

Die Konfiguration der beiden ac-2-Amino-tetrahydronaphthoesäuren-(1)

4. Mitteilung über partiell hydrierte Aminonaphthoesäuren

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

Mit 1 Abbildung

(*Eingegangen am 21. Juli 1958*)

Die Konfiguration der beiden stereoisomeren ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1) wird durch Überführungs- und Eliminierungsreaktionen dahingehend festgelegt, daß der hochschmelzenden Aminosäure die Cis- und der tiefschmelzenden Säure die Transstruktur bezüglich der beiden Substituenten $-\text{COOH}$ und $-\text{NH}_2$ zukommt.

In der 1. Mitteilung der Reihe ¹ wurde über die Darstellung der beiden stereoisomeren ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1) (IV a) und (IV b) berichtet. Diese wurden durch Natriumamalgamreduktion des 2-Acetaminonaphthonitrils-(1) (I) und Verseifung der bei der Reduktion gebildeten Racemate (II a) und (II b) erhalten. Hierbei lieferte das hochschmelzende 2-Acetaminotetrahydronaphthonitril (II a) (Schmp. 200°) die hochschmelzende Aminosäure (IV a) (Zersp. 230°) und umgekehrt das tiefschmelzende Nitril (II b) (Schmp. 153°) die tiefschmelzende Säure (IV b) (Schmp. 203°).

Im allgemeinen zeigen die Transformen von 1,2-substituierten Alicyclen höheren Schmp. und geringere Löslichkeit als die entsprechenden Cisformen. Dies ist z. B. bei der einkernigen analogen Reihe, den Hexahydroanthranilsäuren², der Fall. Man ist deshalb zunächst geneigt, der hochschmelzenden Reihe (II a, IV a) die Trans- und der tiefschmel-

¹ H. Bretschneider und K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **89**, 358 (1958).

² S. Hüinig und H. Kahaneck, Ber. dtsh. Chem. Ges. **86**, 518 (1953).

zenden Reihe (II b, IV b) die Cis-Konfiguration zuzuschreiben. Bezüglich Ausnahmen zu dieser Regel vgl. jedoch *Kenyon* und *Mills*³.

In der Reihe der Hexahydroanthranilsäuren wurde die Zuordnung von Cis- und Transform auf Grund der mit konz. HCl bei 200° erfolgenden Umlagerung der Cis- in die energieärmere Transform vorgenommen². Versuche, unter den gleichen Reaktionsbedingungen eine Umlagerung einer der beiden 2-Aminotetrahydronaphthoesäuren in deren stereoisomere Form zu erreichen, schlugen fehl (Vers. 1).

Eine jüngst von *S. Hünig*⁴ ausgesprochene Vermutung, daß bei Verseifung eines substituierten Hexahydrobenzoesäurenitrils mit HCl Konfigurationsumkehr eingetreten sein könne, war der Anlaß, die analog durchgeführte Hydrolyse der beiden Nitrile (II a) und (II b) genau zu untersuchen. *Hünig* diskutiert als Ursache der Konfigurationsumkehr Nitriliumsalzbildung, die wiederum im Zuge einer 1,3-Umlagerung (Prototropie) die vorübergehende Aufhebung des Asymmetriezentrums zur Folge hat⁵.

Während die Hydrolyse des tiefschmelzenden Nitrils (II b) vollkommen einheitlich unter Bildung von Aminosäure (IV b) verläuft, wurde unter den durch Kochen mit verd. wäßriger HCl aus (II a) erhaltenen Reaktionsprodukten neben 70–80% hochschmelzender Aminosäure (IV a) auch bis zu 5% der tiefschmelzenden Aminosäure (IV b) isoliert (Vers. 2).

Bei einer Behandlung des hochschmelzenden Nitrils (II a) mit absol., anschließend wäbrig-alkohol. HCl wurde das schon in der ersten Arbeit beschriebene 2-Acetaminotetrahydronaphthoesäureamid (III b) (Schmp. u. Zers. 285°) in verbesserter Ausbeute erhalten (65% d. Th.) (Vers. 3). Dagegen lieferte die Hydrolyse von (II a) mit konz. wäbr. HCl eine zu obigem Säureamid (Zersp. 285°) (III b) isomere Verbindung vom Schmp. 245° (III a) (Vers. 4). Aus dem tiefschmelzenden Säureamid (III a) wurde die hochschmelzende Aminosäure (IV a) und umgekehrt aus dem hochschmelzenden Säureamid (III b) die tiefschmelzende Aminosäure (IV b) erhalten (Vers. 5).

Da bei Verseifung von (II a) neben (IV a) etwas (IV b) erhalten wird, aus (II b) jedoch einzig und allein (IV b) gebildet wird, ist hiermit bewiesen, daß schon bei der Partialverseifung des Nitrils (II a) mit alkohol. HCl zum hochschmelzenden Säureamid (III b) in hoher Ausbeute Konfigurationsumkehr erfolgt, während bei der Hydrolyse von (II a) mit wäbr. HCl zur hochschmelzenden Aminosäure (IV a) die Konfiguration

³ *G. A. C. Gough, H. Hunter* und *J. Kenyon*, *J. Chem. Soc.* [London] **1926**, 2052; *A. K. Macbeth* und *J. A. Mills*, *J. Chem. Soc.* [London] **1945**, 709.

⁴ *S. Hünig* und *H. Kahane*, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **90**, 234 (1957).

⁵ Vgl. auch die leichte Racemisierung von optisch aktiven Nitrilen mit α -H-Atomen. Zitate bei *G. W. Wheland*, *Advanced Org. Chem.*, S. 254.

am C_1 zum größten Teil erhalten bleibt. Eine direkte Überführung von (II b) in das zugehörige (III b) wurde bis jetzt noch nicht realisiert.

Durch obige Überführung ist gleichzeitig bewiesen, daß das hochschmelzende Nitril (II a), das tiefschmelzende Säureamid (III a) und die hochschmelzende Aminosäure (IV a) Cis-Struktur bezüglich Carboxyl-C und Amino-N besitzen, und umgekehrt den Verbindungen (II b), (III b) und (IV b) Trans-Anordnung zukommt.

Die Regel, daß die Transverbindungen die höheren Schmelzpunkte zeigen, trifft in dieser Reihe somit nur für das Acetaminocarbonsäureamid (III b) zu, während Acetaminonitril (II b) und Aminosäure (IV b) der Regel nicht gehorchen.

Der folgende hievon unabhängige Konfigurationsbeweis führt zum gleichen Ergebnis:

In der ersten Arbeit¹ wurde bereits auf die Tatsache hingewiesen, daß die hochschmelzende Aminosäure und manche ihrer Derivate leicht unter Desaminierung in Dihydronaphthoesäure übergehen, während ein analoges Verhalten an der tiefschmelzenden Säure bzw. deren Umwandlungsprodukten niemals beobachtet wurde. Die Eliminierung von NH_3 aus der hochschmelzenden Aminosäure (IV a) wird durch Basen, nicht aber durch Säuren katalysiert. Die Reaktionsgeschwindigkeit der NH_3 -Abspaltung nimmt mit Erhöhung der OH^- -Konzentration zu (Vers. 6), weshalb ein bimolekularer Mechanismus der Eliminierung (E_2 -Typ) angenommen werden kann.

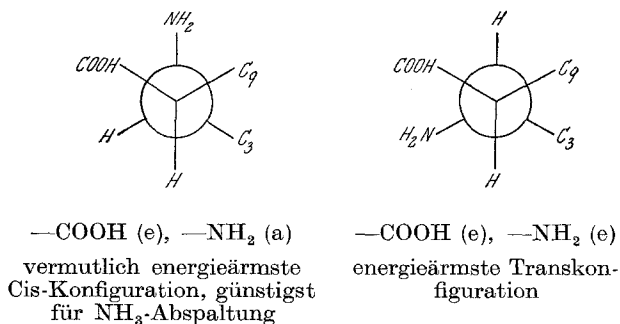
Bei Verbindungen, die wie im vorliegenden Falle zwischen den Kohlenstoffatomen C_1 und C_2 keine freie Drehbarkeit mehr aufweisen, ist die E_2 -Eliminierung bei Trans-Stellung der funktionellen Gruppe zum Wasserstoff am benachbarten C-Atom sehr bevorzugt, während eine Eliminierung unter E_2 -Bedingungen in Cis-Stellung meist überhaupt nicht, und wenn, dann nur langsam erfolgt⁶ (Anmerkung⁷). Es konnte bewiesen werden⁸, daß für leicht erfolgende Eliminierungsreaktionen (E_2) bei Cyclohexanderivaten die beteiligten 4 Zentren koplanar liegen müssen. Diese 4 Zentren sind in unserem Falle die Atomfolge $H-C-C-NH_2$. Die Koplanarität derselben ist nur bei Trans-Stellung von H und NH_2 in deren axialer Lage (a,a) gegeben. Diese Trans-Stellung von H und NH_2 entspricht aber der Cis-Stellung (e,a oder a,e) von NH_2 und $COOH$.

⁶ *St. J. Cristol*, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 340 (1947); *W. Hückel*, *W. Tappe und G. Legutke*, Ann. Chem. **543**, 191 (1940).

⁷ Anmerkung: Nur bei unimolekularem Mechanismus sind oft beide Eliminierungen (Cis- und Trans-) gleich begünstigt. Vgl. *E. D. Hughes*, *Ch. K. Ingold* und *A. D. Scott*, J. Chem. Soc. [London] **1937**, 1271 und *M. L. Dhar*, *E. D. Hughes*, *Ch. K. Ingold*, *A. M. M. Mandour*, *G. A. Maw* und *L. I. Woolf*, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 2117.

⁸ *D. H. R. Barton* und *W. J. Rosenfelder*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 1048.

Somit ergibt sich für unseren Fall in Übereinstimmung mit der ersten Beweisführung, daß der höher schmelzenden Aminosäure die Cis-Konfiguration zukommen müsse, wie an untenstehenden Formelbildern illustriert sei:



Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für die freundliche Überlassung des Arbeitsgebietes und der Firma Hoffmann-La Roche A. G. Wien bzw. Basel, für ihr förderndes Interesse.

Experimenteller Teil

Vers. 1: *Versuche zur Umlagerung der isomeren Aminosäuren (IV a) und (IV b) (vgl. Hünig²).*

0,5 g tiefschmelzende Aminosäure (IV b) wurden in 5 ml konz. wäbr. HCl 8 Stdn. im Einschlußrohr auf 200° erhitzt. Nach Kühlung in Eis wurde das Aminosäurechlorhydrat abfiltriert und daraus die Aminosäure gewonnen, welche rein bei 202—203° schmolz.

Dieselben Reaktionsbedingungen, auf die hochschmelzende Aminosäure angewandt, führten zu teilweiser Verharzung, jedoch konnte noch eine geringe Menge der hochschmelzenden Aminosäure isoliert werden, während es nicht gelang, die tiefschmelzende Aminosäure in den Reaktionsprodukten aufzufinden.

Auch ein 20stdg. Rückflußkochen beider Aminosäuren in salzsaurer Lösung ließ diese unverändert.

Vers. 2: *Isolierung der tiefschmelzenden Aminosäure (IV b) aus den Hydrolyseprodukten des hochschmelzenden Nitrils (II a).*

5 g Nitril (II a) wurden mit 40 ml wäbr. HCl (25 ml HCl : 15 ml Wasser) durch 7stdg. Rückflußkochen hydrolysiert. Anschließend wurde die HCl im Vak. entfernt, der farblose Kristallbrei der Aminosäurechlorhydrate in 50 ml Wasser gelöst und nach Filtration mit Kohle durch vorsichtige Zugabe von NaHCO₃-Lösung ein pH von etwa 3 eingestellt. Die ausgefallene hochschmelzende Aminosäure (IV a) wurde abfiltriert und das Filtrat mit Sodalösung-Eisessig auf pH 6 eingestellt. Das nach 2stdg. Stehen bei 0° isolierte Gemisch der beiden Aminosäuren wurde mit verd. HCl eben zur Lösung gebracht, woraufhin nochmals mit NaHCO₃ fraktioniert gefällt wurde. Nach zweimaliger

Wiederholung dieser Operation bestand die bei pH 6 auskristallisierende Fraktion (0,22 g, d. s. 4% d. Th.) aus der reinen tiefschmelzenden Aminosäure (IV b) (Schmp. 202—203°).

Vers. 3: Säureamid (III b) aus dem Nitril (II a).

1 g Nitril (II a) wurde in 10 ml absol. Äthanol gelöst, bei Zimmertemp. bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet, nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. 0,5 ml Wasser zugegeben und 2 Stdn. rückflußerhitzt. Die wie bereits beschrieben¹ aufgearbeitete Reaktionsmischung lieferte 0,7 g (65% d. Th.) (III b) (Schmp. 285° u. Zers.).

Vers. 4: Säureamid (III a) aus dem Nitril (II a).

0,9 g Nitril (II a) wurden in 7 ml konz. wäßr. HCl 3 Stdn. auf 70° erwärmt, wobei sich ein Kristalliat ausschied. Es wurde heiß filtriert, der Niederschlag (180 mg) mit Wasser neutralgewaschen und zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert (Schmp. 243—245°).

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,30). Ber. C 67,24, H 6,90, N 12,07.
Gef. C 67,29, H 6,96, N 11,97.

Vers. 5: Hydrolyse der beiden Säureamide (III a) und (III b) zu den entsprechenden Aminosäuren (IV a) und (IV b).

Die Hydrolyse wurde durch 5stdg. Rückflußerhitzen mit konz. HCl durchgeführt. Die nach dem Abkühlen der Reaktionsmischungen gesammelten Chlorhydrate wurden auf beschriebene Weise (vgl. Vers. 2) in die bereits beschriebenen freien Aminosäuren übergeführt. Aus dem tiefschmelzenden Säureamid (III a) wurde die reine hochschmelzende Aminosäure (IV a) und aus dem hochschmelzenden Säureamid (III b) die tiefschmelzende Aminosäure (IV b) erhalten.

Vers. 6: Reaktionskinetische Untersuchung der basekatalysierten NH_3 -Abspaltung aus der hochschmelzenden Aminosäure (IV a).

Jeweils eine gewogene Menge der Aminosäure (IV a) (ca. 400 mg) wurde im Reaktionskolben in 25 ml einer wäßr. KOH-Lösung bekannten Titors gelöst und im Thermostaten bei 95° zersetzt. Ein über alle Versuche konstant gehaltener N_2 -Strom beförderte das entwickelte NH_3 -Gas in eine mit n/10 HCl beschickte Vorlage. In Abständen von 2 Stdn. (bei einem Versuch in 1stdg. Abstand) wurde der Verbrauch an HCl titrimetrisch bestimmt. Jeder Versuch wurde nach 6 Stdn. abgebrochen. Die nach der Gleichung für Reaktionen erster Ordnung errechneten Geschwindigkeitskonstanten sind aus nachfolgender Tabelle ersichtlich.

KOH	n/10	n/2	2n	5n	10n
$K \cdot 10^{-5}$	0,65	0,90	1,18	1,56	2,12