

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 369–379 (1977)

Damjan Dantchev, Krystina Christova, Duschka Staneva, Liliana Rainova und Lidia Tschakarova

Derivate des 2-Amino-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalins¹⁾, II.

Synthese und pharmakologische Untersuchung von N-substituierten trans-2-Amino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalinen

Aus der Pharmazeutischen Fakultät der Medizinischen Akademie Sofia, Bulgarien
Lehrstuhl für pharmazeutische und organische Chemie
Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

(Eingegangen am 4. Juni 1976)

Durch Oxidieren des 5,8-Dimethoxy-1,4-dihydronaphthalins wurde das Epoxid **I** erhalten, aus welchem bei Reaktion mit einigen Aminoalkoholen, primären und sekundären Aminen die N-substituierten Derivate des trans-Amino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins **1–14** synthetisiert wurden. Bei den pharmakologischen Untersuchungen wiesen die Hydrochloride der neuen Verbindungen eine bedeutende biologische Aktivität auf.

Derivatives of 2-Amino-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene, II: Synthesis and Pharmacological Investigation of N-Substituted trans-2-Amino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes

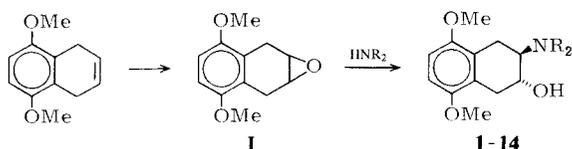
By epoxydation of 5,8-dimethoxy-1,4-dihydronaphthalene the epoxide **I** was obtained. Reactions with certain aminoalcohols and primary or secondary amines led to the N-substituted derivatives of trans-2-amino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene **1–14**. On pharmacological testing the hydrochlorides of the new compounds showed significant biological activity.

In letzterer Zeit wurden in der Literatur Hydroxy- und Methoxyderivate des 2-Aminotetralins mit verschiedenartigen biologischen Aktivitäten beschrieben^{2–6)}. Das 2-Aminotetralin selbst zeigt einen halluzinogenen Effekt⁷⁾ und seine 5,8-Dimethoxyanalogen weisen eine amphetaminähnliche stimulierende Wirkung^{7,8)} auf.

- 1 I. Mitt. D. Dantchev und I. Ivanov, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 597 (1974).
- 2 Japan P. 7357962, 14. August 1973, C. A. 79, 146294 b (1973).
- 3 Ger. P. 2340629, 21. Mar. 1974, C. A. 80, 145905 k (1974).
- 4 Japan P. 74116048, 6. Nov. 1974, C. A. 82, 170492 x (1975).
- 5 A. M. Burkman, Neuropharmacology, 12, 83 (1973).
- 6 G. N. Woodruff und Mitarb., Eur. J. Pharmacol., 25, 80 (1974).
- 7 Ch. F. Baefknecht und Mitarb., J. Med. Chem., 16, 804 (1973).
- 8 D. E. Nichols und Mitarb., J. Med. Chem., 17, 161 (1974).

Die früher synthetisierten¹⁾ N-substituierten Analogen des trans-2-Amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins weisen eine hypotensive Wirkung auf. Um den Einfluß der Substituenten auf die biologische Aktivität festzustellen, sollten neue Analoga synthetisiert werden, die Methoxygruppen im Benzolring und Reste aus pharmakologisch aktiven Aminen als Stickstoff-enthaltende Substituenten enthalten.

Aus dem 5,8-Dihydroxy-1,4-dihydronaphthalin⁹⁾ wurde durch Methylierung das für die Synthese nötige 5,8-Dimethoxy-1,4-dihydronaphthalin¹⁰⁾ erhalten. Es wurde mit Monoperoxiphthalsäure epoxidiert, wobei 5,8-Dimethoxy-2,3-epoxitetralin (**I**) in einer Ausbeute von 88 % d. Th. erhalten wurde.



Bei der Reaktion von **I** mit einigen Aminoalkoholen, primären und sekundären Aminen, wurden die Aminohydroxytetraline **1–14** (Tab. 1) synthetisiert.

Die Aminolyse wird durch Erhitzen innerhalb 3–10 Std. auf 85° in einem Molverhältnis Epoxid/Aminoverbindung 1 : 2 in Äthanol durchgeführt. Die Reaktionsdauer wird durch DC in Beziehung zur Verbindung **I** kontrolliert. Die Verbindungen **1–14** werden in einer Ausbeute von 60–96 % (Rohprodukt) erhalten. Bei diesen Bedingungen beträgt die Reaktionsdauer der Umsetzung von **I** mit Benzylamin oder Anilin 15–20 Stunden. Bei einem Molverhältnis Epoxid/Anilin (resp. Benzylamin) von 1 : 3 und einem verminderten Volumen des Lösungsmittels beim Erhitzen auf 100° dauerte die Aminolyse 3 Std. Ausbeute 86–87 % für die Verbindungen **5** und **6**.

Bei der Aminolyse von **I** mit Piperazin werden mono- **11** und di-substituierte Piperazinanaloga **11a** erhalten. Bei günstigen Reaktionsverhältnissen wird **11** mit einer Ausbeute von 88,7 % gewonnen.

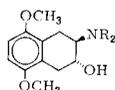
In den IR-Spektren der Verbindungen **1–14** und deren Salzen **1'–14'** in Nujol wird eine Bande bei 1600 cm⁻¹ und eine Schulter bei 1500 cm⁻¹ beobachtet, die das Vorhandensein eines Benzolringes bestätigen. Im Bereich der Valenzschwingungen für die OH- und NH-Gruppen ist zwischen 3550 und 3050 cm⁻¹ eine breite, starke Bande zu sehen. In den Spektren der Salze erscheint eine Schulter oder eine Gruppe von Banden bei 2780–2150 cm⁻¹, die für das koordinativ gesättigte Stickstoffatom charakteristisch ist.

In den IR-Spektren der Verbindungen **1–14** in Chloroform erscheint eine Bande bei 2840 cm⁻¹, die für die aromatische OCH₃-Gruppe charakteristisch ist. In diesen Spektren wird eine breite, starke Bande bei 3600–3160 cm⁻¹, die für die Wasserstoffbindungen charakteristisch ist.

9 A. P. Terentev und Mitarb., J. Org. Chim. (USSR), 29, 86 (1953).

10 A. P. Terentev und P. Schawalowa, J. Org. Chim. (USSR), 15, 142 (1945).

Tab. 1: Synthetisierte Verbindungen



Verbindung	NR ₂	Ausbeute %	Hydrochloride				
			Verbindung	Summenformel	Mol.-Gew.	N% Ber. Gef.	Cl% Ber. Gef.
1	-NHCH ₂ CH ₂ OH	89	1'	C ₁₄ H ₂₂ NO ₄ Cl	303,78	4,60 4,56	11,67 11,60
2	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	61	2'	C ₁₅ H ₂₄ NO ₄ Cl	317,80	4,40 4,11	11,17 10,60
3	-NH-	60	3'	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃	301,80	4,63 4,46	11,75 11,40
4	-NH-	88,5	4'	C ₁₈ H ₂₈ NO ₃ Cl	341,85	4,09 3,88	10,37 10,65
5	-NH-	87	5'	C ₁₈ H ₂₂ NO ₃ Cl	335,86	4,16 3,95	10,58 10,44
6	-NH-CH ₂ -	86,2	6'	C ₁₉ H ₂₄ NO ₃ Cl	349,88	4,00 3,64	10,14 9,97
7	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	92,8	7'	C ₁₆ H ₂₆ NO ₃ Cl	315,83	4,43 4,43	11,22 11,30
8	-N-	96	8'	C ₁₆ H ₂₄ NO ₃ Cl	313,80	4,45 4,35	11,29 11,20
9	-N-	85,3	9'	C ₁₇ H ₂₆ NO ₃ Cl	327,84	4,27 3,95	10,81 10,85
10	-N-	83	10'	C ₁₆ H ₂₄ NO ₃ Cl	313,81	4,46 4,23	11,29 11,35
11	-N-	88,7	11'	C ₁₆ H ₂₅ N ₂ O ₃ Cl	327,87	8,51 8,29	10,77 10,84
			11''	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₃ Cl ₂	365,29	7,66 7,33	19,96 19,83
11a	-N-	6,2	-				
12	-N-	91,5	12'	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ O ₃ Cl ₂	379,29	7,38 7,10	18,69 18,36
13	-N-	95,2	13'	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₄ Cl ₂	409,42	6,82 6,68	17,30 16,92
14	-N-	68,5	14'	C ₁₉ H ₂₉ N ₂ O ₅ Cl	400,93	6,98 6,76	8,08 8,20

stisch ist, beobachtet. Es fehlt eine Bande für die freie OH-Gruppe. Diese beobachtet man in den IR-Spektren von **1** und **2**, die eine OH-Gruppe in der Seitenkette enthalten. Diese Daten lassen eine intramolekulare Wasserstoffbrücke vermuten, die bei *trans*-2-Amino-3-hydroxy-tetralin möglich ist, wenn der N-haltige Substituent und die OH-Gruppe in diäquatorialer Position sind.

In den IR-Spektren von **9** in CCl_4 wurde bei einer Konzentration von $3 \cdot 10^{-3}$ Mol/l nur eine Bande bei 3455 cm^{-1} (intramolekulare Wasserstoffbrücke) beobachtet; diese Daten bestätigen die diäquatoriale Konformation der Verbindung.

Das Konformationsgleichgewicht der Verbindungen wird weiter untersucht. Es wurden keine Versuche zur Trennung der optischen Isomere durchgeführt.

Pharmakologische Untersuchungen

Die vorhandenen Verbindungen wurden in Hinsicht auf ihre Wirkung auf das Zentralnervensystem und das vegetative Nervensystem, den Blutdruck und die glatte Muskulatur pharmakologisch an Versuchstieren untersucht. Es wurde auch die LD_{50} bestimmt.

Materialien und Methoden

Es wurde mit den wäßrigen Lösungen der HCl-Salze von **1–14** gearbeitet, die sich bei den von uns benutzten Konzentrationen (0,1–1 %) leicht lösten. Eine Ausnahme machte nur das Phenylaminderivat **5'**, das sich teilweise erst beim Erwärmen löste.

Die Untersuchung der Substanzwirkung auf die glatte Muskulatur wurde mit dem isolierten Ileum des Meerschweinchens oder Kaninchens nach der *Magnus*-Methode durchgeführt. Die untersuchten Verbindungen wurden in einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$ g/ml appliziert. Die verursachten Veränderungen im Tonus und in der Motorik des Darms wurden im Laufe von 15–30 min. beobachtet. Verbindung **3** wurde in drei verschiedenen Konzentrationen ($1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-5}$ g/ml) untersucht. Drei von den Verbindungen – **3'**, **4'** und **7'** – wurden auf ihre antihistaminische Wirkung (Histaminhydrochlorid $1 \cdot 10^{-7}$ M), am Ileum des Meerschweinchens untersucht.

Der Effekt der neuen Derivate des 2-Aminotetralins auf den Blutdruck und die Atmung wurde an mit Urethan narkotisierten Katzen untersucht. Die Verbindungen wurden i. v. als 0,1, 0,2, 0,5 proz. wäßrige Lösungen appliziert und zwar in einer Dosierung von 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 und 5,0 mg/kg. Diese Dosierungen stellen ca 1/15–1/50 der LD_{50} für die Maus bei einer intraperitonealen Applikation dar.

Die Verbindungen wurden auch auf ihre Wirkung auf das Zentralnervensystem mit Hilfe des neuropharmakologischen Screenings nach *Irwin* an männlichen weißen Mäusen untersucht.

Die akute Toxizität wurde an männlichen weißen Mäusen von 20 ± 2 g Gewicht nach intraperitonealer Applikation der Substanzen untersucht.

V Versuchsergebnisse. Wirkung auf die glatte Muskulatur

Von allen untersuchten Verbindungen haben **3'**, **9'** und **7'** die bedeutendsten Veränderungen im Tonus und in der motorischen Aktivität des Dünndarmes verursacht

(Abb. 1). Die Änderungen drücken sich in einer schnellen Herabsetzung des Darmtonus und in einer Verminderung der peristaltischen Aktivität aus, die bei Verbindung 3' nach 20–30 Min. nach der Behandlung wieder hergestellt wird. Die Substanzen 1', 4', 8' und 12' setzen den Tonus mäßig herab und unterdrücken die peristaltische Aktivität des Dünndarmes. Bei derselben Konzentration ($1 \cdot 10^{-5}$ g/ml) erhöht 6' den Tonus für kurze Zeit und setzt die Amplitude der Darmkontraktionen herab.

Eine schwache Wirkung auf den Tonus der glatten Muskulatur des Dünndarmes zeigten 2' und 11'. Die übrigen Verbindungen – 5', 10' und 13' – riefen weder im Tonus noch in der Amplitude der Darmkontraktionen eine wesentliche Veränderung hervor. Die Verbindungen 3' und 4' unterdrücken bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ M. 68 % bis 90 % der von Histamin verursachten Spasmen am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Die Verbindung 7' hat einen wesentlich schwächeren antihistaminischen Effekt. Sie inhibiert 12 % bis 54 % der Histaminspasmen.

Wirkung auf den Blutdruck und die Atmung

Alle untersuchten Verbindungen riefen Veränderungen im Niveau des arteriellen Druckes an narkotisierten Katzen hervor (Abb. 2). Diese Veränderungen sind unter dem Einfluß von 8' und von 10' unwesentlich und kurzdauernd.

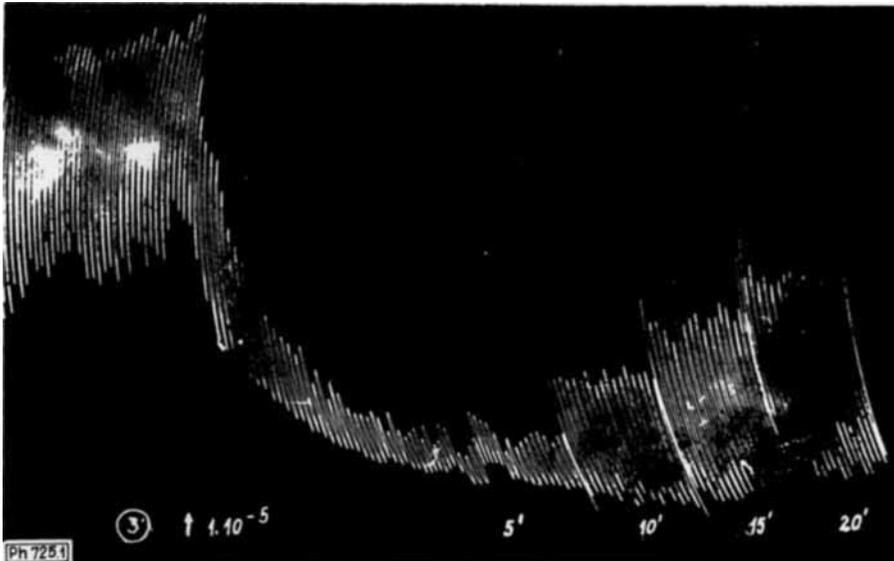


Abb. 1: Veränderungen im Tonus und in der motorischen Wirksamkeit des isolierten Ileum des Kaninchens unter dem Einfluß von Verbindung 3'.

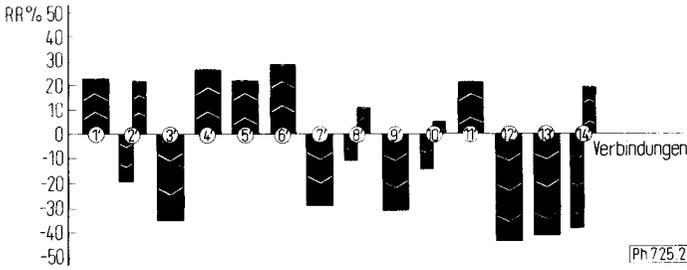


Abb. 2: Veränderungen im arteriellen Blutdruck (ber. in Proz. aus den Ausgangswerten des Druckes), unter dem Einfluß der Verbindungen 1'–14'. Die Substanzen sind i.v. in Dosen 1 mg/kg an narkotisierte Katzen appliziert.

Eine schwache und kurzdauernde hyper- und hypotensive Aktivität zeigen die Hydroxylaminoderivate 1' und 2' und das Piperazinderivat 11'.

Die Verbindungen 4', 5' und 6' riefen eine allmähliche und dauernde Steigerung des arteriellen Druckes hervor. Die Stärke und die Dauer des Effektes steht in direktem Zusammenhang mit der Dosierung der Substanzen. In manchen Fällen (bei hoher Dosierung) haben die geprüften Verbindungen einen dauerhaften pressorischen Effekt (20 % bis 30 % über dem Ausgangsniveau) für mehr als 60 Min., und zwar nach einer schwachen und kurzen Senkung des Blutdruckes (für 1–2 Min.). Diese Substanzen potenzieren die pressorischen Reaktionen des Adrenalins und des Noradrenalins. Nach einer Blockade der alpha-adrenergischen Rezeptoren mit Tolazolin (5 mg/kg) wird der pressorische Effekt schwächer. Es ist daher anzunehmen, daß 4' und 6' eine gewisse periphere alpha-adrenostimulierende Wirkung besitzen, die ihren langdauernden pressorischen Effekt erklären könnte. 7' weist eine nicht besonders starke, aber dauernde Senkung des arteriellen Druckes auf.

3' und 9' verursachen eine ausgeprägte Senkung des arteriellen Druckes. Beide Verbindungen setzen den arteriellen Druck, bei einer Dosierung von 1–2 mg/kg um 30–35 % vom Ausgangsniveau im Laufe von 40–80 Min. herab. Die Tetraline mit Substituenten am Stickstoffatom des Piperazinrings haben den stärksten hypotensiven Effekt (12', 13' und 14'), 13' bei einer Dosierung von 1 mg/kg (die 1/200 der LD₅₀ für die Maus bei intraperitonealer Applikation darstellt), senkt den Blutdruck um 35–45 % bei einer Effektdauer von 2 Stunden.

Alle Verbindungen mit einem pressorischen Effekt stimulieren die Atmung. Die meisten Verbindungen mit hypotensivem Effekt stimulieren auch die Atmung und nur in hoher Dosierung unterdrücken sie sie leicht.

Neuropharmakologisches Screening

Alle untersuchten Verbindungen weisen bei einer Dosierung von 1/3 LD₅₀ eine gewisse neuropharmakologische Aktivität auf.

Die meisten Verbindungen üben einen depressiven Effekt auf das Zentralnervensystem aus. Die Wirkung kann als tranquillisierende und zentralmyorelaxante bezeichnet werden. Der Effekt ist am stärksten bei den Cyclohexylamin- (4'), Pyrrolidin-(8') und Piperidinderivaten (9') ausgeprägt. Die Verbindungen mit einer Hydroxyalkylaminkette (2' und 1'), sowie die Diäthylamin- 7' und Morpholinderivate 10' weisen einen analogen aber schwächeren und kurzdauernden depressiven Effekt auf. Manche Verbindungen inhibieren die Agressivität der Mäuse. Diese Wirkung ist bei Verbindung 4' am stärksten ausgeprägt.

11', 12' und 6' weisen eine stimulierende Wirkung auf das Zentralnervensystem sowie eine verstärkte Orientierung und motorische Aktivität, erhöhte Reizbarkeit und Empfindlichkeit gegen Schmerzen, einen phenaminähnlichen Effekt, verstärkte Agressivität u.a. auf.

Alle Verbindungen sind auch auf analgetische Aktivität nach der Methode „Hot plate“ untersucht. 3', 1' und 6' weisen den stärksten analgetischen Effekt auf (Abb. 3).

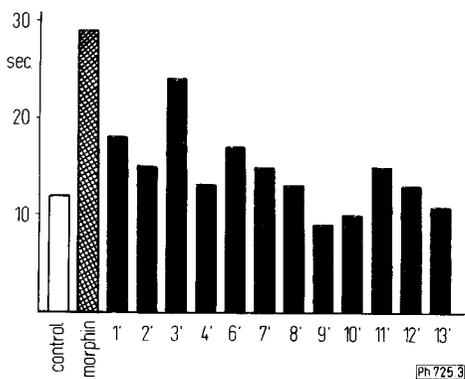


Abb. 3: Analgetische Wirksamkeit von 1'–13' nach der „Hot plate“ Methode. Dosierung 1/5 LD₅₀, im Vergleich mit der Wirkung von Morphinhydrochlorid (5 mg/kg. sc.).

Schlußfolgerungen

Die untersuchten Verbindungen weisen eine bedeutende biologische Aktivität auf.

4' und 6' haben eine langdauernde pressorische Aktivität, 3', 12' und 13' setzen stark und langdauernd den Blutdruck von narkotisierten Katzen herab.

Viele Verbindungen wirken spasmolytisch: 3', 4', 7', 9', wobei zwei von ihnen (3' und 4') eine hohe antihistaminische Wirksamkeit am isolierten Ileum des Meer-schweinchens aufweisen.

Akute Toxizität: LD₅₀, berechnet nach *Perschin*

Verbindung	LD ₅₀ mg/kg i.p.	Verbindung	LD ₅₀ mg/kg i.p.
1'	83,5	8'	58,5
2'	100	9'	31,75
3'	50	10'	83,5
4'	60	11'	112,5
5'	nicht untersucht	12'	121
6'	75	13'	225
7'	77,5	14'	nicht untersucht

Die erhaltenen Daten sind wegen der wertvollen pharmakologischen Effekte von praktischer Bedeutung. Sie stellen aber auch einen Beitrag zur Interpretation der komplizierten Struktur-Wirkung Beziehungen dar.

Eine nähere Untersuchung der Pharmakodynamik der Verbindungen ist gerechtfertigt in theoretischer sowie in praktischer Hinsicht.

Experimenteller Teil

Technischer Mitarbeiter R. *Indjova*.

DC: Kieselgel G für DC „Fluka AG“; Fließmittel: n-Heptan-Chloroform-Aceton-Methanol 4 : 4 : 1 : 1; Detektion: Joddämpfe.

Schmp. (unkorr.): Apparat nach Boetius.

UV-Spektren (λ_{\max} in nm): Spektrophotometer Spekord-UV-VIS

IR-Spektren (cm^{-1}): Spektrophotometer UR-20 (Carl Zeiss – Jena)

¹H-NMR-Spektren (δ in ppm, inn. Stand. TMS, $t^\circ = 20^\circ$, 3proz. Lösung in CCl₄): Spektrometer „Tesla“ 80 MHz.

5,8-Dimethoxy-1,4-dihydronaphthalin¹⁰⁾

5,8-Dihydroxy-1,4-dihydronaphthalin, hergestellt durch Diensynthese aus Benzochinon und Butadien wird mit Dimethylsulfat methyliert¹⁰⁾.

Ausbeute: 96 % (Rohprodukt), Schmp. 49–50° (Methanol).

5,8-Dimethoxy-2,3-epoxytetralin (I)

Zu 3,8 g (0,02 Mol) 5,8-Dimethoxy-1,4-dihydronaphthalin wird eine 6–8proz. trockene Ätherlösung von 4,55 g (0,025 Mol) Monoperphthalsäure zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird drei Tage bei 0° aufbewahrt. Die gebildeten Kristalle von Phthalsäure werden abgetrennt, die Ätherlösung wird mit einer 5proz. Lösung von Natriumcarbonat neutralisiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zum Schluß wird der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 3,40 g (88,6 %), Schmp. 132–133°.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,23). Ber.: C 69,88 H 6,84; Gef.: C 69,45 H 6,92.

UV (Methanol): 221,3, 228, 289; IR (Nujol): 3020, 1610, 1500; ($CHCl_3$): 2840; 1H -NMR: 2,81 (2H), 3,25 (zwei CH_2), 3,72 (zwei CH_3), 6,45 (zwei arom. H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Die Umsetzung von I mit den Aminoalkoholen, primären und sekundären Aminen, mit Ausnahme von Piperazin, verläuft unter folgenden Bedingungen: Ein Gemisch aus 2,06 g (0,01 Mol) I 0,02–0,03 Mol Aminoverbindung und 25 ml Äthanol wird 3–10 Std. bei 80–100° unter Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen abgetrennten Kristalle werden mit Wasser gewaschen und aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

trans-2-Hydroxymethylamino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (1)

Aus 2,06 (0,01 Mol) I und 1,20 g (0,02 Mol) Aminoäthanol bei 85°/5 Std. werden 2,5 g 1, Schmp. 142–143° (Äthanol), erhalten. $C_{14}H_{21}NO_4$ (267,32). Ber.: N 5,24; Gef.: N 5,35. IR ($CHCl_3$): 3620, 2840; (Nujol): 1600, 1500

Hydrochlorid von 1 = 1': Schmp. 239° (Zers.); IR (Nujol): 3360–3100, 2800–2400, 1600, 1500.

trans-2-(3-Hydroxypropyl)-amino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (2)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) I und 1,50 g (0,02 Mol) 3-Aminopropanol bei 85°/5 Std. werden 1,65 g 2, Schmp. 145–147° (Äthanol-Aceton), erhalten. $C_{15}H_{23}NO_4$ (283,34). Ber.: N 4,98; Gef.: N 4,65.

IR ($CHCl_3$): 3620, 3560–3160, 2840; (Nujol): 1600, 1500.

Hydrochlorid von 2 = 2': Schmp. 202–203°; IR (Nujol): 3550–3080, 2750–2400 (Gruppe enger Banden), 1600, 1500.

trans-2-Isopropylamino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (3)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) I und 1,77 g (0,03 Mol) Isopropylamin bei 80°/6 Std. werden 1,60 g 3, Schmp. 140–142° (Äthanol), erhalten. $C_{15}H_{23}NO_3$ (265,34). Ber.: N 5,28; Gef.: N 4,93.

IR ($CHCl_3$): 3600–3160, 2840; (Nujol): 1610, 1500.

Hydrochlorid von 3 = 3': Schmp. 269–271°; IR (Nujol): 3300–3050, 2750–2400, 1610, 1560, 1500.

trans-2-Cyclohexylamino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (4)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) I und 1,98 g (0,02 Mol) Cyclohexylamin bei 85°/8Std. werden 2,70 g 4, Schmp. 130–131,5° (Äthanol), erhalten. $C_{18}H_{27}NO_3$ (305,40); Ber.: N 4,59; Gef.: N 4,51.

IR ($CHCl_3$): 3500–3350, 2860; (Nujol): 1605, 1500.

Hydrochlorid von 4 = 4': Schmp. 220–230° (Zers.); IR (Nujol): 3500–3200, 2750–2400 (Gruppe Banden), 1610, 1500, 1590.

trans-2-Phenylamino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (5)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) I und 2,79 g (0,03 Mol) Anilin und 4 ml Äthanol bei 100°/3 Std. werden 2,60 g 5, Schmp. 131,5–133° (Äthanol), erhalten. $C_{18}H_{21}NO_3$ (299,63); Ber.: N 4,68; Gef.: N 4,36.

IR ($CHCl_3$): 3600–3200 (breit, schwach), 2840; (Nujol): 1600, 1500.

Hydrochlorid von 5 = 5': Schmp. 208–214° (Zers.); IR (Nujol) 3300–3030, 2750–2400, 1600, 1500.

trans-2-Benzylamino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (6)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 3,21 g (0,03 Mol) Benzylamin und 4 ml Äthanol bei 100°/3 Std. werden 2,70 g **6**, Schmp. 109–111° (Äthanol), erhalten. C₁₉H₂₃NO₃ (313,38); Ber.: N 4,47; Gef.: N 4,38.

IR (CHCl₃): 3600–3200, 2840; (Nujol): 1610, 1500.

Hydrochlorid von **6** = **6'**: Schmp. 237–242° (Zers.); IR (Nujol): 3500–3050, 2750–2400, 1600, 1500.

trans-2-Diäthylamino-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (7)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 2,19 g (0,03 Mol) Diäthylamin bei 80°/4 Std. werden 2,60 g **7**, Schmp. 94–95° (Aceton), erhalten. C₁₆H₂₅NO₃ (279,37); Ber.: N 5,01; Gef.: N 5,11.

IR (CHCl₃): 3580–3200, 2840; (Nujol): 1600, 1500.

Hydrochlorid von **7** = **7'**: Schmp. 219–223° (Zers.); IR (Nujol): 3400–3150, 2750–2400 (Gruppe Banden), 1600, 1500.

trans-2-(Pyrrolidinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (8)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 1,42 g (0,02 Mol) Pyrrolidin bei 85°/3 Std. werden 2,72 g **8**, Schmp. 115–117° (Äthanol), erhalten. C₁₆H₂₃NO₃ (277,35); Ber.: N 5,05; Gef.: N 4,89.

IR (CHCl₃): 3580–3200, 2840; (Nujol): 1600, 1500.

Hydrochlorid von **8** = **8'**: Schmp. 226–234° (Zers.); IR (Nujol): 3400–3150, 2750–2400 (Gruppe Banden), 1600, 1500.

trans-2-(1-Piperidinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (9)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 1,70 g (0,02 Mol) Piperidin bei 85°/4 Std. werden 2,50 g **9**, Schmp. 139–141° (Äthanol), erhalten. C₁₇H₂₅NO₃ (291,38); Ber.: N 4,81; Gef.: N 4,56.

IR (CHCl₃): 3580–3200, 2840; (Nujol): 1600, 1500; (CCl₄/Konz. 3 · 10⁻³ Mol/l): 3455.

Hydrochlorid von **9** = **9'**: Schmp. 240–242°; IR (Nujol): 3350–3120, 2750–2400, 1600, 1500.

trans-2-(4-Morpholinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (10)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 1,54 g (0,02 Mol) Morpholin bei 85°/4 Std. werden 2,20 g **10**, Schmp. 166–168° (Aceton), erhalten. C₁₆H₂₃NO₃ (277,37); Ber.: N 5,05; Gef.: N 4,80.

IR (CHCl₃): 3580–3300, 2840; (Nujol): 1605, 1500.

Hydrochlorid von **10** = **10'**: Schmp. 243–245°; IR (Nujol): 3180–3050, 2740–2400 (Schulter), 1600, 1500.

trans-2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (12)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 2 g (0,02 Mol) N-Methylpiperazin bei 85°/10 Std. werden 2,80 g **12**, Schmp. 169–170° (Aceton), erhalten. C₁₇H₂₆N₂O₃ (306,36), Ber.: N 9,14; Gef.: N 8,83.

IR (CHCl₃): 3520–3300, 2950–2700 (Gruppe Banden), (Nujol): 1600, 1500.

Hydrochlorid von **12** = **12'**: Schmp. 246–250° (Zers.); IR (Nujol): 3420–3160, 2750–2150 (breit, stark), 1600, 1500.

trans-2-(4-Hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (13)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) **I** und 2,60 g (0,02 Mol) N-Hydroxyäthylpiperazin bei 85°/10 Std. werden 3,20 g **13**, Schmp. 141–143° (Äther), erhalten. C₁₈H₂₈N₂O₄ (336,42); Ber.: N 8,33; Gef.: N 8,26.

IR (CHCl₃): 3580–3200, 2840; (Nujol): 1600, 1500.

Hydrochlorid von 13 = 13': Schmp. 245–250° (Zers.); IR (Nujol): 3630–3400, 3300–3060, 2780–2150 (breit, stark), 1600, 1500.

trans-2-(4-Äthylcarboxy-1-piperazinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (14)

Aus 2,06 g (0,01 Mol) I und 3,20 g (0,02 Mol) N-Äthylcarboxypiperazin bei 85°/10 Std. werden 2,50 g 14, Schmp. 115–116,5° (Äther), erhalten. C₁₉H₂₈N₂O₅ (364,43); Ber.: N 7,69; Gef.: N 7,90.

IR (CHCl₃): 3580–3350, 2840; (Nujol): 1710, 1610, 1500.

Monohydrochlorid von 14 = 14': Schmp. 214–219° (Zers.); IR (Nujol) 3400–3100, 2700–2380, 1710, 1600, 1500.

trans-2-(1-piperazinyl)-3-hydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (11) und Verbindung 11a

2,06 g (0,01 Mol) I und 7,72 g (0,04 Mol) Piperazinhexahydrat werden in 70 ml Äthanol gelöst und das Gemisch unter Rückfluß beim ständigen Rühren 3 Std. auf 85° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der abgesetzte Niederschlag von 11a filtriert (0,31 g). Das Filtrat wird konzentriert und das nicht zur Reaktion gebrachte Piperazin durch Sublimieren unter Vak. abgetrennt. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 2,60 g Verbindung 11. Schmp. 140–142°. C₁₆H₂₄N₂O₃ (292,37); Ber.: N 9,53; Gef.: N 9,54.

IR (CHCl₃): 3580–3200, 2840; (Nujol): 1600, 1500.

Monohydrochlorid vom 11 = 11': Schmp. 287–289° (Zers.); IR (Nujol): 3520–3360, 2770–2450 (Gruppe Banden), 1600, 1500.

Dihydrochlorid vom 11 = 11'': Schmp. 182–184° (Zers.); IR (Nujol): 3650–3130, 2770–2380, 1610, 1500.

Verbindung 11a: Schmp. 295–297° (Chloroform);

C₂₈H₃₈N₂O₅ (498,60), Ber.: N 5,62; Gef.: N 5,70

IR (Nujol): 3500–3300, 1605, 1500.