

**Synthese der hochschmelzenden
ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1)
aus β -Naphthisatin**

2. Mitt. über partiell hydrierte Aminonaphthoesäuren

Von

H. Bretschneider, J. Seibl und K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(*Eingegangen am 19. März 1958*)

β -Naphthisatin (I) wurde in 2-Acetaminonaphthoesäure (II) und diese durch Na-Amalgam in das vermutliche 1,4-Dihydro-derivat (III) übergeführt. Katalytische Reduktion (Aufnahme: 1 H₂) von (III) ergab nach Verseifung und Rückacetylierung die durch die vorhergehende Mitteilung bekannte, hochschmelzende ac-2-Acetaminotetrahydronaphthoesäure-(1) (IVa). Die Identität von (IVa) wurde weiterhin durch die charakteristischen Umwandlungen von (IVa) in den Methylester (IVb), die freie, nicht acetylierte Aminosäure (IV) sowie über letztere unter NH₃-Eliminierung in die 3,4-Dihydronaphthoesäure (V) sichergestellt.

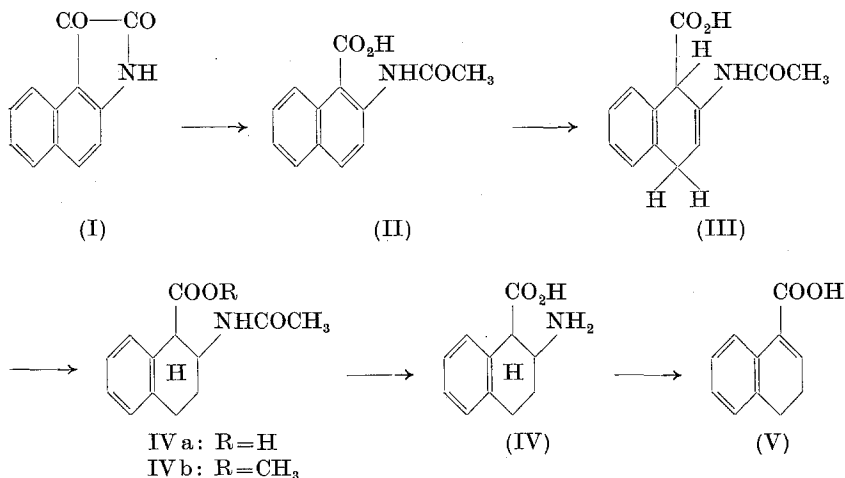
In einer vorangehenden Mitteilung¹ wurde über die Synthese der beiden racemischen ac-2-Aminotetrahydronaphthoesäuren-(1) aus 2-Acetaminonaphthoesäurenitril berichtet und auf Grund der verschiedenen Stabilitäten gegen Alkali hypothetisch angenommen, daß der hochschmelzenden Säure die cis-Konfiguration (cis —CO₂H und —NH₂) zukomme.

Hier sei über eine Zweitsynthese der hochschmelzenden Säure (IV) aus dem β -Naphthisatin² (I), einem Zwischenprodukt der Farbstofftechnik, berichtet. Bei Überprüfung der für die Herstellung der 2-Amino-

¹ H. Bretschneider und K. Hohenlohe, Partiiell hydrierte Aminonaphthoesäuren, I. Mitt.: Mh. Chem. **89**, 358 (1958).

² F. Mayer, DRP 418.009, Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr. **15**, 302 (1928).

naphthoesäure vorgeschlagenen Verfahren^{2, 3, 4} erwies sich das in einer Patentanmeldung beschriebene² als am besten geeignet (Vers. 1); das Rohprodukt wurde sofort in die Acetaminonaphthoesäure (II) übergeführt (Ausb. 70% d. Th., bez. auf Naphthisatin), für welche Verbindung aber trotz stimmender Analyse nur ein um 14° tieferer Schmelzpunkt erzielt werden konnte als in der Literatur angegeben³ (Vers. 2).



Die Na-amalgamreduktion von (II) führte zu einer Dihydrosäure, in welcher in Analogie zum ähnlichen Reaktionsprodukt aus Naphthoesäure die 1,4-Dihydronaphthoesäure (III) angenommen wird (Vers. 3) (Versuche der Doppelbindungsverlagerung wurden nicht unternommen). Die nahe Verwandtschaft der N-Acetyldihydroaminonaphthoesäure (III) zu β -Tetralon läßt sich durch Kochen mit HCl (Acetylverseifung, evt. Decarboxylierung und evt. Desaminierung) und anschließendes Schütteln mit starker NaOH unter Luftzutritt dartun; es resultierte die für β -Tetralon charakteristische Blaufärbung (unter NH₃-Entwicklung). Die katalytische Hydrierung (Pt/H₂) erfolgte unter Aufnahme von 1 H₂ (Vers. 4), die erhaltene Säure zeigte aber auch nach wiederholtem Umlösen einen nicht scharfen und tieferen Schmelzpunkt als das aus der vorhergehenden Arbeit¹ bekannte Vergleichspräparat, gab aber keine Depression bei der Mischprobe. Der Grund für dieses Verhalten wurde nicht ermittelt, zumal weil durch einfache Umformungen Präparate völlig gleichen Verhaltens gewonnen werden konnten und andererseits auch das zu tief schmelzende Präparat die für die Aminotetrahydronaphthoesäure (IV)

³ P. Friedlaender und S. Littner, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 332 (1915).

⁴ A. Corbellini, C. Botrugno und P. Villa, Gazz. chim. ital. **66**, 186 (1936).

charakteristische Eliminierungsreaktion zu Dihydronaphthoesäure (V) gab (Vers. 6). Saure Verseifung des tiefschmelzenden Präparates (Vers. 5) lieferte die 2-Aminotetrahydronaphthoesäure (IV) vom richtigen Schmelzpunkt (Mischprobe); sie ergab nach Rückacetylierung (Vers. 7) das gesuchte Acetylaminotetrahydronaphthoesäurepräparat von ebenfalls richtigem Schmelzpunkt. Alle Operationen verliefen in guter Ausbeute. Zum weiteren Vergleich wurde auch der Methylester der Acetaminosäure (IVb) dargestellt (Vers. 8) und als ident befunden.

Es wurden auch naheliegende Versuche zur einstufigen katalytischen Tetrahydrierung, um von (II) zu (IVa) zu gelangen, unternommen, bei welchen sowohl die freie Säure als auch ihr Natriumsalz zum Einsatz gelangten. Derartige Versuche brachten kein befriedigendes Ergebnis, so daß von ihrer Beschreibung Abstand genommen sei.

Für die Überlassung von β -Naphthisatin sind wir der Direktion der Farbwerke Hoechst zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Versuche zur Darstellung von 2-Aminotetrahydro-naphthoesäure-(1) aus β -Naphthisatin

Vers. 1: *2-Aminonaphthoesäure-(1) aus β -Naphthisatin*: 10 g β -Naphthisatin (I) wurden in einem 500 ml-Erlenmeyerkolben mit 100 ml 10-proz. NaOH gelöst und zum Sieden erhitzt. Dabei ging die Farbe über grün in dunkelrot über. Unter kräftiger mechanischer Rührung wurde innerhalb etwa einer Stunde ein Gemisch von 25 g 30-proz. H_2O_2 und 40 ml Wasser portionsweise zugegeben, wobei sich das Gefäß infolge des starken Schäumens jeweils fast bis oben füllte. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. heiß weitergerührt, dann Tierkohle zugegeben, noch einmal kurz aufgekocht und heiß abgenutscht. Das eisgekühlte Filtrat wurde mit HCl zunächst neutralisiert und bei pH 6–5 von abgeschiedenen roten Flocken filtriert; der aus dem kongosauer gemachten Filtrat erhaltene Niederschlag wurde abgenutscht und mit Wasser gründlich gewaschen. Als Filterkuchen blieb eine gelblichbraune Masse, die um 105° schmilzt. Das Rohprodukt wurde sofort weiter verarbeitet.

Vers. 2: *Acetylierung der 2-Aminonaphthoesäure-(1)*: Das trockengesaugte Rohprodukt aus Vers. 1 wurde mit einem reichlichen Überschuß Essigsäureanhydrid in der Kälte geschüttelt, wobei es allmählich in klar dunkelrote Lösung ging. Gleich darauf begann ein gelber, amorpher Niederschlag zu fallen, der nach einiger Zeit spontan unter starker Selbsterwärmung in eine nadelige kristalline Form überging, wobei sich die überstehende Flüssigkeit fast schwarz färbte. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Eisessig gewaschen, bis dieser farblos durchlief, und trocken gesaugt. Rohausbeute 11,5 g. Durch Umkristallisieren aus Methanol mit Tierkohle wurden daraus 8,5 g (= 70% d. Th., bezogen auf β -Naphthisatin) erhalten, weiße glänzende Nadeln, Schmp. $181\text{--}182^\circ$. Da P. Friedlaender für das Acetat einen Schmp. von 196° angibt, wurde ein Teil noch einige Male umkristallisiert und schließ-

lich, da der Schmelzpunkt unverändert blieb, zur Analyse gebracht. Die Verbindung zöigte aber den berechneten Acetylwert.

$C_{13}H_{11}NO_3$ (229,23). Ber. CH_3CO^- 18,78. Gef. CH_3CO^- 18,47.

Vers. 3: *Reduktion mit Natriumamalgam zu (III)*: 4 g 2-Acetaminonaphthoesäure-(1) aus Vers. 2 wurden in verd. NaOH eben gelöst und mit 150 g 3-proz. Na-Amalgam in einer Saugflasche 1 Stde. geschüttelt. Die Lösung wurde dann von dünnbreiig gewordenen Amalgam filtriert und mit Salzsäure vorsichtig angesäuert (zuerst konz., dann verd. Säure). Im neutralen Gebiet begann sich unter Schäumen eine weißer Niederschlag abzusecheiden, bei beginnend kongosaurer Reaktion erstarrte das Ganze plötzlich zu einem steifen Brei, der isoliert und mit Wasser gewaschen wurde. Die schwach rosa gefärbte, kreidige Masse wurde nach Umfällen aus Soda und HCl rein weiß. Das getrocknete Rohprodukt sinterte bei 124° zu einem halbflüssigen Brei und schmolz über 130° unter Gasentwicklung durch; Ausb. 4,1 g. Zur Analyse wurde das Produkt aus absol. Alkohol, in dem es ziemlich leicht löslich ist, kristallisiert. Das weiße, nicht sicher kristalline Pulver schmolz nun konstant bei 145° unter sehr heftiger Gasentwicklung (das Gas erwies sich als CO_2).

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231,24). Ber. C 67,52, H 5,67. Gef. C 67,40, H 5,79.

Die Verbindung entfärbt stark $KMnO_4$ -Lösung. Weil die Desacetylverbindung ein N-Analoges (Ammonologes) des β -Tetralons darstellt, welches in alkalischer Lösung an der Luft typisch blaue Farbreaktion zeigt, war eine ähnliche Farbreaktion nach Verseifung zu erwarten. Durch Kochen mit HCl wurde die Acetylgruppe verseift. Dann wurde mit starker NaOH versetzt und beim Schütteln an der Luft zeigte sich tatsächlich die charakteristische Blaufärbung des Tetralons, beim Kochen war deutlich NH_3 -Entwicklung nachweisbar. Der mit ätherischem Diazomethan bereitete Methylester schmolz bei $90-91^\circ$.

Vers. 4: *Katalytische Hydrierung von (III) an Pt zu (IVa)*: 2 g 2-Acetaminodihydronaphthoesäure-(1) aus Vers. 3 wurden in trockenem abs. Alkohol gelöst und zu 200 mg unter A. aushydriertem, frisch dargestellten PtO_2 in die Schüttelbirne fließen gelassen. Im Verlauf von $1\frac{1}{2}$ Stdn. wurde die für 1 Mol berechnete Menge H_2 aufgenommen, dann ließ die Aufnahmegeschwindigkeit rasch nach und hörte nach einer weiteren halben Stunde (Gesamtaufnahme 108% d. Th.) praktisch vollkommen auf. Es wurde vom Katalysator filtriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. Als Rückstand blieb eine weiße, kristalline Substanz, die, aus Wasser und wenig Alkohol umkristallisiert, 1,8 g (90% d. Th.) lange, weiße Nadeln mit einem unscharfen Schmp. bei $199-205^\circ$ ergab. Der Schmp. ließ sich auch durch öfters wiederholte Umkristallisation nicht verbessern. $KMnO_4$ wurde nicht mehr reduziert.

Eine auf anderem Weg hergestellte 2-Acetaminotetrahydronaphthoesäure-(1)¹ (Darstellung via 2-Acetaminonaphthoesäurenitril) schmilzt bei 218° , gab aber trotzdem mit dem vorliegenden Produkt kein Eutektikum.

Ein Grund für die Unschärfe des Schmp. konnte nicht aufgefunden werden. Durch N-Acetylverseifung und Rückacetylierung konnte auf jeden Fall der erwartete Schmp. von 216° glatt erhalten werden (Vers. 5, 7).

Vers. 5: *Saure Verseifung von (IVa) zu (IV)*: 1,5 g des vorstehenden Hydrierungsproduktes aus Vers. 4 wurden mit 15 ml etwa 30-proz. HCl in einem Kölbchen mit Steigrohr 6 Stdn. auf dem Drahtnetz in leichtem Sieden gehalten. Beim Abkühlen fiel ein blättriger, farbloser Niederschlag

des Aminosäurechlorhydrates, der nach Kühlung in Eis abgenutscht und mit konz. HCl gewaschen wurde. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit Na_2CO_3 langsam neutralisiert. Bei ca. $\text{pH} = 3$ begann ein fein kristalliner weißer Niederschlag zu fallen. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus Wasser, in dem er auch in der Hitze ziemlich schwer löslich ist, umkristallisiert.

Ausb. 1 g feine, weiße Kristalle (82% d. Th.), die sich ab 227° zersetzen. Mit 2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) desselben Zersetzungspunktes keine Depression. Schwer löslich in Na_2CO_3 , leicht in Laugen und Säuren.

Vers. 6: *Alkalische Verseifung*: 300 mg des Hydrierungsproduktes aus Vers. 4 wurden mit starker NaOH 4 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad gehalten; NH_3 -Entwicklung war deutlich feststellbar. Nach Abkühlen wurde die gelbliche Lösung angesäuert. Die Fällung wurde filtriert und einige Male (aus Alkohol-Wasser) umkristallisiert. Als Endprodukt blieben 90 mg Dihydronaphthoesäure (V) als weiße Nadeln; Schmp. 123° (Mischprobe).

Vers. 7: *Acetylierung der 2-Aminotetrahydronaphthoesäure-(1) (IV) zum N-Acetylderivat (IVa)*: Das Reaktionsprodukt (1 g) aus Vers. 5 wurde mit 6 g Pyridin versetzt, unter Kühlung 5 g Ac_2O zugegeben und die weiße Aufschlammung auf dem Wasserbad $2\frac{1}{2}$ Stdn. erhitzt. Es bildete sich bald eine klare Lösung, die sich zunehmend orange verfärbte. Der Vakuum eindampft, ein orange gefärbtes Öl, wurde mit NaHCO_3 -Lösung aufgenommen, von abgeschiedenen Flocken filtriert und vorsichtig mit HCl angesäuert. Bei $\text{pH} = 6$ bildete sich eine gelbliche, kolloidal aussehende Trübung. Es wurde daher mit Tierkohle durchgeschüttelt und filtriert und das nunmehr nur noch schwach hellgelbe Filtrat sauer gemacht. Der körnige, weiße Niederschlag wurde abgenutscht und mit kaltem Wasser gewaschen. Ausb. 1 g = 81% d. Th.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus H_2O und wenig Alkohol zeigten die weißen Kristallnadeln den Schmp. $216\text{--}217^\circ$. Ein Mischschmelzpunkt mit der in Vers. 4 erwähnten Vergleichssubstanz gab keine Änderung.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,26). Ber. N 6,01. Gef. N 6,18.

Vers. 8: *Veresterung von (IVa) mit Diazomethan zu (IVb)*: 550 mg des Rohproduktes aus Vers. 7 wurden in 5 ml trockenem Äther aufgeschlämmt und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach einigen Stdn. wurde die klar gewordene Ätherlösung mit Soda ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Als Trockenrest blieben 430 mg (75%) gelblichen Harzes, das nach Stehen über Nacht zu einer weißlichen Masse erstarrte, die sich nun aus Alkohol umkristallisieren ließ. Nach dreimaliger Wiederholung des Umlösens schmolz die fein kristalline Verbindung bei 97° .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247,28). Ber. CH_3O 11,73. Gef. CH_3O 11,95.

Sie war ident mit einem Produkt, das aus 2-Acetylaminonaphthoesäure-nitril¹ erhalten worden war.