

## Synthese von *cis*- und *trans*-2-Amino-indanol

von Hans-Joachim Rimek, Tankä Yupraphat und Felix Zymalkowski

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität, D-53 Bonn

Eingegangen am 31. Oktober 1968

Durch katalytische Hydrierung bzw.  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von 2-Isonitroso-indanon (**1a**) werden beide stereoisomere Formen des 2-Amino-indanols (**4a**, **6a**) erhalten. Das sterische Ergebnis der Hydrierung ist vom pH-Wert der Lösung abhängig: Im sauren Milieu entsteht die *cis*-Form, im neutralen oder alkalischen die *trans*-Form. Ferner wurden methoxylierte 2-Amino-indanole dargestellt, von denen diejenigen mit einer Methoxygruppe in 5-Stellung leicht unter Stickstoff-Eliminierung in  $\beta$ -Indanone übergehen.

### *Synthesis of cis- and trans-2-Amino-1-indanoles*

The *cis*- and *trans*-2-amino-1-indanoles (**4a**, **6a**) have been synthesized by  $\text{NaBH}_4$ -reduction and catalytic hydrogenation, respectively, of 2-isonitroso-1-indanone (**1a**). On hydrogenation, the relative yields of the stereoisomeric forms depend on the acidity of the medium, the *trans*-form being predominantly produced in neutral or alkaline solution. Further efforts have been made to synthesize aminoindanoles substituted by methoxy groups in the aromatic moiety. 5-Methoxy-2-aminoindanoles easily undergo elimination of nitrogen yielding 5-methoxy-2-indanones.

2-Amino-indanol-(1) wurde erstmalig 1932 beschrieben<sup>1)</sup>.

Durch katalytische Hydrierung von Isonitrosoindanon (**1a**) waren zwei Aminoalkohole erhalten worden, deren Hydrochloride bei 176° bzw. 206° schmelzen sollten. Eine Zuordnung wurde nicht angegeben.

2-Amino-indanon-hydrochlorid (**3a**) wurde in alkoholischer Suspension mit einem sehr aktiven Palladium/Kohle-Katalysator unter Zusatz von  $\text{PdCl}_2$ -Lösung hydriert<sup>2)</sup>, ohne daß ein Versuch zur Auftrennung des erhaltenen Hydrochlorids (Schmp. 171°) in die Isomeren gemacht wurde<sup>3)</sup>.

Die Darstellung eines der beiden möglichen Isomeren des 2-Amino-indanols durch Hydrierung von **1a** mit Palladiumschwarz in Essigsäure/Schwefelsäure ist beschrieben<sup>4)</sup>; ihm wurde (aufgrund von NMR-Spektren) die *trans*-Konfiguration zugeordnet.

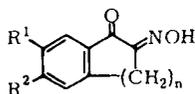
<sup>1)</sup> Franz. Pat. 747028 vom 7. 12. 1932, Vial & Uhlmann [C. 1933 II, 2705].

<sup>2)</sup> N. Levin, B. E. Graham und H. G. Kolloff, J. org. Chemistry 9, 380 (1944).

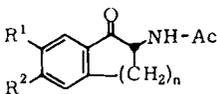
<sup>3)</sup> Beim Nacharbeiten dieser Vorschrift erhielten wir nur das durch Hydrogenolyse entstandene 2-Amino-indan.

<sup>4)</sup> W. E. Rosen und M. J. Green, J. org. Chemistry 28, 2797 (1963), und zwar S. 2803.

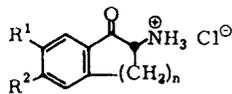
Wir hofften, mit Hilfe der bei der Synthese von *cis*- und *trans*-2-Amino-tetralol angewandten Methoden<sup>5)</sup> auch die beiden Isomeren des 2-Amino-indanols zu bekommen.



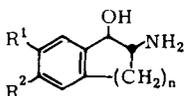
1a-h



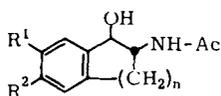
2a-h



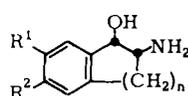
3a-h



4a-h



5a-h



6a-h

**a:**  $n = 1$ ;  $R^1 = R^2 = H$

**b:**  $n = 1$ ;  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$

**c:**  $n = 1$ ;  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OCH_3$

**d:**  $n = 1$ ;  $R^1 = R^2 = OCH_3$

**e:**  $n = 2$ ;  $R^1 = R^2 = H$

**f:**  $n = 2$ ;  $R^1 = OCH_3$ ,  $R^2 = H$

**g:**  $n = 2$ ;  $R^1 = H$ ,  $R^2 = OCH_3$

**h:**  $n = 2$ ;  $R^1 = R^2 = OCH_3$

Aus **1e** wurde über **2e** das Aminoketon-hydrochlorid **3e** erhalten. Dieses ergab mit  $NaBH_4$  oder durch Hydrierung *trans*-2-Amino-tetralol-(1) (**4e**). Das *cis*-Isomere **6e** wurde aus **2e** durch  $NaBH_4$ -Reduktion zu **5e** und dessen saure Verseifung dargestellt.

2-Acetamino-indanon (**2a**) ließ sich sehr leicht und in guter Ausbeute durch Hydrierung von **1a** in Essigsäure/Acetanhydrid mit  $Pd/BaSO_4$  herstellen. Die Verseifung zum Aminoketon-hydrochlorid **3a** erfolgte durch Kochen mit verd. Salzsäure. Das Salz ist in Lösung nur bei Gegenwart überschüssiger Säure beständig; eine rein wäßrige Lösung färbt sich schnell rot und scheidet Flocken ab.

Die  $NaBH_4$ -Reduktion des Aminoketons ergab eine auch nach Umkristallisation aus Äthylacetat zwischen 75 und 85° schmelzende Base. In Anlehnung an Lit.<sup>4)</sup> wurde sie mehrfach aus Isopropylalkohol und Benzol umkristallisiert, wodurch der Schmelzpunkt auf 102–103° erhöht werden konnte. Diesem Aminoalkohol wurde aufgrund unserer Arbeiten mit dem Aminotetralol die *trans*-Konfiguration zugeschrieben. Die zum Vergleich durchgeführte Darstellung nach Lit.<sup>4)</sup> führte jedoch überraschenderweise zu einer anderen Base: Obwohl der durch Hydrierung von **1a** in Essigsäure/Schwefelsäure dargestellte Aminoalkohol nur um 1° höher schmolz (103–104°; Lit.<sup>4)</sup> 104–109°) als der durch die  $NaBH_4$ -Reduktion gewonnene, waren beide Basen nicht identisch, wie aus der starken Depression des Mischschmelzpunkts, den unterschiedlichen Schmelzpunkten der Hydrochloride sowie aus IR- und NMR-Spektren hervorging.

<sup>5)</sup> F. Zymalkowski und H.-J. Rimek, Arch. Pharmaz. **294**, 581 (1961); F. Zymalkowski, H.-J. Rimek und T. Chiemprasert, Liebigs Ann. Chem. **685**, 141 (1965).

Durch Vergleich der pK-Werte sowie der Komplexbildungsgeschwindigkeit mit Triphenylbor konnte dem Präparat nach Lit.<sup>4)</sup> die Formel des *cis*-2-Amino-indanols (**6a**) zugeordnet werden, während das NaBH<sub>4</sub>-Reduktionsprodukt des Aminoketons die *trans*-Form **4a** des Aminoalkohols darstellt.

Auch der Vergleich der IR-Spektren (in CCl<sub>4</sub>) der Basen führte zu dem gleichen Schluß: Das Intensitätsverhältnis der beiden Banden bei 3400 und 3600 cm<sup>-1</sup> bleibt bei der etwas höher schmelzenden (*cis*-)Form ziemlich unabhängig von der Verdünnung, während die kurzwellige Bande der tiefer schmelzenden (*trans*-)Form mit wachsender Verdünnung auf Kosten der langwelligen Bande intensiver wird, was auf das Aufbrechen intermolekularer Wasserstoffbrücken hindeutet. Die *cis*-Form kann, wie aus Molekülmodellen ersichtlich ist, intramolekulare Brücken bilden, die nicht der Dissoziation bei Verdünnung unterliegen.

Die IR-Spektren der Hydrochloride (in KBr) eignen sich zur Abschätzung des relativen Anteils beider Formen in Gemischen, da das Hydrochlorid von **4a** in der Nähe von 740 cm<sup>-1</sup> (13.5 μ) eine einzige starke Bande zeigt, während das von **6a** dort drei Banden unterschiedlicher Intensität aufweist.

Die saure Verseifung des aus **2a** mittels NaBH<sub>4</sub> erhaltenen Acetaminoalkohols **5a** führte zu einem Gemisch von **4a** und **6a**. Die beiden Verseifungsmechanismen, nämlich die direkte Amid-Hydrolyse und die nach Acyl-Wanderung (unter Konfigurationsumkehr an C-1) erfolgende Ester-Hydrolyse, können hier offenbar nebeneinander ablaufen, weil infolge der größeren Starrheit des Indan- gegenüber dem Tetralin-Ringsystem die Bevorzugung des zweiten Mechanismus nicht so ausgeprägt ist.

Auch das Rohprodukt der NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des Hydrochlorids von **3a** enthält, wie das IR-Spektrum zeigt, beträchtliche Mengen an **6a**, wodurch sich der anfänglich gefundene sehr niedrige Schmelzpunkt erklärt. Zur Darstellung von reinem **4a** wurde daher die alkalische Verseifung von **5a** benutzt<sup>6)</sup>: Sie liefert ohne Konfigurationsumkehr ein sterisch einheitliches Produkt.

**4a** läßt sich besonders einfach durch Hydrierung von **1a** in wäßrig-äthanolischer Lösung oder Suspension darstellen (Tab. 1).

Diese Methode wurde bei Versuchen gefunden, die den Einfluß von Mineralsäure bei der Hydrierung von **1a** klären sollten.

Tabelle 1. Hydrierung von **1a** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Acidität

Versuch	Katalysator	Lösungsmittel	Sterisches Ergebnis
1	Pd-Schwarz	Essigsäure + konz. Schwefelsäure	<b>6a</b>
2	Pd/BaSO <sub>4</sub>	Essigsäure + konz. Schwefelsäure	<b>6a</b>
3	Pd-Schwarz	Wasser, Äthanol, 1 Mol HCl	<b>6a</b> + <b>4a</b>
4	Pd/BaSO <sub>4</sub>	Wasser, Äthanol, 2 Mol HCl	<b>6a</b> (+ <b>4a</b> )
5	Pd/BaSO <sub>4</sub>	Wasser + Äthanol	<b>4a</b>

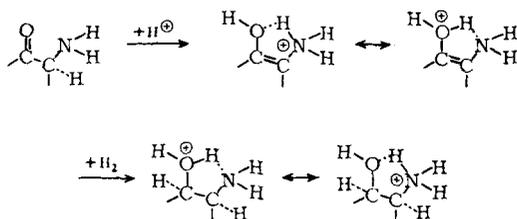
<sup>6)</sup> R. I. Thrift, J. chem. Soc. [London] 1967 (C), 288.

Gleichartige Ergebnisse wurden bei der Hydrierung von **3a** erzielt. Der Hydrierversuch in neutralem Medium (Nr. 5, Tab. 1) mußte dann allerdings in der Weise durchgeführt werden, daß die wäßrige Lösung des Salzes während der Hydrierung entsprechend der Geschwindigkeit der Wasserstoff-Aufnahme zu einer Suspension des Katalysators getropft wurde, die mit MgO versetzt war.

Analoge Ergebnisse wie beim unsubstituierten 2-Amino-indanol wurden beim 6-Methoxy-2-amino-indanol (**4b** und **6b**) erhalten. Schwierigkeiten bereitete dagegen die Darstellung der entsprechenden 5-Methoxy-Verbindung **6c**. Ähnlich wie beim 6-Methoxy-2-amino-tetralol und seinem Acetyl-Derivat **5g** tritt in schon relativ schwach saurem Medium außerordentlich leicht Hydramin-Spaltung zu 5-Methoxy- $\beta$ -indanon ein. Dennoch konnte **6c** durch Hydrierung von **1c** in wäßrigem Äthanol unter Zusatz der äquiv. Menge Salzsäure erhalten werden, während **4c** durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von **3c** zugänglich war.

Wenn man die Bedingungen für die Bildung der *cis*- und *trans*-Formen der Aminoalkohole der Indan- und Tetralin-Reihe überblickt, kommt man zu dem Schluß, daß die *cis*-Formen um so leichter entstehen, je stärker basisch der Aminoalkohol ist, d. h. je größer der protonierte Anteil bei einem vorgegebenen pH-Wert ist.

Eine Möglichkeit zur Erklärung der vorwiegenden Bildung von *cis*-Aminoalkoholen durch Hydrierung der Aminoketone in saurer Lösung könnte die Ausbildung der Enol-Form des zu hydrierenden Aminoketons infolge der Protonierung sein.



Das Gleichgewicht zwischen protonierter und nicht-protonierter Form der Aminoketone ist von deren Basizität abhängig, die sich bei Substitution im aromatischen Ring aus den Hammettschen Substituentenkonstanten abschätzen läßt. Besonders stark basizitätsfördernd wirkt bekanntlich die *para*-ständige Methoxylgruppe, wie sie in **3c** und **3g** (sowie in **3d** und **3h**) vorliegt. Diese Aminoketone ergeben dementsprechend schon in schwach saurer Lösung vorwiegend die *cis*-Form des Aminoalkohols, während bei geringer Basizität des Aminoketons ein größerer Säureüberschuß notwendig ist, um das gleiche sterische Ergebnis zu erhalten.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der Arbeit durch Sachhilfen.

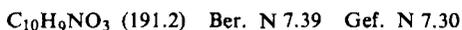
### Beschreibung der Versuche

*2-Isonitroso-indanon-(1)* (**1a**). — 0.11 Mol *Butylnitrit* (frisch dargestellt oder gereinigt) werden langsam zu einer gekühlten Lösung von 0.1 Mol *Indanon-(1)* in 250 ccm getrocknetem Äther unter Rühren und gleichzeitigem Einleiten von trockenem *HCl*-Gas getropft. **1a** fällt im Verlauf der Reaktion kristallin aus. Nach Filtration wird **1a** mit Äther säurefrei gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Äthanol. Ausbeute 85–87% d. Th.; Schmp. 209 bis 210° (Zers.).

**1b**, **1c** und **1d** werden analog dargestellt.

**1b**: Ausbeute 59% d. Th.; Schmp. 222° (Zers.).

**1c**: Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 214°.



**1d**: Ausbeute 85% d. Th.; Schmp. 231°.

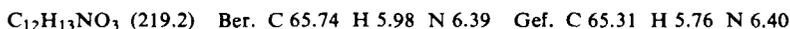


*2-Acetamino-indanon-(1)* (**2a**). — 5.0 g **1a** werden in je 30 ccm *Acetanhydrid* + Eisessig suspendiert und in ein Hydriergefäß gegeben, in dem 5.0 g *PdO/BaSO<sub>4</sub>* (5% Pd, nach Lit.<sup>7)</sup>) in 20 ccm Eisessig vorhydriert worden sind. Nach der Aufnahme von 2 Mol *Wasserstoff* wird der Katalysator abzentrifugiert und die Lösung i. Vak. eingedampft, wobei **2a** auskristallisiert. Ausbeute 86% d. Th.; Schmp. 164° (aus Wasser/Äthanol).

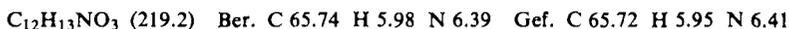


**2b**, **2c** und **2d** werden analog dargestellt.

**2b**: Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 156° (aus Äthanol).



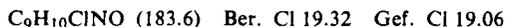
**2c**: Ausbeute 78% d. Th.; Schmp. 143–145° (aus Äthanol).



**2d**: Ausbeute 82% d. Th.; Schmp. 198° (aus Äthylacetat).



*2-Amino-indanon-(1)-hydrochlorid* (**3a**). — 0.01 Mol **2a** werden mit 1proz. *Salzsäure* (0.04 Mol) ca. 12 Stdn. auf 100–110° erhitzt. Aus der abgekühlten Lösung werden durch Ausschütteln mit Äther nicht-basische Substanzen entfernt. Nach Eindampfen der wäßrigen Phase wird der weiße Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 199–200°.

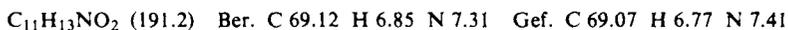


Die *Verseifung* von **2b** mit 1proz. *Salzsäure* erfolgt durch 15stdg. Kochen, während die *Verseifungen* von **2c** und **2d** in 3–5 Stdn. beendet sind.

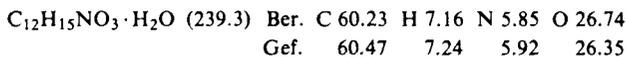
<sup>7)</sup> R. Kuhn und H. Schretzmann, *Angew. Chem.* **67**, 785 (1955).



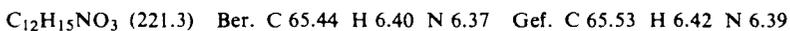
Raumtemperatur stehengelassen. Es scheiden sich schon nach kurzer Zeit Kristalle ab, die abgesaugt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert werden. Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 188–189°.



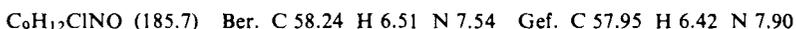
**5b:** Ausbeute 65% d. Th.; Schmp. 156° (aus Äthanol).



**5c:** 3.7 g **2c** werden in 40 ccm Methanol unter schwachem Erwärmen gelöst und nach dem Abkühlen langsam mit 0.8 g *NaBH<sub>4</sub>* in 4 ccm Wasser versetzt. Man läßt 3 Stdn. unter Eiskühlung stehen. Dann wird mit verd. Essigsäure angesäuert und i. Vak. eingengt, bis sich Kristalle abscheiden, die abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen werden. Die rohe Substanz wird nach dem Trocknen aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 72% d. Th.; Schmp. 176°.



*trans*-2-Amino-indanol-(1) (**4a**). — a) 8.05 g (0.05 Mol) **1a**, 40 ccm Wasser und 120 ccm Methanol werden mit 8.0 g *PdO/BaSO<sub>4</sub>* (5% Pd, nach Lit.<sup>7)</sup>), die in 40 ccm Methanol vorhydriert wurden, bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 3 Mol *Wasserstoff* wird der Katalysator abgetrennt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Die Base wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausbeute 73–75% d. Th.; Schmp. 207–208° (aus Äthanol).



b) 3.66 g (0.02 Mol) **3a** werden in 40 ccm Wasser gelöst und unter kräftigem Rühren zu einer vorhydrierten Suspension von 3.6 g *PdO/BaSO<sub>4</sub>* und 2 g *MgO* in 50 ccm Äthanol/Wasser (1 : 1) getropft. Die Zutropfgeschwindigkeit wird der Wasserstoff-Aufnahme angepaßt und soll eher langsamer erfolgen. Nach beendeter Hydrierung wird zentrifugiert und i. Vak. eingengt, wobei **4a** auskristallisiert; Schmp. 103° (aus Äthylacetat).

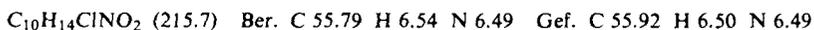
c) Durch 6stdg. Verseifung von **5a** mit der 5fach stöchiometrischen Menge *Natronlauge*; Ausbeute 78–80% d. Th.

**4b, 4c** und **4d** werden wie voranstehend nach *Methode a*) gewonnen.

**4b:** Ausbeute 72% d. Th.; Schmp. 108–109°.



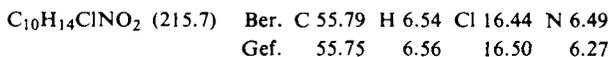
*Hydrochlorid:* Schmp. 226–228° (aus Äthanol).



**4c:** Ausbeute 70% d. Th.; Schmp. 142°.



*Hydrochlorid:* Schmp. 196°.



**4d**: Ausbeute 75% d. Th.; Schmp. 134°.

$C_{11}H_{15}NO_3$  (208.4) Ber. C 63.46 H 6.78 N 6.73 Gef. C 63.39 H 6.70 N 6.76

*Hydrochlorid*: Schmp. 205°.

$C_{11}H_{16}ClNO_3$  (245.7) Ber. Cl 14.43 Gef. Cl 14.42

*Komplex aus 6a und Triphenylbor*: 1) *Triphenylbor*. — Eine Lösung von 7 g *Natriumtetraphenylborat* in 40 ccm Wasser wird bei  $<20^\circ$  mit 50 ccm 7proz. *Schwefelsäure* versetzt. Nach 3 min. Rühren wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen. Man verwendet das jedesmal frisch zu bereitende Präparat in diesem feuchten Zustand.

2) Man mischt die äthanolische Lösung von **6a** mit einer frisch bereiteten äthanolischen Lösung von *Triphenylbor*. Nach etwa 4 Tagen kristallisiert der *Komplex* als nadelförmige Kristalle aus, deren Menge sich beim Stehenlassen im Kühlschrank vermehrt. (Mit **4a** erfolgt bei gleichartiger Behandlung *keine* Kristallabscheidung.)

[202/68]