ausgangsmaterial, obwohl sich das Silberazid quantitativ umsetzt. D. h., 1 Mol Dibromester verbraucht sofort 2 Mol AgN_3 ; erst bei einem Einsatz von über 2 Mol AgN_3 auf 1 Mol Dibromester konnte nach katalyt. Hydrierung eine Ausbeute von 76% an Reinbase (IV) erreicht werden.

2. Nach dem Umsatz des Dibromesters mit AgN_3 enthält die äther. Lösung annähernd 1 Mol freie Stickstoffwasserstoffsäure auf 1 Mol (II).

3. Die Analyse des nach katalyt. Reduktion des Azidoesters (III) isolierten Hydrochlorides der Base (IV) sowie die Analysen einer Reihe von Derivaten der Base (IV) (Vers. 4—7) sprechen für das Vorliegen eines *Aminodihydronaphthalinderivates* (für IV) und nicht der erwarteten, um 1 H_2 reicheren Verbindung. Tatsächlich konnte unter schärferen Bedingungen eine weitere H_2 -Aufnahme von 1 Mol unter Bildung von (V) erzielt werden (Vers. 8).

Diese bisherigen Ergebnisse gestatten eine Formulierung in Bruttoformeln (Gleichung b), welche der oben (Gl. a) in Strukturformeln dargestellten Zielsetzung zu entsprechen schienen:



In der Folge wurde die Darstellung der gesättigten Verbindung (V) dadurch vereinfacht, daß Reduktion der Azidogruppe und Hydrierung der Doppelbindung in einer Stufe vorgenommen wurden (Vers. 9), wodurch auch eine Erhöhung der Gesamtausbeute (65% d. Th., bezogen auf den Dibromester) durch Vermeidung der Isolierung der nicht ganz beständigen Dihydrostufe (IV) erzielt wurde. Zur Sicherung der analytischen Grundlagen wurden von (V) eine Reihe von Derivaten (Versuche 10—13) dargestellt, die sämtlich für das Vorliegen einer Aminotetrahydronaphthalinverbindung stimmende Werte ergaben.

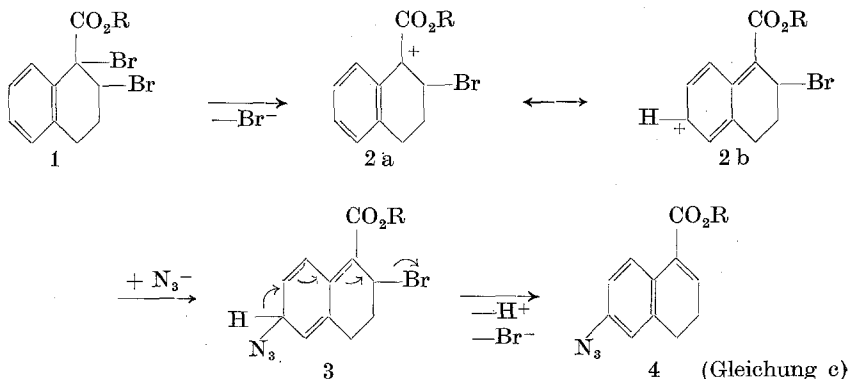
2. Konstitutionsbeweis

Die Unstimmigkeit der in Abschnitt 1 (Gl. a) gebrachten Strukturbilder der beschriebenen Reaktionsfolge ergab sich jedoch bald, da inzwischen auf einem ganz anderen Reaktionsweg zwei racemische (cis, trans-isomere) ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1)⁷ mit gesicherter 2-Stellung der NH₂-Gruppe dargestellt worden waren, von welchen keine mit der aus (V) erhaltenen Säure (V e) (Vers. 14) ident war.

Es muß sich daher bei der auf dem Azidwege erhaltenen isomeren Aminosäure (V e) um eine solche mit anderer Stellung der Aminogruppe als der 2-Stellung handeln.

Die 2-Stellung der Aminogruppe schien außerdem auch deshalb zweifelhaft, da nie eine Tendenz zur Abspaltung von NH₃ beobachtet werden konnte, welche zumindest bei saurer Behandlung des Aminosäureesters (IV) auftreten sollte, falls nach unserer ersten Annahme (Gl. a) in diesem die Strukturelemente des β -Aminocrotonsäureesters enthalten sind⁸. Bei einem Verseifungsversuch von (IV, R = C₂H₅, R' = R'' = H) mit 1 n HCl wurde jedoch ohne die geringste Hydrolyse am Stickstoff eine ungesättigte Aminosäure (IV e, R = R' = R'' = H) erhalten (Vers. 15), welche sogar größtenteils unzersetzt (im Vak.) destillierbar ist.

Es sollen nicht die Umwege beschrieben werden, die schließlich zu der Hypothese führten, daß beim Silberazidumsatz die Azidogruppe durch eine Umlagerung in den aromatischen Kern gelangt sei, wofür etwa folgender Mechanismus formuliert werden könnte (Gl. c):



Tatsächlich konnte durch die folgenden Versuche die *aromatische* Natur der Aminogruppe in den Aminosäureestern (IV) und (V) einwandfrei bestätigt werden:

⁷ H. Bretschneider und K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **89**, 358 (1958).

⁸ R. Robinson, J. Chem. Soc. [London] **1947**, 1297.

1. Die wäßrige Lösung des Chlorhydrates des Aminosäureesters (V, $R = C_2H_5$, $R' = R'' = H$) reagiert infolge Hydrolyse kongosauer, während das Chlorhydrat des zu (V) isomeren ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäureesters-(1)⁷ in wäßriger Lösung nur einen pH-Wert von etwa 6 zeigte.

2. Der Aminosäureester (V) ließ sich diazotieren. Das Diazoniumsalz kuppelte mit β -Naphthol zu einem roten Farbstoff.

3. Das UV-Spektrum des Salzes (Absorptionsmax. der Nebenbande 2720 und 2640 Å) zeigte gegenüber dem der freien Base (Absorptionsmax. der Nebenbande 2880 Å) die für aromatische Amine charakteristische⁹ starke Verschiebung in den kürzeren Wellenbereich. Gegenüber Anilin liegen beide Kurven etwa 100 Å weiter im längerwelligen Gebiet (doppelte Substitution des Benzolkernes durch aliphatische C-Atome).

Nach oben gebrachter Hypothese liegt die Aminogruppe in 6-Stellung zur Carboxylgruppe. Dafür wurden zwei voneinander unabhängige Beweise gebracht:

1. Da die 6-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(1) bekannt ist¹⁰, sollte sich durch Diazotieren des Aminosäureesters (V) und Verkochen des Diazoniumsalzes zum Phenol eine Identifizierung erreichen lassen.

Die 6-Hydroxy-tetrahydronaphthoesäure-(1) (Schmp. 130°) wurde nach Price¹⁰ dargestellt. Der Schmelzpunkt des durch Einwirkung von Diazomethan erhaltenen Methylesters liegt bei 96—97°. Die aus dem ar-Aminotetrahydronaphthoesäureester (V) durch Diazotieren, Verkochen der Diazoniumsalzlösung zum Phenol und anschließende Verseifung in 40%iger Ausb. erhaltene Rohsäure (VIII) (Vers. 16) zeigte nach zweimaliger Umkristallisation aus Benzol einen Schmp. von 130°; Schmp. des mit Diazomethan gewonnenen Methylesters (VIII a) 96—97°. Beide Verbindungen gaben mit den auf dem literaturbeschriebenen Wege dargestellten entsprechenden Substanzen keine Schmelzpunktsdepression.

2. Bei einem aus der Aminosäure (V e) durch oxydierende Decarboxylierung nach einem Verfahren von Herbst und Clarke¹¹ erhältlichen Amin (VI) (Vers. 17) der Bruttoformel $C_{10}H_{11}N$ mußte es sich um ein ar-Dihydronaphthylamin-(2) handeln. Dieses Abbauamin sollte durch katalyt. Hydrierung in das literaturbeschriebene ar-Tetrahydronaphthylamin-(2)¹² überführbar sein.

⁹ L. A. Flexser, L. P. Hammett und A. Dingwall, J. Amer. Chem. Soc. **57**, 2103 (1935); R. N. Beale, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 4494.

¹⁰ Ch. C. Price, H. I. Enos jr. und W. Kaplan, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2261 (1947); W. G. Dauben, C. F. Hiskey und A. H. Markhart jr., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1393 (1951); L. Long jr. und A. Burger, J. Org. Chem. **6**, 852 (1941).

¹¹ M. Herbst und H. T. Clarke, J. biol. Chem. **104**, 769 (1934).

¹² W. Scharwin, Ber. dtsch. Chem. Ges. **35**, 2511 (1902).

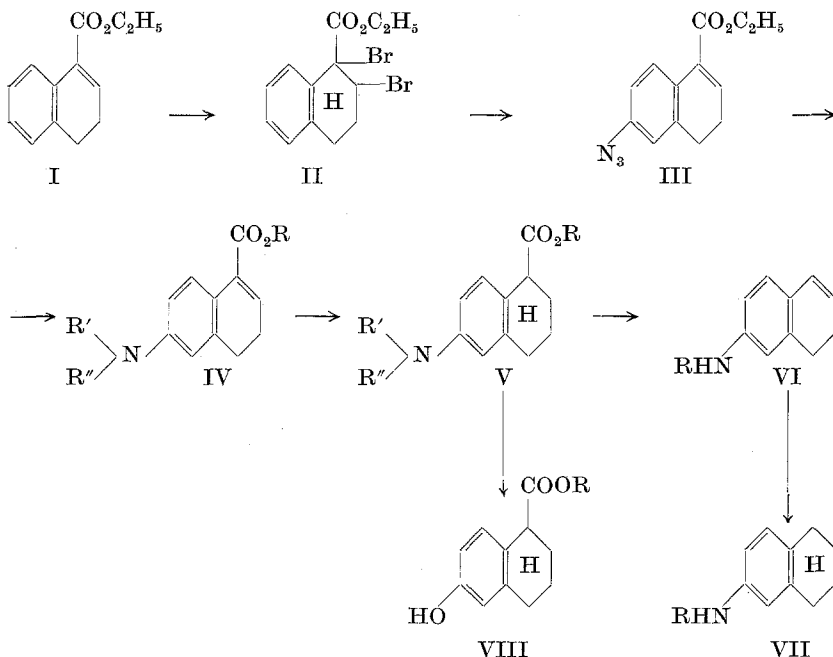
Das N-Acetyl-ar-tetrahydronaphthylamin-(2) wurde aus 6-Acetyl-tetralin¹² mit Hilfe der Schmidt-Reaktion dargestellt (Vers. 18). Das aus dem Abbauamin (VI) durch Acetylierung (Vers. 19) bzw. Benzoylierung (Vers. 20) und darauffolgende katalyt. Hydrierung beider Verbindungen erhaltene Acetat (Schmp. 107°) bzw. Benzoat (Schmp. 167°) gab mit dem nach obigen Verfahren hergestellten bei gleicher Temp. schmelzenden Benzoat und Acetat keine Schmelzpunktsdepression.

Für die aus dem Abbauamin (VI) erhaltenen Verbindungen steht somit die Struktur als ar-Tetrahydronaphthylamin-(2) (bzw. -derivaten) fest.

Die Lage der Doppelbindung im Dihydronaphthylamin (VI) und dessen Benzoat (VI b) wird (unbewiesenermaßen!) in 5,6-Stellung angenommen; es wird dabei die Hypothese gemacht, daß der Decarboxylierung eine Dehydrierung der α,β -ständigen H-Atome vorangehe, da α,β -ungesättigte Säuren eine besonders leichte CO₂-Abspaltung zeigen.

Mit dem Konstitutionsbeweis von (V) war weiterhin bewiesen worden, daß bei dem Umsatz des 1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-äthylesters-(1) mit Silberazid ein ar-6-Azido-dihydronaphthoesäureester (III) gebildet wird, dessen Doppelbindung wahrscheinlich als Δ^1 anzugeben ist.

Formelübersicht



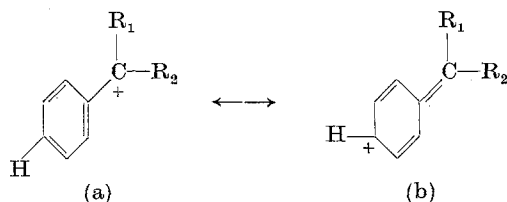
IV	R=C ₂ H ₅	R'	=H	R''=H	
IV a	R=C ₂ H ₅	R'	=COCH ₃	R''=COCH ₃	
IV b	R=C ₂ H ₅	R'	=CHO	R''=H	
IV c	R=C ₂ H ₅	R'+R''	=:CH·C ₆ H ₄ NO ₂		
IV d	R=C ₂ H ₅	R'+R''	=(CH ₃) ₃ J		
IV e	R=H	R'	=H	R''=H	
V	R=C ₂ H ₅	R'	=H	R''=H	
V a	R=C ₂ H ₅	R'	=COC ₆ H ₅	R''=H	
V b	R=C ₂ H ₅	R'	=CHO	R''=H	
V c	R=C ₂ H ₅	R'+R''	=(CH ₃) ₃ J		
V d	R=CH ₃	R'	=CH ₃	R''=CH ₃	
V e	R=H	R'	=H	R''=H	
VI	R=H	VII	R=H	VIII	R=H
VI a	R=COCH ₃	VII a	R=COCH ₃	VIII a	R=CH ₃
VI b	R=COC ₆ H ₅	VII b	R=COC ₆ H ₅		

3. Diskussion der Umlagerung

Zur überraschenden Bildung des 6-Azidoesters (III) aus dem Dibromester (II) sei vorläufig wegen seiner Anschaulichkeit der oben gebrachte kryptoionisch formulierte Reaktionsmechanismus (Gl. c) beibehalten, ohne damit aber eine endgültige Charakterisierung des Reaktionsverlaufes geben zu wollen.

Es handelt sich nach diesem Schema im Prinzip um eine Carbeniumionumlagerung von der Benzylstellung in die p-Stellung. Diese Hypothese nimmt als einleitenden Schritt (siehe Gleichung c) an, daß aus dem Dibromester (1) das beweglichere 1-Brom anionisch abdissoziiert und das mesomere Carbeniumion (2 a—2 b) liefert. Dieses reagiert nun ausschließlich in der Resonanzform 2 b mit AgN₃. Die nur als Zwischenzustand auftretende unbeständige Verbindung (3) stabilisiert sich sofort unter Austritt von HBr oder (nach evt. Verdrängungsreaktion von Br durch N₃) unter Austritt von HN₃ und Rückausbildung des aromatischen Systems zum 6-Azido-3,4-dihydronaphthoesäureester (4). Mit anderen Worten: Die Bildung des Benzylcarbeniumions zieht eine nucleophile Kernsubstitution nach sich.

Obiger Reaktionsmechanismus stellt gewissermaßen eine Art Allylumlagerung dar, wenn man das Benzylkation als speziellen Fall eines Allylkations betrachtet, in welchem die Doppelbindung durch eine Phenylgruppe ersetzt ist. Wir wollen deshalb im folgenden diese neue Umlagerung als „Benzylumlagerung“ bezeichnen, nicht ohne aber darauf hinzuweisen, daß unsere reaktions-mechanistische Interpretation vorläufig nur als Arbeitshypothese gewertet werden kann.



Die Benzylumlagerung stellt unseres Wissens den ersten Beweis für eine Beteiligung der Resonanzform (b) des Benzylkations (a) bei einer nucleophilen Substitutionsreaktion (oben als S_N1 -Typ formuliert, vgl. nächste Mitt.⁵) dar.

Über weitere Versuche zur Kenntnis der Benzylumlagerung sowie zur Abgrenzung ihres Gültigkeitsbereiches wird in den folgenden Mitteilungen berichtet werden.

Bei dieser und den folgenden Arbeiten dieser Untersuchungsreihe erfreute ich mich des fördernden Interesses der Hoffmann-La Roche-A. G., Wien bzw. Basel. Es sei dafür auch an dieser Stelle herzlichst gedankt.

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für die Überlassung des Arbeitsgebietes und für die in zahlreichen Diskussionen und Anregungen gewährte Hilfe bei der Ausführung dieser und der folgenden Arbeiten.

Experimenteller Teil

Vers. 1: Δ^1 -Dihydronaphthoesäure: Die Δ^1 -Dihydronaphthoesäure, erhältlich durch Natriumamalgamreduktion der Naphthoesäure-(1), ist in der Literatur gut beschrieben, sie wurde nach *Baeyer* und *Schoder*⁴ dargestellt. Die Naphthoesäure wurde nach *A. I. Vogel*¹³ aus Naphthalin über 1-Bromnaphthalin erhalten, jedoch machte die Verseifung des Naphthonitriles im Gegensatz zu den Literaturangaben¹³ auch bei genauem Einhalten der Vorschrift beim Naphthoesäureamid halt. Dieses konnte aber gut mit Natriumnitrit nach *Bouveault*¹⁴ zur Säure verseift werden. Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde auf Zimmertemp. abgekühlt und in Anteilen festes, pulverisiertes NaNO_2 , etwa 2 Mol, eingetragen. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch auf 70° erwärmt und in üblicher Weise durch Eingießen in Wasser aufgearbeitet.

Vers. 2: 1,2-Dibrom-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäureäthylester-(1) (II): In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer, welcher in einer Eis-Kochsalz-Kältemischung stand, wurden 90 g Dihydronaphthoesäureester in 200 ml Schwefelkohlenstoff gelöst. Nachdem das Rührwerk in Gang gesetzt war und die Mischung sich auf unter 0° abgekühlt hatte, wurde aus dem Tropftrichter eine Lösung von 72 g Brom in 200 ml Schwefelkohlenstoff innerhalb 2 Stdn. zutropfen gelassen und nach Beendigung der Zugabe noch $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Nach Abdampfen des Schwefelkohlenstoffes im Vak. auf einem mäßig erwärmten Wasserbad wurde der Rückstand aus 200 ml Petroläther (Sdp. $50-70^\circ$) zur Kristallisation gebracht und nach dem Absaugen mit eiskaltem Petroläther gewaschen. Ausb. 127 g (d. s. 80% d. Th.) vom Schmp. 79° .

Vers. 3: 6-Amino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1) (IV): 5 g Silbernitrat ($2\frac{1}{2}$ Äquivalente) wurden in einem 500-ml-Kolben in 200 ml dest. Wasser gelöst und in diesem Kolben unter kräftigem Schütteln durch Zugabe einer Lösung von 3 g Natriumazid in 80 ml Wasser das Silberazid gefällt.

¹³ *A. I. Vogel*, Pract. Org. Chem., 2. Aufl. London 1957, 724.

¹⁴ *Houben-Weyl*, Meth. Org. Chemie, 4. Aufl., 8, 432.

Nach dem Absitzenlassen wurde dreimal mit viel Wasser, dreimal mit Alkohol und dreimal mit absol. Äther gewaschen und dekantiert. Das so bereitete ätherfeuchte AgN_3 wurde sofort mit 50 ml absol. Äther überschichtet und eine Lösung von 3,6 g Dibrom-tetrahydronaphthoesäureester (II) in 50 ml absol. Äther zugegeben. Unmittelbar nach Zugabe der Esterlösung setzte die Reaktion unter Gelbgrünlichfärbung des Niederschlages ein, ohne daß der Äther zum Sieden gelangte. Es wurde 1 Stde. in der Schüttelmaschine geschüttelt und dann noch drei weitere Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler erhitzt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das Silbersalzgemisch abfiltriert und das überschüssige Silberazid durch Erwärmen des Filterkuchens mit verd. HNO_3 zerstört. Das äther. Filtrat wurde eingedampft, zum Schluß im Vak. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Alkohol aufgenommen, filtriert und zu einer aushydrirten Palladium-Kohle-Katalysatorsuspension (1 g Katalysator in 50 ml Alkohol) gegeben, gefolgt von der Zugabe einer Lösung von 3 g Kaliumacetat in 30 ml Alkohol*. Es wurde in der Schüttelapparatur im Wasserstoffstrom hydriert. Nach 4 Stdn. wurde abgebrochen, der Katalysator abfiltriert und der Alkohol im Vak. soweit wie möglich entfernt. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit etwas Sodälösung durchgeschüttelt. Dann wurde die äther. Lösung, welche die freie Esterbase (IV) und etwas neutrale Anteile enthält, mit Wasser gewaschen und schließlich teilweise mit verd. HCl die Esterbase aus dem Äther geholt. Das Chlorhydrat von (IV) beginnt oft schon in der salzsauren Lösung im Scheidetrichter zu kristallisieren, weshalb man meist mit Wasser verdünnen muß. Die salzsaure Lösung von (IV) wurde mit Äther gewaschen, das Chlorhydrat mit Sodälösung zerlegt, die Base (IV) in Äther aufgenommen und der Äther nach dem Waschen mit Wasser getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand wurde in absol. Äther gelöst und aus dieser Lösung mit Äther- HCl das Aminosäureester-Chlorhydrat gefällt (1,9 g vom Zersp. 220—230°). Zur Analyse wurde aus Alkohol-Äther umkristallisiert.



Die Esterbase (IV) wurde bei größeren Ansätzen durch Vakuumdestillation gereinigt (Sdp. 160—170°/0,5 mm). Unmittelbar nach der Destillation ein farbloses Öl, färbt sie sich schon nach wenigen Stdn. an der Luft unter geringer Zers. dunkelrot.

Der größte Ansatz, welcher auf einmal durchgezogen wurde, startete mit 36,2 g (1/10 Mol) Dibromester (II). Dazu wurden 50 g Silbernitrat in Azid übergeführt. Auch diese Mengen konnten unter den folgenden, etwas variierten Arbeitsbedingungen noch gefahrlos gehandhabt werden.

Als Reaktionsgefäß diente ein 2-l-Dreihalskolben, in welchem die äther. Silberazidsuspension hergestellt wurde. Die äther. Lösung des Dibromesters wurde in mäßiger Geschwindigkeit zutropfen gelassen, während die Silberazidsuspension mechanisch gerührt und gleichzeitig der Kolben durch Unterstellen eines Wasserbades mit Leitungswasser von außen gekühlt wurde. Nach 1stdg. Rühren wurde die Reaktion durch 2stdg. Rückflußerhitzen zu Ende gebracht.

* Wird kein Kaliumacetat zum Abstumpfen der bei der Hydrierung aus geringen Anteilen an Bromkörpern freiwerdenden HBr zugegeben, dann erfolgt eine teilweise Weiterhydrierung des Dihydro- zum Tetrahydronaphthalinsystem.

Titration von HN_3 aus dem Silberazidumsatz

Bei einem Azidumsatz mit 18 g Dibromester ($1/20$ M) wurde ein aliquoter Teil der filtrierten äther. Lösung des Azidoesters (III) mit $n/10$ -NaOH gegen Phenolphthalein (freie Stickstoffwasserstoffsäure) titriert. Der Verbrauch betrug 70% d. Th.

Der Fehlbetrag ist auf Verluste an Stickstoffwasserstoffsäure beim Rückflußkochen und Filtrieren zurückzuführen.

Vers. 4: *N-Diacetyl-6-amino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1) (IV b)*: 1 g Aminosäureester (IV) wurde in 10 ml Acetylchlorid gelöst und die Mischung unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. rückflußerhitzt. Das überschüssige Acetylchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand bei 0,1 mm Druck fraktioniert. Das Diacetat (0,85 g vom Sdp. 180—200°/0,1 mm) wurde als zähes farbloses Öl erhalten und konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (301,28). Ber. N 4,65. Gef. N 4,74.

Vers. 5: *6-Formylamino-3,4-dihydronaphthoesäureester-(1) (IV b)*¹⁵: 1 g Esterbasen-Chlorhydrat (IV) wurde in 5 ml Formamid gelöst und die Mischung 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und das ölig ausgefallene Formylamin mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit n HCl zur Entfernung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials (IV) durchgeschüttelt und nachher mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers konnte aus dem Rückstand das Formamid (IV b) nach Zugabe einiger Tropfen Methanol zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 0,3 g. Zur Analyse wurde aus 50%igem Methanol umkristallisiert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (245,27). Ber. C 68,55, H 6,16, N 5,71.
Gef. C 68,44, H 5,98, N 5,98.

Der Formylaminoester (IV b) kristallisiert in farblosen Plättchen vom Schmp. 90°, ist stabil, sehr leicht löslich in Äthanol, etwas weniger in Methanol, wenig löslich in Petroläther.

Vers. 6: *6-p-Nitrobenzal-imino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1) (IV c)*: 0,6 g Aminosäureester (IV) wurde mit einer kalt gesättigten alkohol. Lösung von *p*-Nitrobenzaldehyd versetzt. Dabei färbte sich die Mischung unter Erwärmung tiefgelb und bald schied sich die kristallisierte Benzalverbindung in langen gelben Nadeln aus der noch warmen Lösung aus. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch $1/2$ Stde. am Wasserbad erhitzt. Die nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung gesammelten Kristalle (0,8 g) hatten einen Schmp. von 127°. Die Verbindung ist schwer löslich in Alkohol, leicht in Äther; unlöslich in Wasser. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (350,38). Ber. C 68,55, H 5,18, N 8,00.
Gef. C 68,48, H 5,09, N 8,08.

Vers. 7: *6-Trimethylamino-3,4-dihydronaphthoesäureäthylester-(1)-jodid (IV d)*: 0,7 g Aminosäureester (IV) wurde in 10 ml Methanol mit 5 ml Methyljodid und 0,6 g Natriumbicarbonat versetzt und die Mischung im Glasautoklaven 7 Stdn. auf Wasserbadtemp. erhitzt. Der Eindampfrückstand der

¹⁵ Methode von A. Galat und G. Elion, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 1566 (1943).

Reaktionsmischung wurde aus einem Alkohol-Äther-Gemisch (1:1) zur Kristallisation gebracht. Das bei der Reaktion gebildete Natriumjodid blieb in dem Alkohol-Äthergemisch in Lösung. Ausb. 0,7 g. Eine zur Analyse noch zweimal umkristallisierte Probe hatte einen Schmp. von 146—150°. Das Quartärsalz ist leicht löslich in Wasser, Lauge und Säure, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Alkohol-Äther (1:1), unlöslich in Äther.

$C_{16}H_{22}JNO_2$ (387,25). Ber. J 32,77, Gef. J 33,01.

Vers. 8: *6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäureäthylester-(1) (V)*: 1,5 g ungesätt. Aminosäureester (IV) wurden in 40 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Platinoxid als Katalysator im Autoklaven unter 90 atm. Wasserstoffdruck durch 5 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die nach dem Hydrieren vollkommen farblose Lösung wurde nach Abfiltrieren des Katalysators im Vak. möglichst weit eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Äther und Sodalösung verteilt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp. der Base (V) 135—140°/0,1 mm, Ausbeute 1,2 g.

Das Chlorhydrat wurde nach Auflösen der Base in Äther durch Fällen mit Äther-HCl gewonnen und zur Analyse aus einem Gemisch Alkohol-Äther (1:2) umkristallisiert; farblose Plättchen vom Schmp. 185—190°.

$C_{13}H_{18}ClNO_2$ (255,75). Ber. C 61,05, H 7,10, N (v. Slyke) 5,48.
Gef. C 61,24, H 7,04, N (v. Slyke) 5,49.

Vers. 9: *6-Benzoylamino-tetrahydronaphthoesäureester-(1) (Va)*: 0,3 g Amino-tetrahydronaphthoesäureester (V) wurden in 3 ml Pyridin mit 0,3 ml Benzoylchlorid 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zwischen Äther und verd. HCl verteilt, die äther. Lösung zweimal mit verd. HCl, dann mit Wasser, zweimal mit Sodalösung, schließlich wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand wurde aus 3 ml Alkohol umkristallisiert. Ausb. 0,35 g vom Schmp. 98°.

$C_{20}H_{21}NO_3$ (323,37). Ber. N 4,33. Gef. N 4,32.

Vers. 10: *6-Formylamino-tetrahydronaphthoesäureester-1 (Vb)*:

a) *Durch katalyt. Hydrierung des ungesätt. Formylamins (IV b)*: 0,5 g der Verbindung (IV b) wurden in 20 ml Alkohol gelöst, 0,5 ml Eisessig zugegeben und mit 0,1 g Platinoxid unter 50 atm. Wasserstoffdruck 5 Stdn. im Autoklaven geschüttelt. Nach Filtration der aushydrierten Lösung wurde der Alkohol im Vak. entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Sodalösung durchgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wurde das Formamid (V b), ein schwach gelblich gefärbtes Öl, aus 5 ml Äther und 1,5 ml Petroläther durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0,32 g, Sdp. 170—180°/0,1 mm. Zur Analyse wurde mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 52—53°.

$C_{14}H_{17}NO_3$ (247,29). Ber. C 67,99, H 6,93. Gef. C 68,08, H 7,02.

b) *Aus dem Ester-Chlorhydrat (V) mit Formamid*: 0,8 g Chlorhydrat des Aminosäureesters (V) wurden mit Formamid analog Vers. 7 behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 0,67 g (85% d. Th.) Formylverbindung (V b) vom Schmp. 50—52° erhalten.

Vers. 11: *6-Trimethylamino-tetrahydronaphthoesäureäthylester-(1)-jodid (Vc)*: 2,4 g Aminosäureester (V) wurden mit 1,8 g Natriumbicarbonat, 10 ml

Methyljodid und 20 ml Methanol wie in Vers. 9 behandelt. Ausbeute an Quartärsalz 2,35 g, farblose Plättchen vom Schmp. 158—162° (Zers.).

Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, Säure und Alkali, leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Äther und wurde zur Analyse aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{16}H_{24}JNO_2$ (389,29). Ber. C 49,36, H 6,22. Gef. C 49,26, H 6,15.

Vers. 12: *6-Dimethylamino-tetrahydronaphthoesäuremethylester-1* (Vd): 1 g Quartärsalz (Vc) wurde mit frisch gefälltem, neutralgewaschenem Silberoxyd durch 10 Min. digeriert und das klare, stark basisch reagierende Filtrat durch 8 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Gegen Ende des Erhitzens reagierte die Lösung neutral. Sie wurde im Vak. am Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein schaumiges Harz, wurde im Kugelrohr bei 0,5 mm destilliert. Bei 130—140° ging die Esterbase (Vd) als dünnflüssiges farbloses Öl über. Ausb. 0,59 g (quant.).

Das in farblosen Plättchen kristallisierende Chlorhydrat schmilzt bei 164—167° und wurde zur Analyse aus Alkohol-Äther umkristallisiert.

$C_{14}H_{20}ClNO_2$ (269,77). Ber. N 5,19, CH_3O^- 11,5. Gef. N 5,11, CH_3O^- 11,42.

Auf Grund der Analyse des Reaktionsproduktes ist anzunehmen, daß das aus dem quartären Hydroxyd entstehende Betain schon bei erstaunlich niedriger Temperatur die Umlagerung nach *Willstätter*¹⁶ erfährt.

Vers. 13: *Vereinfachte Synthese der Esterbase (V) durch Reduktion der Azidogruppe und Hydrierung der Doppelbindung in einer Stufe*: Aus 9,3 g Dibromtetrahydronaphthoesäureester (II) wurde (wie in Vers. 4 beschrieben) der rohe Azidoester (III) dargestellt. Das ölige Azid wurde in 90 ml Alkohol aufgenommen, filtriert, 2 ml Eisessig zugegeben und mit 0,4 g Platinoxyd als Katalysator unter 50 atm. Wasserstoffdruck bei Zimmertemp. im Autoklaven hydriert. Die aushydrierte Lösung wurde analog Vers. 4 aufgearbeitet.

Der ölige Rückstand an Rohbase (4,5 g, d. s. 82%, bezogen auf den Dibromester) wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. Aus der Ätherlösung der gereinigten Base (V) wurde mit Äther-HCl das Chlorhydrat gefällt. Ausbeute 4,1 g (Schmp. 185°).

Vers. 14: *6-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(1)* (Ve): 3 g Aminosäureester (V) wurden in 30 ml 2 n methanol. KOH gelöst und über Nacht stehengelassen. Das Methanol wurde im Vak. entfernt, durch Neutralisieren mit HCl und nachfolgende Sodazugabe Carbonatalkalität hergestellt, die Lösung mit Kohle versetzt und 5 Min. gekocht. Nach Filtration wurde durch Eisessigzugabe ein pH von etwa 5—6 eingestellt (Vol. der Lösung ca. 50 ml). Nach Anreiben kristallisierte die Aminosäure (Ve) in farblosen Plättchen aus. Nach kurzem Stehen wurde filtriert und mit etwas Wasser gewaschen. Ausb. 1,9 g vom Schmp. 93—94° mit 1 Mol Kristallwasser.

1,059 g Aminosäure vom Schmp. 93—94°, welche durch 24 Stdn. im Exsiccator über Calciumchlorid und Kalilauge getrocknet worden war, wurde in einem Kugelrohr bei 0,5 mm langsam auf 100° erhitzt. Die Aminosäure gab ohne zu schmelzen unter Dekrepitieren der Kristalle ihr Kristallwasser ab. Nach ½ Stde. wurde auf 160—180° erhitzt. Bei dieser Temperatur destillierte die wasserfreie Aminosäure über. Durch diese Operation trat ein

¹⁶ R. Willstätter, Ber. dtsh. Chem. Ges. **35**, 584 (1902).

Gewichtsverlust von 112 mg ein (Ber.: für 1 Mol Wasser 104 mg). Die Schmelze der destillierten wasserfreien Aminosäure kristallisierte beim Anreiben mit dem Glasstab und Zugabe von etwas Äther durch. Schmp. 142—145°. Zur Analyse wurde zweimal im Vak. destilliert.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191,22). Ber. C 69,09, H 6,85, N 7,33.
Gef. C 70,33, H 6,98, N 7,28.

In Berührung mit Wasser nimmt die Aminosäure (Ve) wieder Kristallwasser auf. Sie ist in Säuren, Sodalösung und Alkohol leicht löslich, in Äther unlöslich und stark mit Ätherdampf flüchtig.

Vers. 15: *6-Amino-3,4-dihydronaphthoesäure-(1) (IVe)*: 1 g Chlorhydrat des Aminosäureesters (IV) wurde mit 30 ml HCl 2 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt und dann die Reaktionsmischung über Nacht stengelassen. Die salzsaure Lösung der Aminosäure wurde mit Kohle zum Sieden erhitzt, filtriert und das farblose Filtrat mit Sodalösung auf pH 5—6 neutralisiert, wobei die Aminosäure in glänzenden Plättchen auskristallisierte. Ausb. 0,6 g vom Schmp. 90° (mit 1 Mol Kristallwasser).

Diese Aminosäure wurde im Kugelrohr bei 100° entwässert und dann destilliert. Sdp._{0,5}: 140—160°. Das Destillat stellte eine glasige Masse dar (Schmp. 78—80°).

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189,21). Ber. C 69,82, H 5,86, N 7,41.
Gef. C 69,69, H 6,05, N 7,60.

Vers. 16: *6-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthoesäure-(1) (VIII) aus dem 6-Amino-tetrahydronaphthoesäureester (V)*: 0,75 g Aminosäureester (V) wurden in 15 ml 10%iger Schwefelsäure, in welcher der größte Teil der Base als Sulfat suspendiert war, mit einer Lösung von 0,4 g Kaliumnitrit in 5 ml Wasser bei —5 bis 0° diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde von geringen Verunreinigungen durch Filtration befreit.

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurde eine Mischung von 40 ml 40%iger Schwefelsäure und 40 ml Benzol auf 80° erwärmt und die Diazoniumsalzlösung unter Rühren langsam zutropfen gelassen. Nach beendigter Zugabe wurde noch weitere 20 Min. erhitzt. Die benzol. Phase wurde gewaschen und mit 10%iger NaOH ausgezogen. Die durch Verunreinigungen tiefrot gefärbte alkalische Lösung des Phenoles wurde 1 Stde. zur Verseifung der Estergruppe am Rückflußkühler erhitzt. Nach Ansäuern mit HCl wurde im Flüssigkeitsextraktor mit Äther die Hydroxysäure herausgeholt und der Ätherextrakt (phenolischer Geruch wahrnehmbar) aus Benzol umkristallisiert.

Ausb. 0,25 g. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther wurde der Schmp. auf 130° gebracht. Die Mischprobe mit der nach Price¹⁰ erhaltenen Säure lag bei 130°.

Die Säure wurde mit ätherischer Diazomethanolösung verestert. Ausbeute quantitativ, Schmp. des Esters, der zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert wurde, 96—97°. Die Mischprobe mit dem nach Price¹⁰ erhaltenen Methylester lag bei 96—97°.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,23). Ber. CH_3O^- 15,05. Gef. CH_3O^- 15,11.

Vers. 17: *7,8-Dihydronaphthylamin-(2) (VI)*: In einem 1-l-Kolben wurden 4,5 g Silbernitrat aufgelöst, mit 10%iger NaOH daraus das Silberoxyd gefällt und dieses mit dest. Wasser dekantierend neutralgewaschen. Schließ-

lich wurden 200 ml Wasser und 1,5 g Aminosäure (Ve) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde am absteigenden Kühler zum Sieden erhitzt und währenddessen ein langsamer Strom Wasserdampf durchgeleitet. Schon bei Beginn des Erhitzens setzte CO₂-Entwicklung ein und bald nach Beginn des Siedens erfolgte die Oxydation unter Schwarzfärbung der Reaktionsmischung. Das Dihydronaphthylamin destillierte mit dem Wasserdampf über und kristallisierte in der Vorlage in glänzenden Plättchen vom Schmp. 70°. Nach 2 Stdn. wurde abgebrochen und filtriert. Ausb. 0,24 g (21% d. Th.). Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

C₁₀H₁₁N (145,20). Ber. C 82,71, H 7,64, N 9,65.
Gef. C 82,56, H 7,77, N 9,82.

Bei Wiederholung dieser Reaktion sank (aus ungeklärten Gründen) die Ausbeute an dem mit Wasserdampf überdestillierten Amin auf 8% ab. Daraufhin wurde die im Reaktionsgefäß zurückgebliebene Mischung auf Basen aufgearbeitet, diese durch Vakuumdestillation und Kristallisation aus verd. Alkohol gereinigt und so noch weitere 23% gewonnen.

Das Dihydronaphthylamin (VI) ist sehr unbeständig und zersetzt sich nach einigen Stunden an der Luft unter Bildung eines intensiv roten Farbstoffes. Es ist leicht säurelöslich, in Alkali unlöslich und sehr leicht löslich in Äther und Alkohol.

Vers. 18: *ar-2-Acetylamino-tetrahydronaphthalin (VIIa) aus 6-Acetyltetralin*: In eine unter Eiskühlung gerührte Mischung von 5 g Acetyltetralin in 50 ml. absol. Benzol und 10 ml Schwefelsäure wurden innerhalb ½ Stde. 2,2 g Natriumazid portionenweise eingetragen. Die Mischung wurde weitere 2 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann auf Eis gegossen. Die benzol. Phase wurde abgetrennt und nach dem Trocknen das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wurde im Vak. bei 1 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf von 1,5 g Acetyltetralin destillierte das Acetylamino-tetralin bei 120–140°/1 mm über. Ausb. 2,5 g vom Schmp. 107°.

Vers. 19: *ar-2-Acetylamino-tetrahydronaphthalin (VIIa) aus dem Abbaumamin (VI)*: 0,15 g Base (VI) aus Vers. 18 wurden mit geringem Überschuß Essigsäureanhydrid und Pyridin 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Die Reaktionsmischung färbte sich infolge der Zersetzlichkeit von (VI) bald nach Beginn des Erhitzens schwarz. Nach 3 Stdn. wurde abgebrochen. Der durch Erhitzen im Vak. gewonnene Eindampfrückstand wurde zwischen verd. HCl und Äther verteilt, die äther. Phase neutralgewaschen und nach Abdampfen des Äthers der Rückstand fraktioniert. Sdp. des Acetates 140°/1 mm.

Die auskristallisierte Schmelze (0,13 g) wurde in 10 ml reinem Alkohol aufgenommen und mit Platinoxid als Katalysator 2 Stdn. unter Wasserstoff geschüttelt (Wasserstoffaufnahme fast theoretisch für 1 Mol). Nach 2 Stdn. wurde abgebrochen, der Alkohol entfernt und der ölige Rückstand aus Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht. Das 2-Acetylamino-tetrahydronaphthalin kristallisierte in sternförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 107°. Die Mischprobe mit dem aus Vers. 18 erhaltenen 2-Acetylamino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin lag bei 107°.

Vers. 20: *a) 2-Benzoylamino-7,8-dihydronaphthalin (VIb)*: 100 mg 7,8-Dihydronaphthylamin-(2) (VI) wurden mit 100 mg Benzoylchlorid in 1 ml Pyridin bei Wasserbadtemp. 1 Stde. lang erhitzt. Das überschüssige Pyridin

wurde im Vak. entfernt und das Benzoat aus verd. Alkohol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 110 mg farblose Nadeln. Schmp. 165°.

b) *2-Benzoylamino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin (VIIb)*: 85 mg Benzoat aus Vers. 20a wurden in 20 ml Alkohol mit Platinoxid als Katalysator unter Atmosphärendruck hydriert. Wasserstoffaufnahme 7 ml. Der Katalysator wurde abfiltriert, die klare Lösung etwas eingeengt und durch Wasserzugabe das Benzoat ausgefällt. Ausbeute 70 mg vom Schmp. 167°. Zur Analyse wurde aus verd. Alkohol umkristallisiert.

$C_{11}H_{11}NO$ (251,32). Ber. C 81,24, H 6,82.
Gef. C 81,42, H 7,02.