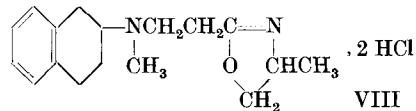
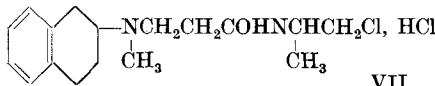
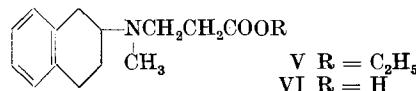
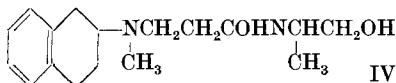
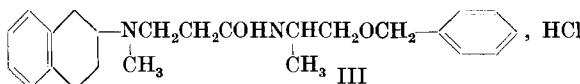
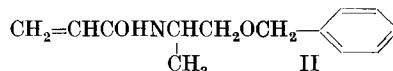
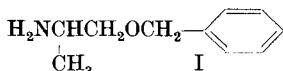


181. Über die Herstellung von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid und N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -amino-propionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid

von V. Burckhardt, W. Kündig und P. Sieber.

(19. IV. 52.)

*G. B. Marini-Bettolo, S. Chiavarelli & F. Bovet-Nitti*¹⁾ fanden, dass N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV) eine oxytocische Wirkung von der Grössenordnung derjenigen des Ergometrins hat. Zur Darstellung von IV setzten sie 2-Amino-propanol-(1) mit β -Brompropionsäurechlorid zu β -Brompropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid um, das mit Methyl-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-amin das gewünschte Produkt lieferte. Wir versuchten die gleiche Substanz nach einem modifizierten Verfahren herzustellen. Um Nebenreaktionen mit der Hydroxylgruppe auszuschliessen, führten wir das Ausgangsmaterial 2-Amino-propanol-(1) zunächst in den Benzyläther I über. Dieser lieferte bei der Umsetzung mit β -Chlorpropionsäurechlorid und überschüssigem Triäthylamin in guter Ausbeute Acrylsäure-(2-benzyloxy-isopropyl)-amid (II). Durch Anlagerung von Methyl-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-amin in Gegenwart von Triton B gewannen wir daraus N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-benzyloxy-isopropyl)-amid, das als Hydrochlorid III isoliert wurde.



¹⁾ G. 81, 587 (1951).

Abspaltung der Benzylgruppe aus III durch Hydrieren in Gegenwart von Palladiumkohle ergab das N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV).

Das IR.-Absorptionsspektrum¹⁾ dieser Verbindung (1, Fig. 1) zeigt Banden bei 6,0 und 6,4 μ , die typisch sind für primäre Säure-amidgruppen. Die Bande bei 3,04 μ entspricht der OH- und NH-Valenzschwingung, was mit der angenommenen Konstitution übereinstimmt. Diese Base IV schmilzt bei 115—120°, das Hydrochlorid bei 199—200°. Gemäss diesen physikalischen Konstanten kann das Amid IV nicht identisch sein mit demjenigen von *F. Bovet-Nitti* und Mitarbeiter (freie Base, Sdp._{0,5} 150—165°²⁾; Hydrochlorid, Smp. 100°³⁾). Es ist jedoch möglich, dass die beiden Produkte IV stereoisomer sind, weil diese Verbindung zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist. Wir haben noch versucht, unsere Base IV vom Smp. 115—120° nach dem Verfahren von *F. Bovet-Nitti* und Mitarbeiter³⁾ zu gewinnen. Da wir ebenfalls beobachteten, dass β -Brompropionsäure-(2-oxy-isopropyl)-amid beim Destillieren sich teilweise zerstetzt, wichen wir von ihrer Vorschrift ab, indem wir das Rohprodukt mit Methyl-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-amin umsetzten. Aus dem Reaktionsgemisch konnten wir mit 4% Ausbeute ein Produkt isolieren, das bei 113—117° schmilzt, und das mit unserer Base IV identisch ist.

Zur Herstellung von Ester IX setzten wir IV mit alkoholischer Salzsäure um. Es ist bekannt, dass N-(2-Oxyäthyl)-säureamide unter diesen Bedingungen vier verschiedene Produkte bilden können, nämlich das Hydrochlorid des 2-Aminoäthylesters⁴⁾⁵⁾, den Äthylester⁴⁾, das β -Chloräthylamid der betreffenden Säure⁴⁾ sowie das entsprechende Oxazolin⁴⁾. In unserem Fall entstanden zwei Produkte, das eine konnten wir als Hydrochlorid von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-äthylester (V) identifizieren. Diesen haben wir zum Vergleich auch aus N-Methyl-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]-amin und β -Brompropionsäure-äthylester hergestellt. Das IR.-Absorptionsspektrum (2, Fig. 1) zeigt eine intensive Bande bei 5,75 μ ; diese entspricht genau der Valenzschwingung der CO-Gruppe bei Estern. Weiter tritt eine Bande bei 4,1 μ auf, die der Gruppierung $^+NH]Cl^-$ zukommt. Dieser Ester V wurde noch verseift zu N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure (VI). Die Zusammensetzung des anderen Produktes, das aus Base IV und absoluter alkoholischer Salzsäure

¹⁾ Herr Prof. Dr. Hs. H. Günthard hat die Spektren aufgenommen und zusammen mit Herrn H. J. Hediger interpretiert; wir danken den beiden Herren verbindlichst.

²⁾ G. 81, 587 (1951).

³⁾ D. Bovet, F. Bovet-Nitti, L. Sollero & G. B. Marini-Bettolo, Exper. 7, 232 (1951).

⁴⁾ A. P. Phillips & R. Baltzly, Am. Soc. 69, 200 (1947).

⁵⁾ T. Immediata & A. R. Day, J. Org. Chem. 5, 512 (1940).

entstanden ist, stimmt überein mit derjenigen von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-chlor-isopropyl)-amid-hydrochlorid (VII). Es ist jedoch auch die Konstitution des mit VII isomeren N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphyl-(2)]- α -amino- β -[4'-methyl-oxazolinyl-(2')]-äthan-dihydrochlorids (VIII) für diese Substanz in Betracht zu ziehen. Das IR.-Absorptionsspektrum (3, Fig. 1) spricht eher für Formel VII, denn es zeigt die charakteri-

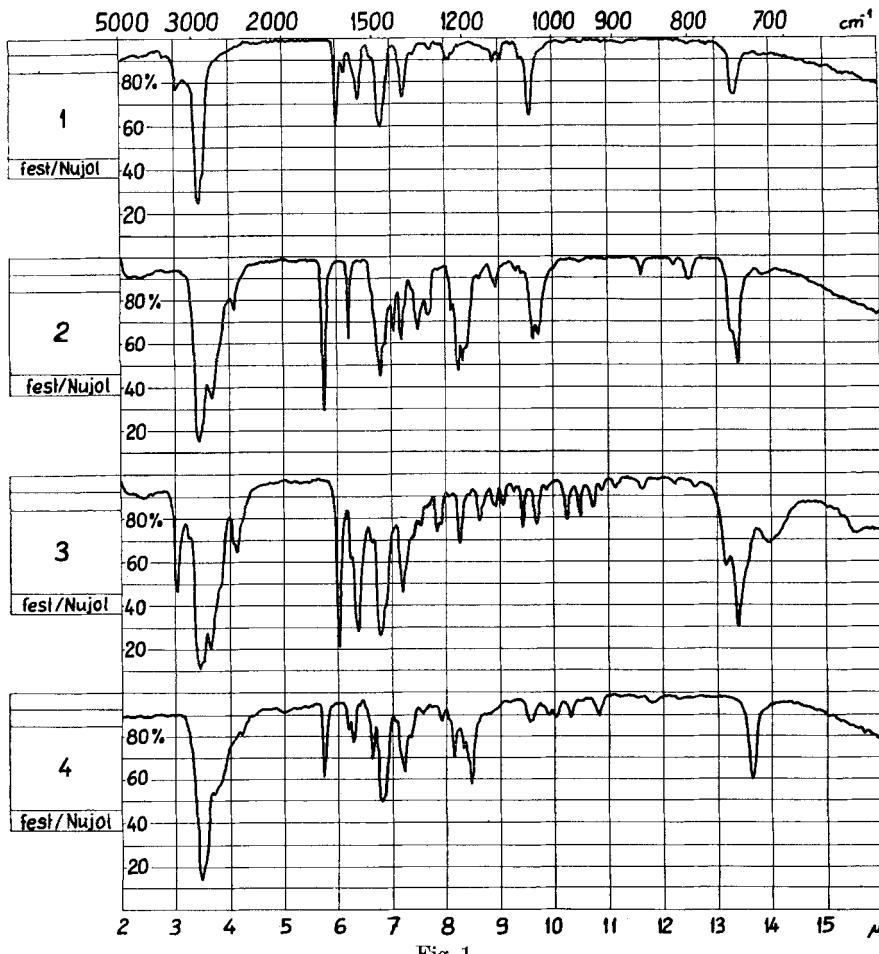


Fig. 1.

- 1: Spektrum von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV).
- 2: Spektrum von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphyl-(2)]- β -aminopropionsäure-äthyl-ester-hydrochlorid (Hydrochlorid von V).
- 3: Spektrum von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-chlor-isopropyl)-amid-hydrochlorid (VII) ?
- 4: Spektrum von N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX).

stischen Säureamidbanden bei $6,03$ und $6,39 \mu$. Wird dieses Produkt VII oder VIII, dessen Konstitution wir nicht weiter untersucht haben, mit Wasser verkocht, so bildet sich N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX).

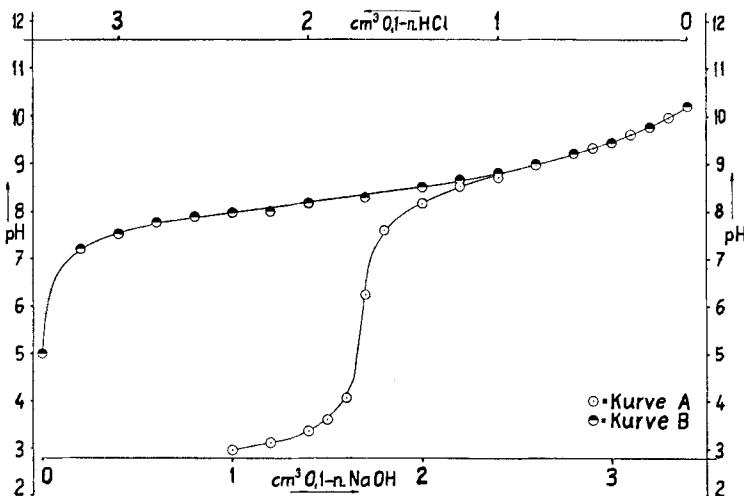


Fig. 2.

Titration curve of 57.1 mg N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX).

Das IR.-Absorptionsspektrum (4, Fig. 1) von IX weist wie dasjenige von V die für Ester charakteristische Bande bei $5,75 \mu$ auf. Andererseits liegt eine deutliche Absorptionsbande bei $4,2 \mu$ vor, die charakteristisch ist für die Gruppierung $^+NHCl^-$. Versetzt man nun IX mit wässriger Lauge bis zu pH 10, so lagert sich der Ester augenblicklich in das Amid um, wie das auch für andere 2-Amino-alkyl-ester^{1,2)} bekannt ist. Dieses Verhalten lässt sich aus der potentiometrischen Titration (Fig. 2) gut erkennen: Gibt man zum Dihydrochlorid des Esters IX Natronlauge bis pH 10 (Kurve B), lässt 2 Min. stehen und titriert mit Salzsäure zurück (Kurve A), dann benötigt man (auf 7% genau) ein Äquivalent HCl weniger als dem Dihydrochlorid entspricht. Das zeigt, dass durch die Umlagerung ein Produkt gebildet wird, das im Gegensatz zum Ausgangsmaterial nur ein Äquivalent Säure bindet. Aus der Titrationslösung konnten wir nach Alkalisieren das Amid IV mit 75% Ausbeute isolieren.

Die im Verlauf dieser Arbeit neu isolierten Hydrochloride IV und IX werden zur Zeit pharmakologisch geprüft.

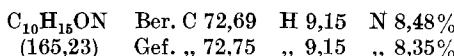
¹⁾ A. P. Phillips & R. Baltzly, Am. Soc. **69**, 200 (1947).

²⁾ J. R. Reasenberg & G. B. L. Smith, Am. Soc. **66**, 991 (1944).

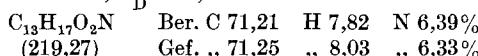
Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^{\circ}$. Zur Analyse wurden die Substanzen bei 60° im Vakuum über Phosphorpentooxyd getrocknet.

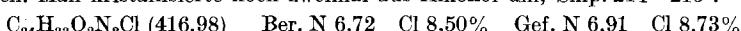
2-Amino-1-benzyloxy-propan (I)¹. Man erhielt 50 g 2-Amino-propanol-(1)², 15,3 g Natrium und 750 cm³ absolutes Xylool unter Röhren und Feuchtigkeitsausschluss 8 Std. auf 130° . In diese Lösung tropfte man innerhalb 3/4 Std. 84,5 g Benzylchlorid in 75 cm³ absolutem Xylool ein und erhitzte 10 Std. weiter auf 130° . Dann wurde das Natriumchlorid abgenutscht, das Filtrat mit Wasser gewaschen und mit Salzsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther mehrmals ausgezogen, die Ätherlösung mit Kaliumhydroxyd getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Den Rückstand destillierte man fraktioniert im Vakuum, Sdp.₂₂ 128–132°, Ausbeute 72%. Zur Analyse wurde noch zweimal destilliert, Sdp.₁₃ 114–115°, n_D²⁰ = 1,5092.



Acrylsäure-(2-benzyloxy-isopropyl)-amid (II). Man tropfte 15,4 g 3-Chlor-propionsäurechlorid, in 60 cm³ absolutem Benzol im Verlauf von 3/4 Std. unter Röhren und Feuchtigkeitsausschluss zwischen -5° und -10° in eine Mischung von 20,0 g 2-Amino-1-benzyloxy-propan (I), 30,6 g Triäthylamin und 60 cm³ absolutem Benzol ein. Dann wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur geführt und noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid nutzte man ab und wusch es mit Benzol aus. Das Benzol der vereinigten Benzollösungen wurde im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand im Hochvakuum fraktioniert, Sdp._{0,1} 128–132°. Das Öl kristallisierte beim Stehen, Smp. 27–30°; Ausbeute 81%. Zur Analyse destillierte man nochmals, Sdp. _{0,08} 138–140°, n_D²⁰ = 1,5372.



N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-benzyloxy-isopropyl)-amid-hydrochlorid (III). Man erwärmte 20 g Acrylsäure-(2-benzyloxy-isopropyl)-amid (II), 29,4 g Methyl-[1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-(2)]-amin³) und 5 Tropfen Triton B 16 Std. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten verrieb man das ölige Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure, bis es erstarrte. Dann nutzte man die feste Substanz ab, wusch sie mit verdünnter Salzsäure und Wasser und kristallisierte sie aus Wasser unter Zusatz von Tinkohle um, Smp. 175–193°, Ausbeute 60%. Zur Analyse wurde das Hydrochlorid III mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht, die freie Base mit Chloroform mehrmals extrahiert, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum von der Lösung abgedampft. Die rohe freie Base wurde dann mit 0,9 Mol verdünnter Salzsäure versetzt, das suspendierte Hydrochlorid abgenutscht, mit Wasser gewaschen und mit Aceton verrieben. Man kristallisierte noch zweimal aus Alkohol um, Smp. 214–215°.



N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV). Man hydrierte 7 g N-Methyl-N-[1,2,3,4-tetrahydro-naphtyl-(2)]- β -aminopropionsäure-(2'-benzyloxy-isopropyl)-amid-hydrochlorid (III) vom Smp. 192–202° in 95 cm³ Äthanol mit Palladiumkohle aus 750 mg Palladiumnitrat und 3 g Kohle. Dabei wurden 1,1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abgenutscht, mit Alkohol gewaschen, die alkoholische Lösung mit Kaliumhydroxyd neutralisiert und der Alkohol im Vakuum abgedampft. Man machte den Rückstand mit

¹⁾ Diese Substanz ist von Herrn *H. Zutter* hergestellt worden.

²⁾ *J. Attenburrow, J. Elks, B. A. Hems & K. N. Speyer, Soc. 1949, 514.*

³⁾ *E. Waser, B. 49, 1202 (1916).*

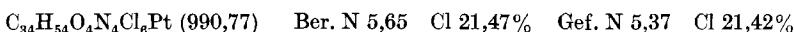
Natronlauge alkalisch und extrahierte mit Chloroform. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform der Lösung im Vakuum abgedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Äther, Smp. 113—117°, Ausbeute 92%. Zur Analyse kristallisierte man zweimal aus Essigester um, Smp. 115—120°.

$C_{17}H_{26}O_2N_2$	Ber. C 70,31	H 9,02	N 9,65%
(290,39)	Gef. „ 70,40	„ 9,22	„ 9,65%

Hydrochlorid: 300 mg IV wurden mit 0,9 cm³ n. Salzsäure versetzt, über Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 199—200°.



Chloroplatinat: Mit überschüssiger wässriger Platinchlorwasserstoffsäure hergestellt und aus Äthanol und wenig Platinchlorwasserstoffsäure umkristallisiert, Smp. 175—177°.



N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV) aus N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX). 150 mg N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX) wurden mit Natronlauge auf pH 10 gebracht und nach 2 Min. mit Salzsäure auf pH 7 zurücktitriert. Dann wurde das Wasser bei 10—15° im Hochvakuum verdampft, der Rückstand mit gesättigter Sodalösung versetzt, mit Chloroform ausgezogen, die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum das Chloroform abgedampft. Nach dem Verreiben mit Äther kristallisierte der Rückstand, Ausbeute 75%, Smp. 115—118°; Misch-Smp. mit N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV) ohne Depression.

Zur potentiometrischen Titration (Fig. 2) löste man 57,1 mg N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX) in 30 cm³ Wasser. Um auf pH 10,2 einzustellen, wurden 3,4 cm³ 0,1-n. NaOH zugegeben. Nach 2 Min. Stehen waren zum Zurücktitrieren nur 1,72 cm³ 0,1-n. HCl notwendig.

N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-äthylester (V). Zu 25,5 g Methyl-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-amin¹) und 17,6 g Triäthylamin in 100 cm³ absolutem Benzol wurden 31,5 g β-Brompropionsäure-äthylester in 75 cm³ absolutem Benzol hinzugeropft und unter Ausschluss von Feuchtigkeit während 5 Std. auf dem Wasserbad gekocht. Dann nutschte man das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid ab und extrahierte das Filtrat mit verdünnter Salzsäure. Man versetzte den Extrakt mit konzentrierter Natronlauge und zog ihn mehrmals mit Benzol aus. Nach dem Trocknen der Benzollösung mit Kaliumhydroxyd wurde das Benzol im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Die Fraktion Sdp. _{0,03} 100—120° destillierte man nochmals zur Analyse, Sdp. _{0,03} 110—114°, n_D^{20} 1,5224, Ausbeute 63%.

$C_{16}H_{28}O_2N$	Ber. C 73,53	H 8,87	N 5,36%
(261,35)	Gef. „ 73,39	„ 8,62	„ 5,47%

Hydrochlorid: In Chloroform mit der berechneten Menge Chlorwasserstoff unter Feuchtigkeitsausschluss hergestellt und mit absolutem Äther ausgefällt. Aus Methylisobutylketon kristallisiert, Smp. 158—159°.



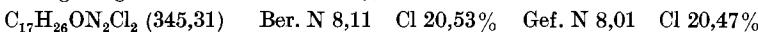
N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure (VI). Man schüttelte während 1½ Std. 12,7 g N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-äthylester mit 2,9 g Natriumhydroxyd in 33 cm³ Wasser.

¹⁾ E. Waser, B. 49, 1202 (1916).

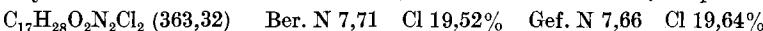
Die alkalische Lösung wurde einmal mit Benzol ausgezogen und dann mit Salzsäure auf pH 5 eingestellt, das Wasser im Vakuum bei 40° abgedampft und der Rückstand über P₂O₅ getrocknet. Dann wurde er mit Chloroform ausgekocht, die Chloroformlösung eingeeengt und mit Benzol versetzt, Kristalle vom Smp. 177—179°. Zur Analyse kristallisierte man aus Dioxan um, Smp. 181—183°, Ausbeute 26%.

C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 72,02	H 8,21	N 6,00%
(233,30)	Gef. , 72,10	, 8,20	, 6,19%

N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid (IX) und N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-äthylester (V) aus IV. Man setzte 0,5 g Chlorwasserstoff in 5 cm³ Äthanol einer Suspension von 1 g N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid (IV) in 6 cm³ abs. Äthanol zu. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss bei Feuchtigkeitsausschluss wurde das ausgefallene Produkt (N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-chlor-isopropyl)-amid-hydrochlorid (VII) oder N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-α-amino-β-[4'-methyl-oxazolinyl-(2')]-äthan-dihydrochlorid (VIII)) abgenutscht und mit Alkohol und Äther gewaschen. Zur Analyse kristallisierte man aus gleichem Volumen Methanol und Äthanol um, Smp. 228—233° unter Zers., Umlagerung bei 200°, Ausbeute 50%.



Man kochte 1,5 g von diesem Produkt VII oder VIII mit 20 cm³ Wasser 1 Std. unter Rückfluss. Das Wasser wurde im Vakuum bei 40° verdampft und der über Phosphorperoxyd getrocknete Rückstand in einem Gemisch von absolutem Methanol und Äthanol gelöst; diese Lösung wurde mit Äther gefällt, Smp. 204—205°, Ausbeute 76%. Zur Analyse kristallisierte man IX aus Methanol-Äthanol-Äther um; Smp. 204—205°.



Die salzaure Mutterlauge vom Produkt VII oder VIII wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach dem Verreiben des ölichen Rückstandes mit Äther erhielt man Kristalle, die zweimal aus Methylisobutylketon umkristallisiert wurden, Smp. 156—158°, Ausbeute 34%. Misch-Smp. mit N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-äthylester-hydrochlorid (V) ohne Depression.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Frau E. Glaus und Hrn. W. Egger ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die Herstellung von N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-oxy-isopropyl)-amid und N-Methyl-N-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphyl-(2)]-β-aminopropionsäure-(2'-amino-isopropyl)-ester-dihydrochlorid wird beschrieben.

Laboratorien der CILAG AG., Schaffhausen.