

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 925–931 (1977)

Ivo C. Ivanov, Ginka R. Troanska, Kristina S. Christova, Damjan K. Dantchev, Piroshka B. Sulay und Radostina P. Waltchanova

Derivate des 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins, III.

Synthese einiger N'-substituierter N-(trans-3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazine

Aus der Pharmazeutischen Fakultät der Medizinischen Akademie, Sofia, Bulgarien
(Eingegangen am 3. Januar 1977)

Es wird über die Synthese der N'-substituierten N-(trans-3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazine 2–5, sowie des trans-2-Morpholino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins (6), ausgehend von 2,3-Epoxytetralinen 1, berichtet. Die neu erhaltenen Mannichbasen 3 weisen blutdrucksenkende und antiarrhythmische Wirkung auf.

Derivatives of 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, III:

Synthesis of Some N'-Substituted N-(trans-3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)piperazines

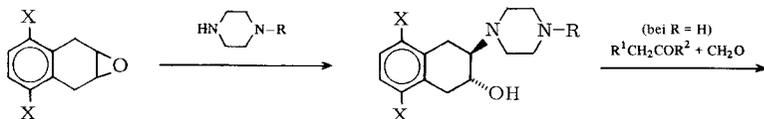
The synthesis of the N'-substituted N-(trans-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)piperazines 2–5 and of trans-2-morpholino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (6), starting from 2,3-epoxytetralins 1, is reported. The new Mannich bases 3 show hypotensive and antiarrhythmic activities.

Die orientierenden pharmakologischen Prüfungen einiger der von uns früher hergestellten^{1,2)} trans-2-Amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalinderivate zeigten, daß diese eine ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung aufweisen, ohne daß die Atmung dabei wesentlich beeinflußt wird. Das Verhältnis der hypotensiven zu den durchschnittlichen Letaldosen erwies sich als relativ günstig (1 : 300 bis 1 : 600). Einige der untersuchten Substanzen wirkten auch spasmolytisch. Aufgrund dieser Ergebnisse unternahmen wir die Synthese weiterer Derivate des trans-2-Amino-3-hydroxy-tetralins, um den Kreis der pharmakologisch getesteten Stoffe erweitern zu können. In dieser Arbeit wird über die Synthese einiger N'-substituierter N-(trans-

1 D. K. Dantchev und I. C. Ivanov, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 596 (1974).

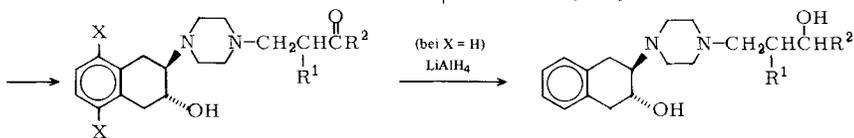
2 D. K. Dantchev, K. S. Christova und Mitarb., Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 369 (1977).

3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazine berichtet (s. Schema und Tab. 1). Die neuerhaltenen Mannichbasen **3d–f** tragen zwei Methoxygruppen in 5- und 8-Stellung des Tetralinrestes.



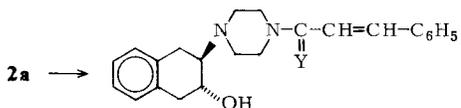
1	X
a	H
b	OCH ₃

2	X	R
a	H	H
b	H	trans-3-Hydroxy- -1, 2, 3, 4-tetrahydro- -2-naphthyl
c	OCH ₃	H
d	OCH ₃	trans-3-Hydroxy- -5, 8-dimethoxy- -1, 2, 3, 4-tetrahydro- -2-naphthyl
e	H	CH ₃
f	H	CH ₂ CH ₂ OH
g	H	CH ₂ CH(OH)CH ₃
h	H	2-Pyridyl ³⁾

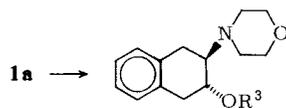


3	X	R ¹	R ²
a	H	H	C ₆ H ₅
b	H	CH ₃	C ₆ H ₅
c	H	H	CH ₃
d	OCH ₃	H	C ₆ H ₅
e	OCH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
f	OCH ₃	H	CH ₃

4	R ¹	R ²
a	H	C ₆ H ₅
b	CH ₃	C ₆ H ₅



5	Y
a	H ₂
b	O



6	R ³
a	H
b	COCH=CHC ₆ H ₅

3 K. L. Howard, H. W. Stewart, E. A. Conroy and J. J. Denton, J. Org. Chem. 18, 1484 (1953).

Tab. 1: Substituierte *N*-(*trans*-3-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazine und -morpholine

Verb. Nr.	Schmp.°		Ausb.* %	Analyse Summenformel	Mol.-Masse N		Cl. Ber. Gef.
	Base	Salz			Ber. Gef.	Ber. Gef.	
2a	93–96	265–267 (Zers.) (·2HCl)	78	Dihydrochlorid	305,3	9,18	23,23
				$C_{14}H_{22}N_2OCl_2$		9,13	23,58
b	270–275 (Zers.)	–	22	Base	378,5	7,40	–
				$C_{24}H_{30}N_2O_2$		7,08	–
e	74–76	254–256 (·2HCl)	88	Dihydrochlorid	319,3**	8,77	22,21
				$C_{15}H_{24}N_2OCl_2$		8,02	22,08
f	54–57	218–220 (·2HCl)	63	Dihydrochlorid	349,3	8,02	20,30
				$C_{16}H_{26}N_2O_2Cl_2$		8,41	20,36
g	137–140	203–205 (·2HCl)	51	Dihydrochlorid	363,3**	7,71	19,52
				$C_{17}H_{28}N_2O_2Cl_2$		7,47	18,95
h	132–134	227–230 (·3HCl)	58	Base	309,4**	13,58	–
				$C_{19}H_{23}N_3O$		13,36	–
3a	147–150	270–272 (Zers.) (·2HCl)	74	Dihydrochlorid	437,4**	6,40	16,21
				$C_{23}H_{30}N_2O_2Cl_2$		7,05	17,17
b	114–149	240–244 (Zers.) (·2HCl)	81	Dihydrochlorid	451,4	6,21	15,71
				$C_{24}H_{32}N_2O_2Cl_2$		5,87	16,12
c	91–96	248–250 (Zers.) (·2HCl)	67	Dihydrochlorid	375,4	7,46	18,89
				$C_{18}H_{28}N_2O_2Cl_2$		7,80	17,99
d	190–193	200–204 (Zers.) (·2HCl)	68	Dihydrochlorid	497,5	5,63	14,25
				$C_{25}H_{34}N_2O_4Cl_2$		5,31	14,21
e	187–190	175–177 (·2HCl)	71	Dihydrochlorid	511,5	5,48	13,86
				$C_{26}H_{36}N_2O_4Cl_2$		5,34	13,90
f	130–133	255–260 (Zers.) (·2HCl)	55	Dihydrochlorid	435,4	6,43	16,28
				$C_{20}H_{32}N_2O_4Cl_2$		6,46	16,30
4a	150–155	232–234 (·2HCl)	98	Base	366,5	7,64	–
				$C_{23}H_{30}N_2O_2$		7,63	–
b	170–180	202–205 (·2HCl)	99	Dihydrochlorid	453,4**	6,18	15,64
				$C_{24}H_{34}N_2O_2Cl_2$		5,70	14,90
5a	110–112	218–220 (Zers.) (·2HCl)	81	Dihydrochlorid	421,4	6,65	16,82
				$C_{23}H_{30}N_2OCl_2$		6,53	16,48
b	160–161	236–240 (Zers.) (·HCl)	72	Hydrochlorid	398,9	7,02	8,88
				$C_{23}H_{27}N_2O_2Cl$		7,26	9,26
6a	117–118	257–260 (·HCl)	63	Hydrochlorid	269,8	5,19	13,14
				$C_{14}H_{20}NO_2Cl$		5,38	13,40
b	öl	227–229 (·HBr)	95	Hydrobromid	444,4	3,15	–
				$C_{23}H_{26}NO_3Br$		3,17	–

* der letzten Stufe. ** Das Molekulargewicht der Base wurde durch Massenspektrometrie bestätigt.

Als Ausgangsstoffe dienten wieder die entsprechenden 2,3-Epoxytetraline **1a, b**. Durch Erhitzen von **1a, b** mit Piperazin oder N-monosubstituierten Piperazinen in wäßrigem Äthanol wurden die Additionsprodukte **2a–h** erhalten. Bei der Darstellung des N-monosubstituierten Piperazins **2a** entstand unvermeidbar auch das symmetrisch N,N'-disubstituierte Derivat **2b** als Nebenprodukt. Es gelang uns durch Änderungen der Reaktionsbedingungen, das Ausbeutenverhältnis der Produkte auf 78 : 22 % zugunsten von **2a** zu erhöhen.

Die monosubstituierten Piperazinderivate **2a, c** erschienen uns von größerem Interesse wegen der Möglichkeit, andere Substituenten an das sekundäre Stickstoffatom einzuführen. So z. B. wurden **2a, c** auf dem klassischen Wege der Mannichreaktion in die Verbindungen **3a–f** umgewandelt. Zwei Vertreter der Mannichbasen – **3a, b** – wurden ferner mit LiAlH₄ in absol. Tetrahydrofuran zu den entsprechenden Alkoholen **4a, b** quantitativ hydriert. Das monosubstituierte Piperazin **2a** wurde mit Cinnamyl- bzw. Cinnamoylchlorid in Gegenwart einer Base zu den Verbindungen **5a, b** umgesetzt.

Als Vergleichssubstanz bei den pharmakologischen Prüfungen wäre trans-2-Morpholino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**6a**) von Interesse. **6a** konnte leicht beim Erhitzen des Epoxids **1a** mit Morpholin in wäßr. Äthanol hergestellt werden.

Drei Verbindungen wurden auch als Ester charakterisiert: **2b** als Acetat, **2h** als Benzolat und **6a** als Cinnamat (= **6b**).

Die Struktur aller neuen Stoffe wurde durch IR-Spektren und zutreffende Analysenwerte bestätigt. Alle Substanzen stellen Razemate bzw. Gemische von Diastereomeren dar, Trennversuche wurden nicht durchgeführt.

Einige der oben beschriebenen Verbindungen werden z. Zeit pharmakologisch getestet. Es ergab sich, daß die Mannichbasen **3a–f** neben dem erwarteten blutdrucksenkenden Effekt auch eine ausgeprägte antiarrhythmische Wirkung auf den Herzmuskel verursachen. Die bisherigen Resultate deuten auf β -Rezeptoren-blockierende Eigenschaften von **3a–f** hin⁴⁾. Ausführlicher darüber wird nach dem Abschluß der pharmakologischen Untersuchungen berichtet werden.

Experimenteller Teil

Schmp.: (unkorr.): Boëtius-Heiztischmikroskop ROW/Rathenow. *IR-Spektren*: Spektrophotometer UR-20 Carl Zeiss/Jena. Die Reaktionsdauer wurde jeweils durch DC kontrolliert. *DC*: Kieselgel DG Riedel-De Haën/Hannover; Fließmittel: Heptan(4)-Chloroform(4)-Aceton(1)-Methanol(1) (Raumteile), Detektion: Joddämpfe.

4 Siehe auch: Fr. P. Hauck, Ch. M. Cimarusti und J. E. Sundeen, US Pat. 3 930 022 (30 Dec. 1975); C. A. 84, 135367e (1976).

I. Umsetzung von 2,3-Epoxytetralin mit Piperazinen und mit Morpholin (Darstellung von 2a–h und 6a):

Man löst 10 mmol 2,3-Epoxytetralin und ggf. 10 bzw. 20 mmol des entsprechendenamins in 15 ml 80proz. wäsr. Äthanol (96proz. beim Piperazin-Hexahydrat) und läßt die Lösung 3–13 Std. unter Rückfluß sieden. Isoliert wurden die Produkte nach zwei Methoden:

Methode A: Die Reaktionslösung wird i. Vak. eingengt und beim Abkühlen kristallisiert die Base aus. Das HCl-Salz wird nach Behandlung der äther. oder acetonischen Lösung der Base mit Äther-HCl erhalten.

Methode B: Die Reaktionslösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, die ölige Rohbase in Äther oder Aceton gelöst. Nach Zugabe von Äther-HCl fällt das entsprechende HCl-Salz aus, das aus 80proz. Äthanol umkristallisiert wird. Die Base wird durch Alkalisieren der wäsr. Lösung des Salzes mit Ammoniak freigesetzt.

Weitere Einzelheiten s. Tab. 2.

Tab. 2:

Produkt	eingesetztes Amin (mmol)	Std. Rückfluß	Isol. Methode	Base umkrist. aus
2a (und 2b ⁺)	Piperazin-Hexahydrat (20)	3	B ⁺	Hexan
2e	N-Methylpiperazin (10)	9	B	—
2f	N-(2-Hydroxyäthyl)-piperazin (10)	13	A	Hexan/Benzol
2g	N-(2-Hydroxypropyl)-piperazin (10)	9	A	Aceton
2h	N-(2-Pyridyl)-piperazin ³⁾ (20)	8	A	Äthanol
6a	Morpholin (20)	9	A	Äthanol

⁺ Zuerst muß der gebildete Niederschlag von 2b abfiltriert werden.

Essigsäure-diester von 2b: Durch Kochen von 0,76 g (2 mmol) 2b mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml wasserfreiem Pyridin innerhalb 30 Min. unter Rückfluß. Ausbeute 0,87 g (94 %) farblose Kristalle von N,N'- Bis-(trans-3-acetyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazin, Schmp. 226–229°.

IR (Nujol): 1260 (C-O-C), 1743 cm⁻¹ (C=O).

C₂₈H₃₄N₂O₄ (462,6) Ber.: C 72,70 H 7,41; Gef.: C 71,80 H 7,13

Benzoesäureester von 2h: Aus 0,62 g (2 mmol) 2h mit 0,56 g (4 mmol) Benzoylchlorid in 20 ml absol. Dioxan in Gegenwart von 0,5 ml Triäthylamin bei Kochen und Rühren innerhalb 12 Std. Ausbeute 0,61 g (74 %) farblose Kristalle von N'-(2-Pyridyl)-N-(trans-3-benzoyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazin, Schmp. 115–117° (aus Äthanol).

C₂₆H₂₇N₃O₂ (413,5) Ber.: N 10,16, Gef.: N 10,30

Zimtsäureester (6b) von 6a: Aus 0,47 g (2 mmol) 6a mit 0,75 g (3 mmol) Cinnamoylchlorid in 20 ml absol. Dioxan in Gegenwart von 0,5 ml Triäthylamin bei Kochen und Rühren innerhalb 6 Std. Der ölarartige Rohester wird in Aceton gelöst und mit überschüssigem HBr versetzt. Beim Kühlen scheiden sich 0,85 g (95 %) farblose Kristalle von 6b·HBr (s. Tab. 1) ab.

II. Darstellung der Mannichbasen 3a–f:

Man löst 2 mmol 2a·2 HCl bzw. 2c·2 HCl in 1 ml Wasser und gibt dazu eine Lösung von 4 mmol Phenylalkylketon (bzw. 20 mmol Aceton), 4 mmol Paraformaldehyd und 2–4 Tropfen konz. Salzsäure in 2 ml Äthanol zu. Dann wird das Gemisch 6–10 Std. unter Rückfluß erhitzt, indem nach der 3. Std. weitere 2 mmol Paraformaldehyd hinzugefügt werden. Zum Teil kristallisieren die Produkte 3·2 HCl bereits beim Abkühlen aus; andernfalls wird der Ansatz nach Abkühlen mit Aceton bis zur vollendeten Kristallisation des Produktes verdünnt. Die freien Basen 3 werden aus den in Wasser gelösten Salzen mit Ammoniak gewonnen. Die Umkristallisation der Basen 3a–f und der Salze erfolgt aus Äthanol.

Zur Gewinnung von 3f wird das Produkt, nach Entfernen der flüchtigen Anteile und Alkalisieren mit Ammoniak mit Äther extrahiert und anschließend in das Dihydrochlorid mit Äther-HCl umgewandelt. Zusätzliche Einzelheiten s. Tab. 3.

Tab. 3:

Produkt (·2HCl)	eingesetztes Keton	Ausgangs- stoff (·2HCl)	Std. Rückfluß	IR-Spektrum/Nujol C=O, cm ⁻¹
3a	Acetophenon	2a	6	1700
b	Propiophenon	2a	6	1695
c	Aceton	2a	6	1725
d	Acetophenon	2c	10	1690
e	Propiophenon	2c	9	1685
f	Aceton	2c	10	1722

LiAlH₄-Reduktion von 3a, b: Darstellung von 4a, b

Zu einer Suspension aus 32 mmol LiAlH₄ in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 8 mmol Mannichbase 3a bzw. 3b in 20 ml absol. Tetrahydrofuran unter Rühren bei 0–5° (Eiswasser) innerhalb 45 Min. zugetropft. Danach wird der Ansatz weitere 3 (3a) bzw. 5 (3b) Std. unter Rühren am Rückflußkühler gekocht, anschließend abgekühlt und mit etwas Wasser zersetzt. Nach Behandlung mit einigen Tropfen konz. Ammoniaklösung wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit Äther extrahiert und der Ätherauszug i. Vak. zur Trockne gebracht. Es entstehen die rohen, doch dc reinen, Basen 4a, b in quantitativer Ausbeute; umkristallisiert wird aus Äthanol-Wasser.

Die Dihydrochloride von 4a, b werden beim Versetzen der in Aceton gelösten Basen mit überschüssiger ätherischer Salzsäure erhalten und aus Äthanol umkristallisiert (4a, b – s. Tab. 1).

N'-Cinnamyl-N-(trans-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazin (5a)

Eine Lösung aus 0,58 g (2,5 mmol) 2a in 15 ml Aceton wird mit 0,30 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und dazu eine Lösung von 0,40 g (2,5 mmol) Cinnamylchlorid in 3 ml Aceton unter Rühren bei Raumtemp. zugetropft. Danach siedet der Ansatz weitere 4 Std. unter Rückfluß und Rühren, wird vom anorganischen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Es bleibt ein hellgelbes Öl zurück, das in Aceton gelöst und mit Äther-HCl versetzt wird. Dabei fällt das Dihydrochlorid von 5a aus; Umkristallisation aus Äthanol. Aus dem in Wasser gelösten Dihydrochlorid wird die Base 5a durch Behandlung mit Ammoniak und Ätherextraktion zurückgewonnen (5a – s. Tab. 1).

N'-Cinnamoyl-*N*-(*trans*-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-piperazin (**5b**)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,16 g (5 mmol) **2a** und 0,73 g (7,2 mmol) Triäthylamin in 12 ml absol. Benzol wird eine Lösung von 1,3 g (8 mmol) Cinnamoylchlorid in 4 ml absol. Benzol tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Min. bei 0–5° und noch 4 Std. bei Raumtemp. gerührt, der gebildete Niederschlag aus Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und mit Benzol gründlich ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Natriumcarbonatlösung und mit etwas Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Beim Abdestillieren des Benzols erhält man die Base **5b** in Form eines zähflüssigen Öls, das unter Kühlung kristallisiert; umkristallisiert wird es aus Äthanol. Das Hydrochlorid von **5a** wird durch Versetzen der in Aceton gelösten Base mit überschüssiger äthanolischer Salzsäure (**5b** und **5b** · HCl, s. Tab. 1) erhalten. IR (Base in Nujol): 1650 (C=O Amid), 3380 cm⁻¹ (OH).

Anschrift: Prof. D. K. Dantchev, Dunav-Str. 2, 1000 Sofia/Bulgarien

[Ph 799]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 931–935 (1977)

Werner Löwe

(Hydroxyphenyl)-äthanone aus Dehydracetsäure

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 12. Januar 1977)

Dehydracetsäure (**4**) reagiert mit *N,N*-Dimethylformamid dimethylacetal zum 4-Hydroxy-6-methyl-3-(3-dimethylamino-acryloyl)-2*H*-pyran-2-on (**5**). Eine Darstellung der Pyrano-pyran-dione **1** und **2** oder des 2-Dimethylamino-vinyl-6-methyl-4-pyrone (**3**) durch Erhitzen von **5** mit verdünnter Schwefelsäure gelingt nicht. Die Reaktion führt zum 1-(2,4-Dihydroxy-phenyl)-äthanon-(1) (**9**). Auf ähnliche Weise erhält man 1-(2-Methylamino-4-hydroxy-phenyl)-äthanon-(1) (**8**) aus dem Enamin **7** und ein Pyran-2,4-dion **12** aus dem Coumarin-Abkömmling **10**.

(Hydroxyphenyl)ethanones from Dehydroacetic Acid

Dehydroacetic acid (**4**) reacts with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal to yield 4-hydroxy-6-methyl-3-[3-(dimethylamino)acryloyl]-2*H*-pyran-2-one (**5**). Unsuccessful attempts to produce the pyranopyranones **1** and **2** or the 2-[(dimethylamino)vinyl]-6-methyl-4-pyrone (**3**) by heating **5** with dilute sulfuric acid are reported. The reaction yields 1-(2,4-dihydroxyphenyl)ethan-1-one (**9**). Similarly 1-(2-methylamino-4-hydroxyphenyl)ethan-1-one (**8**) was obtained from the enamine **7**, and the pyran-2,4-dione **12** from the coumarin derivative **10**.