

Derivate des 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalins, IV¹⁾

Synthese und Konfiguration der Diastereomeren 2,3,4a,5,10,10a-Hexahydro-4*H*-naphth[2,3-*b*]-1,4-oxazine („Naphthalanmorpholine“)²⁾

Ivo C. Ivanov, Damian K. Dantchev* und Piroshka B. Sulay

Pharmazeutische Fakultät der Medizinischen Akademie,
Dunav-Str. 2, 1000 Sofia/Bulgarien

Eingegangen am 20. Juni 1977

Die *trans*-Hydroxy-aminosäure **4** liefert mit Acetanhydrid in Pyridin das *trans*-Azalacton **5**, das mit LiAlH₄ in Gegenwart überschüssigen Bortrifluorids in das Morpholinderivat *trans*-**3b** umgewandelt wird. Auf diese Weise wird festgestellt, daß das früher von L. Knorr²⁾ auf dem Weg **1** → **2a** → **3a** erhaltene „Naphthalanmorpholin“ **3a** *trans*-Konfiguration besitzt. Das entsprechende *cis*-Isomere von **3a** entsteht aus dem Aminodiol *cis*-**6c** nach Einwirkung von Schwefelsäure und anschließender Hydrogenolyse der *N*-Benzylgruppe. Daraus folgt, daß die zu den Ringethern **3** führende Dehydratisierung mit Schwefelsäure stereospezifisch verläuft.

Derivatives of the 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, IV¹⁾

Synthesis and Configuration of the Diastereomeric 2,3,4a,5,10,10a-Hexahydro-4*H*-naphth[2,3-*b*]-1,4-oxazines („Naphthalanmorpholines“)²⁾

The reaction of the *trans*-hydroxy-aminoacid **4** with acetic anhydride in pyridine yielded the *trans*-azalactone **5**, which has been converted into the morpholine derivative *trans*-**3b** by LiAlH₄ reduction in presence of an excess of borontrifluoride. It has been established in this way that the „naphthalanmorpholine“ (**3a**) synthesized earlier by L. Knorr²⁾ on the route **1** → **2a** → **3a** possesses the *trans*-configuration. The corresponding *cis*-isomer of **3a** has been obtained by treatment of the aminodiol *cis*-**6c** with sulfuric acid and following hydrogenolysis of the *N*-benzyl group. Therefore, the sulfuric acid dehydration leading to the cyclic ethers **3** occurs stereospecifically.

Das „Naphthalanmorpholin“ **3a** und einige seiner einfachen *N*-substituierten Derivate sind erstmals von Knorr auf dem Weg **1** → **2a** → **3a** synthetisiert worden²⁾. Der Autor teilte mit, daß diese Verbindungen (**3**) als Schlafmittel wirken. In letzter Zeit wurden einige neue *N*-substituierte Naphthalanmorpholinderivate mit analgetischem und das Nervensystem unterdrückendem Effekt dargestellt³⁾.

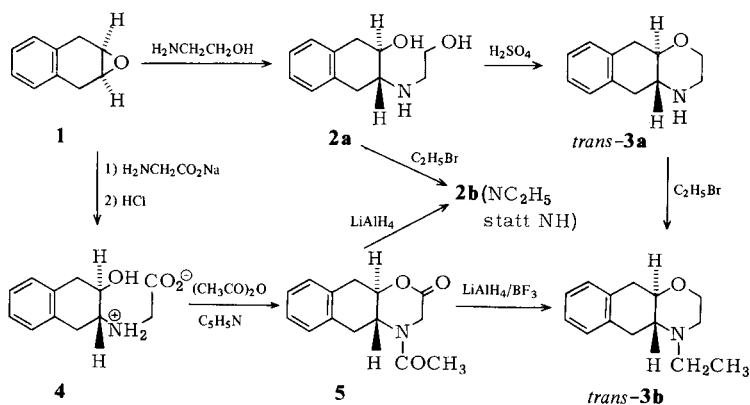
In der Literatur fehlen Angaben darüber, welches der beiden möglichen Diastereomeren von **3a** nach der Knorr-Methode entsteht. Deshalb stellten wir uns die Aufgabe, die relative Konfigu-

¹⁾ III. Mitteil.: I. C. Ivanov, G. R. Troanska, K. S. Christova, D. K. Dantchev, P. B. Sulay und R. P. Waltchanova, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 925 (1977).

²⁾ L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. **307**, 171 (1899).

³⁾ D. Dantchev und K. Stoeva-Iordanova, Farmatsiya (Sofia) **22** (2), 1 (1972); D. Dalev, K. Iordanova, W. Mutafchieva, G. Gachnjan und D. Drumev, ebenda **26** (1), 3 (1976).

ration des Knorr'schen Naphthalanmorpholins (**3a**) und dadurch die Stereochemie der Cyclo-dehydratisierung des *trans*-Aminodiols **2a** zu bestimmen.



Zunächst wurde versucht die Ausbeute an **3a** in der letzten Stufe des von Knorr vorgeschlagenen Synthesewegs genau zu bestimmen und eventuell zu erhöhen. Nachdem wir unlängst das *trans*-Aminodiol **2a** rein erhalten hatten⁴⁾, untersuchten wir nun seine Dehydratisierung unter Variation der Bedingungen, wie Molverhältnis der Ausgangsstoffe, Konzentration der Schwefelsäure und Reaktionstemperatur. Es ergab sich, daß die Rohausbeute an Base **3a** unter den von Knorr beschriebenen Bedingungen (d. h. Molverhältnis **2a**/Schwefelsäure 1:6, 60proz. Schwefelsäure, 150–160°C) 36% beträgt.

Bessere Ergebnisse erzielten wir beim Molverhältnis 1:1.8 und Reaktionsablauf in offenem Gefäß unter sonst gleichen Bedingungen. Nach DC-Kontrolle kann die Reaktionsdauer unter diesen Bedingungen auf 8 statt 20 h verkürzt werden, die Rohbase **3a** wurde mit 69–82% Ausbeute isoliert. Nahm man die Dehydratisierung im geschlossenen Rohr vor, so reichte gar 20stündiges Erhitzen nicht für vollständigen Umsatz von **2a**. Bei höherer Temperatur und/oder Schwefelsäurekonzentration verharzte das Gemisch erheblich, während bei niedrigeren der Prozeß merkbar gehemmt wurde.

Bei allen Versuchen war das rohe Naphthalanmorpholin **3a** mit einer anderen Base verunreinigt (ca. 10–15% laut DC). Dieses Nebenprodukt wurde als Hydrochlorid nach mehrmaliger fraktionierender Kristallisation isoliert und laut Elementaranalyse und IR-Spektrum als ein Isomeres von **3a** angesehen. Knorr teilte ebenfalls die Bildung eines Nebenproduktes mit²⁾ (ohne physikalische Konstanten anzugeben); da es mit salpetriger Säure keine Reaktion einging, vermutete er eine Tertiärbase. Diese Vermutung konnte von uns nicht bestätigt werden, doch verfügen wir nicht über genügend Daten, um für das Nebenprodukt eine Konstitution vorzuschlagen.

Für die Konfiguration des Naphthalanmorpholins **3a** muß offenbar die Stufe **2a** → **3a** verantwortlich sein, da das intermediäre Aminodiol **2a** *trans*-Konfiguration besitzt⁴⁾. Würde die Dehydratisierung von Abspaltung der primären Hydroxylgruppe begleitet, müßte im Endprodukt **3a** die *trans*-Konfiguration von **2a** erhalten bleiben. Im gegenteiligen Fall hinge die Konfiguration von **3a** davon ab, ob die Substitution mit Inversion oder Racemisierung verläuft.

⁴⁾ D. K. Dantchev und I. C. Ivanov, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 596 (1974).

Da aus den IR- und ^1H -NMR-Spektren des Naphthalanmorpholins **3a** keine eindeutige stereochemische Information erhältlich war, versuchten wir dieses Problem durch Synthese des *N*-Ethyl-*trans*-naphthalanmorpholins (*trans*-**3b**) auf dem Wege $1 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 3b$ zu lösen. Die früher von uns beschriebene *trans*-Hydroxy-aminosäure **4**⁴⁾ ließ sich nur schwer zu einem Lacton cyclisieren, nur unter Einwirkung von Acetanhydrid/Pyridin ging sie in das *N*-acetylierte Azalacton **5** über. In diesem Falle verläuft die Ringschlußreaktion über die Spaltung der Acyl-Sauerstoff-Bindung und demzufolge sollte die *trans*-Konfiguration des Ausgangsstoffes **4** im Azalacton **5** unverändert bleiben. Dies ließ sich leicht nachweisen durch Überführung sowohl des Azalactons **5** mit LiAlH_4 als auch des *trans*-Aminodiols **2a** mit Ethylbromid in *N*-Ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-*trans*-2-amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**2b**).

Die Reduktion des 4-Acetyl-2-oxo-*trans*-naphthalanmorpholins **5** mit LiAlH_4 (oder NaBH_4) führte in Gegenwart von überschüssigem Bortrifluorid nach der Methode von G. R. Pettit und Mitarbb.⁵⁾ gleichzeitig zum 4-Ethyl-*trans*-naphthalanmorpholin (*trans*-**3b**) und zu **2b**. Daneben wurde durch DC noch ein unpolarer Stoff entdeckt, der nach längerem Stehenlassen an der Luft bzw. gelöst in feuchtem Ether langsam in *trans*-**3b** überging. Dabei schied sich ein anorganischer Niederschlag ab, qualitativ als Borsäure nachgewiesen. Wenn man dem tertiären Amin *trans*-**3b** etwas Boranlösung in absol. THF hinzufügte, entstand wieder das unpolare Produkt. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß das dritte Reduktionsprodukt von **5** ein relativ stabiles Addukt von *trans*-**3b** mit Boran ist.

Umsetzung des nach Knorr hergestellten Naphthalanmorpholins **3a** mit Ethylbromid lieferte eine Tertiärbasis, die mit dem aus **5** synthetisierten *trans*-**3b** übereinstimmte. Damit wurde bewiesen, daß das von Knorr erhaltene Naphthalanmorpholin **3a** *trans*-Konfiguration besitzt. Daraus folgt, daß die Dehydratisierung des Aminodiols **2a** stereospezifisch verläuft, vermutlich unter Abspaltung der primären Hydroxylgruppe. Diese Tatsache läßt sich am besten mit der räumlich günstigeren Zugänglichkeit des primären Kohlenstoffatoms erklären.

Um diesen Befund zusätzlich zu bestätigen, versuchten wir schließlich, das *cis*-Isomere des Naphthalanmorpholins **3a** zu synthetisieren. Dies hätte uns auch die Frage beantwortet, ob das oben erwähnte Nebenprodukt der Knorr-Synthese nicht etwa das *cis*-Naphthalanmorpholin ist.

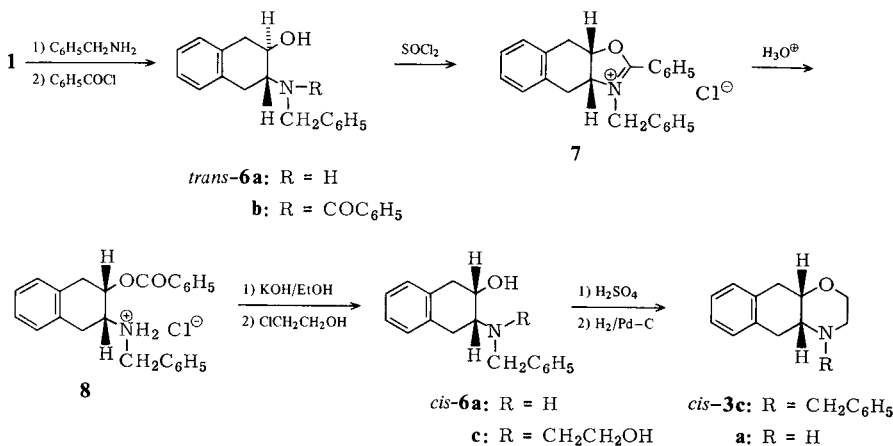
Zur Synthese des *cis*-Naphthalanmorpholins benötigten wir den Aminoalkohol *cis*-**6a**, der bereits von Lukes und Mitarbb.⁶⁾ nach dem Verfahren von Kiss und Kobor⁷⁾ dargestellt worden war.

Es gelangen uns allerdings einige Verbesserungen dieser Methode, die hauptsächlich zu Verkürzung der Reaktionszeiten führten, jedoch ohne wesentliche Änderung der Gesamtausbeute an *cis*-**6a**. So führten wir z. B. die Umsetzung von **1** mit Benzylamin nicht ohne Lösungsmittel, sondern in Dioxan/Wasser durch, wobei der Aminoalkohol *trans*-**6a** nach 26stündigem Sieden in einer Ausbeute von 81–85% isoliert wurde (Lit.⁶⁾ 72 h, 95%). Auch die Hydrolyse von **8** verlief schneller (6 h) mit ethanolischer Kaliumhydroxidlösung anstelle von 10proz. Schwefelsäure (24 h⁶⁾).

⁵⁾ G. R. Pettit, U. R. Chatak, B. Green, T. R. Kasturi und D. M. Piatak, J. Org. Chem. **28**, 1685 (1961).

⁶⁾ R. Lukes, J. Pitha, J. Kovar und K. Blaha, Collect. Czech. Chem. Commun. **25**, 492 (1960).

⁷⁾ J. Kiss und J. Kobor, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **5**, 365 (1955).



Die *N*-Hydroxyethylierung von *cis*-6a gelang uns lediglich nach 8stündigem Kochen in mehrfachem Überschuß von Ethylenchlorhydrin in ca. 60proz. Ausbeute an *cis*-6c. Die Cyclisierung von *cis*-6c zum *N*-Benzyl-*cis*-naphthalanmorpholin (*cis*-3c) nahmen wir unter den gleichen Bedingungen wie für *trans*-3a vor. Mittels DC wurde festgestellt, daß die Reaktion in diesem Falle schon nach 5 h abläuft, was auf gewisse sterische Begünstigung in *cis*-6c hindeutet. Auf dieser Stufe konnte man das so gewonnene *cis*-3c mit dem entsprechenden *trans*-Isomeren (*trans*-3c) vergleichen, das durch einfache *N*-Benzylierung aus *trans*-Naphthalanmorpholin (*trans*-3a) hergestellt wurde. Der zu erwartende Unterschied in den Eigenschaften beider Diastereomeren wurde tatsächlich beobachtet (s. exp. Teil).

Die Hydrogenolyse des *N*-Benzylderivates *cis*-3c ergab in guter Ausbeute reines *cis*-Naphthalanmorpholin (*cis*-3a), das sich ebenfalls deutlich von *trans*-3a unterschied. Doch ist das *cis*-Naphthalanmorpholin (*cis*-3a) mit dem Nebenprodukt aus der Ringschlußreaktion zu *trans*-3a nicht identisch. Es ist bemerkenswert, daß bei der Cyclisierung von *cis*-6c zu *cis*-3c kein Nebenprodukt mittels DC zu entdecken war.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Bildung einiger, dem Naphthalanmorpholin (3a) verwandter Ringether unter Einwirkung von Schwefelsäure als stereospezifische Reaktion Anwendung finden kann.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop; IR-Spektren: UR-20 Spektrophotometer Zeiss/Jena; ^1H -NMR-Spektren: 80-MHz-Gerät BS-487 C Tesla/Brno, TMS als innerer Standard. Der Reaktionsverlauf wurde jeweils durch DC kontrolliert: Kieselgel DG Riedel/Hannover, Fließmittel (wenn nicht anders angegeben): Heptan/Chloroform/Aceton/Methanol (4:4:1:1), Detektion: Ioddämpfe oder Dragendorff-Reagenz.

trans-2,3,4a,5,10,10a-Hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (= *trans*-Naphthalanmorpholin, *trans*-3a): 415 mg (2.0 mmol) reines 2a (Schmp. 106–108°C) und 0.39 ml 60proz. Schwefelsäure (umgerechnet 3.6 mmol) werden 8 h bei $155 \pm 5^\circ\text{C}$ Ölbadtemp. erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch in der doppelten Menge Wasser gelöst, 5 min Wasserdampf durchgeblasen, mit A-Kohle entfärbt, filtriert und auf ca. 5 ml i. Vak. konzentriert. Darauf wird mit einigen Plätz-

chen NaOH alkalisiert, die ölige Base dreimal mit je 4–5 ml Ether ausgezogen, der Auszug über KOH getrocknet und vom Ether befreit. Der ölige Rückstand kristallisiert bald aus: Rohprodukt *trans*-**3a**, Schmp. 48–58°C. Es enthält laut DC ca. 10–15% eines Nebenproduktes. Nach Umkristallisieren aus Hexan entsteht das reine farblose *trans*-**3a** von Schmp. 59–61°C (Lit.²⁾ 62 bis 63°C), R_F 0.39. Rohausb. 69–82%, Reinausb. 43–63%.

IR (Base in CCl_4): 1130 (C–O–C), 3350 cm^{-1} (N–H); (Hydrochlorid in Nujol): 1103 (C–O–C), 2380–2800 cm^{-1} ($^+\text{NH}_2$).

Die an Nebenprodukt angereicherten Hexan-Mutterlaugen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand mittels ether. Salzsäure in ein Hydrochloridgemisch umgewandelt, das aus Ethanol fraktionierend umkristallisiert wird. Aus den letzten Fraktionen erhält man Kristalle in zwei Formen: kubische von *trans*-**3a** · HCl (Schmp. 274–275°C, Lit.²⁾ 275°C) und prismatische vom Hydrochlorid des Nebenproduktes. Beide Kristallformen werden mechanisch voneinander getrennt und das Hydrochlorid des Nebenproduktes isoliert, Schmp. 213–216°C (bei 107–115°C polymorphe Umwandlung).

IR (Nujol): 1100 (C–O–C), 2380–2820 ($^+\text{NH}_2$), ca. 3350 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (225.7) Ber. N 6.21 Cl 15.70 Gef. N 6.23 Cl 15.04

Die entsprechende Base ist in trockenem Zustand ein sich zersetzendes Öl, R_F 0.24.

4-Ethyl-*trans*-2,3,4a,5,10,10a-hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (*trans*-**3b**): 0.48 g (2.5 mmol) reines *trans*-**3a** (wie vorstehend erhalten) wird mit 0.70 mol (10 mmol) Ethylbromid in 20 ml 90proz. wäbr. Aceton in Gegenwart von 0.21 g (2.5 mmol) $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 3 h unter Rühren gekocht. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Acetons wird der Rückstand mit 4–5 ml Wasser verdünnt und ausgeethert. Aus dem Auszug erhält man die ölige Base *trans*-**3b** (R_F 0.75), die mit Ether/HCl in das Hydrochlorid (0.48 g) übergeführt wird. Nach Umkristallisieren aus Ethanol 0.35 g (54%), Schmp. 245–250°C (Zers.) (Lit.²⁾ 237–238°C).

4-Acetyl-2-oxo-*trans*-2,3,4a,5,10,10a-hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (**5**): Man läßt 0.22 g (1.0 mmol) **4**⁴⁾ und 0.37 ml (4.0 mmol) Acetanhydrid in 2 ml wasserfr. Pyridin 48 h bei Raumtemp. stehen. Danach wird das auskristallisierte **5** abfiltriert, mit Pyridin gewaschen und bei 100°C getrocknet. Zusätzliches **5** wird nach Abdestillieren der flüchtigen Anteile des Filtrats und Auswaschen des Rückstandes mit Methanol gewonnen. Rohausb. 80–88% mit Schmp. 209–212°C; nach Umkristallisieren aus Ethanol 78–84% farblose Blättchen von **5**, Schmp. 216–217°C.

IR (Nujol): 1650 (C=O, Amid), 1760 cm^{-1} (C=O, Lacton).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (245.3) Ber. C 68.56 H 6.16 N 5.71 Gef. C 68.63 H 6.30 N 5.58

Reduktion von **5** mit LiAlH_4 in Gegenwart überschüssigen Bortrifluorids: Zu einer Suspension von 0.76 g (20 mmol) LiAlH_4 in 20 ml absol. THF wird ein Gemisch von 1.25 g (5.0 mmol) Azalacton **5**, 17.5 ml (140 mmol) Bortrifluorid-Etherat und 25 ml absol. THF unter Rühren, Eiskühlung und Feuchtigkeitsschluß portionsweise gegeben. Es wird weitere 45 min bei 0–5°C gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit etwas feuchtem Ether verdünnt und mit einigen Tropfen Wasser zersetzt. Nach Zugabe von wenig Ammoniaklösung und noch 25 ml Wasser wird der anorganische Niederschlag abfiltriert und mit THF gewaschen. Das Filtrat wird ausgeethert, der Auszug über KOH getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand enthält laut DC drei Produkte mit R_F -Werten 0.50, 0.75 und 0.90. Dieses Gemisch wird in ca. 50 ml feuchtem Ether gelöst und die Lösung zum langsamen Eindunsten an der Luft stehengelassen. Im Laufe der Zeit scheiden sich 0.40 g (33%) farblose Nadeln von *N*-Ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)-*trans*-2-amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**2b**) ab, Schmp. 106 bis 109.5°C, R_F 0.50.

IR (CHCl_3): 1065 (C–O), 3435 (OH ass.), 3633 cm^{-1} (freies OH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (235.3) Ber. N 5.95 Gef. N 6.38

Gleichzeitig wird durch DC ein allmählicher Übergang des Stoffes vom R_F 0.90 (vermutlich *trans-3b* · x BH₃) in den Stoff vom R_F 0.75 beobachtet, ferner ein Ausfallen von Borsäure. Die Lösung wird abfiltriert und mit Ether/HCl versetzt. Es bildet sich kristallines Hydrochlorid von 4-Ethyl-*trans*-2,3,4a,5,10,10a-hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (*trans-3b* · HCl); nach Umkristallisieren aus Ethanol 340 mg (26%), Schmp. 245–250°C (Zers.).

IR (Nujol): 1120, 1140 (C–O–C), 2400–2800 (+N–H), ca. 3500 cm^{–1}.

C₁₄H₁₉NO · HCl (253.5) Ber. N 5.52 Cl 13.97 Gef. N 5.21 Cl 13.74

Dieses Salz ist mit dem oben aus *trans-3a* erhaltenen *trans-3b* · HCl identisch (IR, Misch.-Schmp., R_F der Base).

Analog verläuft die Reduktion von **5** mit NaBH₄ anstelle von LiAlH₄.

Reduktion von 5 mit LiAlH₄: Aus 0.24 g (1.0 mmol) Azalacton **5** mit 0.38 g (10 mmol) LiAlH₄ in 7 ml absol. THF isoliert man nach 2stdg. Rückflußkochen 0.20 g (85%) reine Base **2b**. Schmp. 106–109°C, R_F 0.50, identisch mit dem oben beschriebenen **2b** (IR, Misch.-Schmp., R_F).

Diese Substanz **2b** wird ebenso durch Ethylierung von 0.35 g (1.7 mmol) **2a** mit 5 ml (69 mmol) Ethylbromid in Gegenwart von 0.15 g (1.1 mmol) K₂CO₃ · 1.5H₂O nach 5stdg. Sieden in 10 ml 90proz. wäbr. Aceton erhalten. Ausb. 0.21 g (53%), Schmp. 108–109°C (aus Benzol), R_F 0.50.

N-Benzyl-*trans*-2-amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (*trans-6a*): 4.4 g (30 mmol) 2,3-Epoxytetralin (**1**) und 6.6 ml (60 mmol) Benzylamin werden 8 h in 22 ml 80proz. wäbr. Dioxan unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird das auskristallisierte *trans-6a* (4.72 g, Schmp. 134–137°C) abfiltriert und die Mutterlauge noch weitere 18 h erhitzt, wobei weiteres Produkt entsteht. Gesamtausb. an Rohbase *trans-6a* 6.52 g (85%); nach Umkristallisieren aus Ethanol 6.06 g (79%), Schmp. 135–137°C (Lit.⁶⁾ 133.5–134°C).

N-Benzoyl-N-benzyl-*trans*-2-amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (*trans-6b*): Aus 2.27 g (9.0 mmol) *trans-6a* und 1.0 ml (9.0 mmol) Benzoylchlorid erhält man nach Lit.⁶⁾ 2.52 g (79%) reines *trans-6b* vom Schmp. 174.5–177°C (aus Methanol) (Lit.⁶⁾ Ausb. 68%, Schmp. 170 bis 171.5°C).

N-Benzyl-*cis*-2-amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (*cis-6a*): Zu 7.9 g (66 mmol) Thionylchlorid werden 2.86 g (8.0 mmol) *trans-6b* unter Eiskühlung portionsweise zugegeben. Danach wird das Gemisch bei 52–54°C Badtemp. 3 h unter Rückfluß erhitzt, in 130 ml absol. Ether eingegossen und im Kühlschrank über Nacht stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle (Oxazoliniumsalz **7**) werden von der ether. Mutterlauge befreit, mit ca. 30 ml 10proz. Salzsäure versetzt und 30 min unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen fällt das in Wasser unlösliche Salz **8** aus. Ausb. 3.03 g (96%), Schmp. 207–209°C. Rohbase aus **8**: Schmp. 106–114°C (Lit.⁶⁾ 109.5 bis 110.5°C).

IR von **8** (Nujol): 1268 (C–O–C), 1715 (C=O, Ester), 2400–2750 cm^{–1} (NH₂).

Das so erhaltene **8** (3.03 g) löst man in 145 ml 20proz. KOH-Lösung in 90proz. wäbr. Ethanol und kocht 6 h unter Rückfluß. Beim Abkühlen kristallisiert die Base *cis-6a* aus. Rohausb. 1.88 g (93%, bez. auf *trans-6b*), Schmp. 144–145.5°C; aus Ethanol Schmp. 145.5–146.5°C (Lit.⁶⁾ 142–143°C). Misch.-Schmp. mit *trans-6a*: tiefe Depression.

IR (Nujol): 1060 (C–OH), 3285 cm^{–1} (NH).

N-Benzyl-N-(2-hydroxyethyl)-*cis*-2-amino-3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (*cis-6c*): Man kocht 1.5 g (6.0 mmol) *cis-6a*, 15 ml (0.22 mol) Ethylenchlorhydrin und 0.60 g (3.6 mmol) K₂CO₃ · 1.5H₂O 5 h unter Rückfluß, gibt weitere 0.60 g Kaliumcarbonat zu und setzt das Sieden 3 h fort, kühlt ab, säuert mit Salzsäure an und extrahiert einmal mit Ether. Nach Alkalisieren der wäbr. Schicht mit Ammoniak kristallisiert ein Gemisch (0.52 g) von *cis-6a* und *cis-6c* im Verhältnis ca. 1:1.5 (laut DC) aus. Die ether. Schicht wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst und nochmals ausgeethert. Beim Alkalisieren der wäbr. Schicht scheiden sich weitere

1.05 g des Gemisches von *cis-6a* und *cis-6c* im Verhältnis ca. 1:4 ab. Reines *cis-6c* isoliert man durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Akt.-St. II), eluiert wird mit Benzol und Benzol/5 – 35% Ether. Ausb. ca. 60% farbloses *cis-6c* vom Schmp. 110.5 – 112 °C (aus Benzol/Hexan).

IR (Nujol): 1025, 1107 (C – OH), 3370 cm^{-1} (OH ass.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (297.4) Ber. C 76.73 H 7.80 N 4.71 Gef. C 77.24 H 8.16 N 4.79

4-Benzyl-*cis*-2,3,4a,5,10,10a-hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (*cis-3c*): 0.60 g (2.0 mmol) reines *cis-6c* in 0.4 ml (3.6 mmol) 60proz. Schwefelsäure erhitzt man 5 h bei $155 \pm 5^\circ\text{C}$ Badtemp., kühlt ab, alkalisiert mit 20proz. Natronlauge und ethert mehrmals aus. Die Etherauszüge werden über KOH getrocknet, auf 10 – 15 ml eingengt und mit Ether/HCl versetzt. Es bilden sich 0.54 g Rohkristalle von *cis-3c* · HCl. Reinausb. 0.43 g (67%), Schmp. 239 – 244 °C (aus Ethanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (315.8) Ber. N 4.44 Cl 11.22 Gef. N 4.41 Cl 10.97

Die freie Base *cis-3c* erhält man nach Alkalisieren mit KOH, Schmp. 107 – 108 °C (aus Methanol), R_F 0.40 (Fließmittel Hexan/Benzol/Ether 5:1:0.5, vierfache Entwicklung).

IR (CCl_4): 1098 cm^{-1} (C – O – C). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): τ 2.82 (m, 4H, C_6H_4), 3.11 (s, 5H, Phenyl), 6.0 – 8.3 (m, 12H).

4-Benzyl-*trans*-2,3,4a,5,10,10a-hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (*trans-3c*) wird durch 2stündiges Kochen von 0.38 g (2.0 mmol) *trans-3a*, 0.90 g (8.0 mmol) Benzylchlorid und 0.42 g (3.4 mmol) $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 20 ml 90proz. wäßr. Aceton erhalten und als Hydrochlorid isoliert. Ausb. 0.53 g (84%), Schmp. 241 – 245 °C (aus Ethanol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (315.8) Ber. N 4.44 Cl 11.22 Gef. N 4.31 Cl 11.10

Die Base *trans-3c* wird nach Alkalisieren mit KOH gewonnen, Schmp. 98 – 99 °C (aus Ethanol), Misch.-Schmp. mit *cis-3c* 75 – 80 °C. R_F 0.48 (DC wie bei *cis-3c* beschrieben).

IR (CCl_4): 1127 cm^{-1} (C – O – C). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): τ 2.83 (s, 4H, C_6H_4), 3.07 (s, 5H, Phenyl), 5.85 (d, 1H, vermutlich 10a-H, $J_{10a,4a} = 14 \text{ Hz}$), 6.2 – 8.2 (m, 11H).

cis-2,3,4a,5,10,10a-Hexahydro-4H-naphth[2,3-b]-1,4-oxazin (= *cis*-Naphthalanmorpholin, *cis-3a*): Eine Lösung von 1.35 g (4.3 mmol) *cis-3c* · HCl und 4 – 5 Tropfen konz. Salzsäure in 90 ml 85proz. wäßr. Ethanol wird in Gegenwart von 0.20 g 10proz. Pd/Kohle unter normalem Druck bei Raumtemp. 9 h hydriert, vom Katalysator abfiltriert und auf ca. 10 ml eingengt. Nach Zugabe von wenig Ether fällt das Hydrochlorid von *cis-3a* als farblose Kristalle vom Schmp. 212 – 214 °C aus; Ausb. 0.86 g (90%).

IR (Nujol): 1092 (C – O – C), 2400 – 2800 cm^{-1} (NH_2).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (225.7) Ber. N 6.21 Cl 15.70 Gef. N 6.18 Cl 15.75

Die farblose Base *cis-3a*, Schmp. 47 – 50 °C, DC-rein, wird mit Ammoniak freigesetzt und ausgeethert, R_F 0.25. Misch.-Schmp. mit *trans-3a*: tiefe Depression.

Obwohl die R_F -Werte der Basen sowie die Schmelzpunkte der Hydrochloride von *cis-3a* und vom Nebenprodukt der Knorr-Synthese zu *trans-3a* (s. oben) ziemlich nahe liegen, ergeben die IR-Spektren beider Stoffe (als Hydrochloride in Nujol) wesentliche Unterschiede im „finger-print“-Bereich.