

Menthofuran-Crotonaldehyd-Addukt (IX): 12stdg. Erhitzen von 15 g *Menthofuran* und 15 g *Crotonaldehyd* im Bombenrohr bei 150° lieferte ein gelbes, undurchsichtiges Reaktionsprodukt, das, über einer Widmer-Kolonnen destilliert, bei 152–156°/11 Torr als hellgelbes Öl von aromatischem Geruch überging. Nach Reinigung über die Hydrogensulfit-Anlagerungsverbindung siedete der Aldehyd bei 161°/11 Torr. *IX* wird an der Luft gelb und erstarrt harzartig.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.3) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.51 H 9.1

GÜNTHER DREFAHL und KURT PONSOLD

Aminoalkohole, I

cis- und *trans*-DL-1-Amino-2-hydroxy-tetralin und *cis-* und *trans*-DL-1-Amino-2-hydroxy-indan

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena
(Eingegangen am 19. Oktober 1957)

Mit Hilfe der Acylwanderung wird die Konfiguration der isomeren DL-1-Amino-2-hydroxy-tetraline und der isomeren DL-1-Amino-2-hydroxy-indane bestimmt und zugleich die Anwendungsmöglichkeit dieser Methode bei verzerrten Ringen untersucht.

Zur Festlegung des stereochemischen Verhaltens partiell hydrierter polycyclischer Aminoalkohole wurden die isomeren DL-1-Amino-2-hydroxy-tetraline und die isomeren DL-1-Amino-2-hydroxy-indane dargestellt. Durch experimentelle Befunde, Messungen und Berechnungen¹⁾, insbesondere durch Vektoranalyse zur Festlegung der geometrischen Anordnung von Substituenten des Cyclohexens ergeben sich für das Tetralin Veränderungen der Stellung von Substituenten in der 1- und 2-Stellung zueinander gegenüber dem Cyclohexan. Die Ursache hierfür ist die mit dem aromatischen Kern koplanare Anordnung der nachbarständigen Kohlenstoffatome 1 und 4, die insbesondere für die Substituenten dieser Stellungen stärkere Abweichungen der Bindungswinkel zum Achsendiagramm des Moleküls bedingen. Derartige Substituenten werden als „quasi“-achslial bzw. -äquatorial bezeichnet. Unter der Annahme der energetisch allerdings nur gering begünstigten Konstellation des partiell hydrierten Ringes als Halbsesselform ergibt sich für die 2,3-disubstituierten Verbindungen ein den entsprechenden Cyclohexanderivaten ähnliches Verhalten, während bei den 1,2-disubstituierten Verbindungen mit graduellen Abweichungen im Reaktionsverhalten gerechnet werden muß.

¹⁾ E. J. COREY und R. A. SNEEN, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2505 [1955]; C. W. BECKETT, N. K. FREEMAN und K. S. PITZER, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 4227 [1948]; D. H. R. BARTON, R. C. COOKSON, W. KLYNE und C. W. SHOPPEE, *Chem. and Ind.* **1954**, 21; R. A. RAPHAEL und J. B. STENLAKE, ebenda **1951**, 1286.

J. KISS und J. KOBOR²⁾ untersuchten die isomeren DL-2-Amino-3-hydroxy-tetraline und stellten „normales“ Verhalten der Verbindungen bei der Oxazolinbildung, Umlagerung und der Acylwanderung fest. Für die 1,2-Aminoalkohole des Tetralins und Indans blieb zu untersuchen, ob die erwähnten Methoden trotz der Deformation zur Festlegung der Konstitution verwandt werden dürfen.

Durch Umsetzen von 1-Hydroxy-2-brom-tetralin mit Ammoniak erhielt J. VON BRAUN³⁾ einen Aminoalkohol, für den er zunächst die Struktur eines 1-Hydroxy-2-amino-tetralins annahm, später aber als DL-1-Amino-2-hydroxy-tetralin⁴⁾ erkannte. Der Syntheseweg über ein als Zwischenprodukt anzunehmendes Epoxyd macht für diese Verbindung die *trans*-Konfiguration wahrscheinlich. Zur Festlegung wird das DL-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralin mit Thionylchlorid bei 25–30° in ein ätherunlösliches Oxazolin-hydrochlorid übergeführt und aus diesem mit verdünnter Natronlauge das Oxazolin freigemacht. Bei höheren Temperaturen erhält man mit Thionylchlorid ein DL-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-chlor-tetralin. Das Oxazolin wird mit verdünnter Salzsäure zum DL-1-Amino-2-*p*-nitrobenzoyloxy-tetralin-hydrochlorid aufgespalten, das mit Natronlauge unter O → N-Acylwanderung ein DL-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralin vom Schmp. 193° gibt, das mit dem Ausgangsprodukt nicht identisch ist. Da die Oxazolin-Hydrolyse und die O → N-Acylwanderung unter diesen Bedingungen ohne Konfigurationswechsel ablaufen, muß bei der Oxazolinbildung Inversion eingetreten sein, wie es für die *trans*-Form auch zu erwarten war.

Zur Überprüfung wurden die isomeren DL-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetraline mit der 100- bis 150fachen Menge 5*n* HCl enthaltendem absol. Äthanol 44 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Während die *trans*-Form unverändert zurückgewonnen wird, erfolgt bei der *cis*-Form die Acylwanderung zum DL-*cis*-1-Amino-2-*p*-nitrobenzoyloxy-tetralin-hydrochlorid mit 73-proz. Ausbeute. Bei 100° im Einschlußrohr und einer Stunde Reaktionszeit lagert sich die *cis*-Verbindung zu 98 % um, während bei der *trans*-Verbindung die Acylwanderung nur zu 44 % erzwungen wird. Beide Aminoester-hydrochloride liefern mit Alkalien die Ausgangsverbindungen zurück. Bei einem Vergleich der Acylwanderung des DL-*cis*-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralins mit dem DL-*cis*-2-*p*-Nitrobenzoylamino-3-hydroxy-tetralin⁴⁾ bei Zimmertemperatur zeigt sich, daß das 1,2-Disubstitutionsprodukt die doppelte Ausbeute an Aminoester-hydrochlorid liefert. Dieser Befund stimmt überein mit der Annahme einer stärkeren „eclipsed“ Konstellation der *cis*-Substituenten am 1,2-disubstituierten Tetralin.

Beim DL-1-Amino-2-hydroxy-indan waren keine Abweichungen der Reaktionen gegenüber den Verbindungen des Cyclopentans zu erwarten. Die Angliederung des Cyclopentanringes an das Benzol führt bei dem schon an sich planaren System lediglich zu einer Abstandsverkürzung zwischen zwei Kohlenstoffatomen und somit zu einer Winkelverkleinerung des Kohlenstoffskeletts. Die dadurch auftretenden

²⁾ Acta chim. Acad. Sci. hung. 5, 365 [1955].

³⁾ J. v. BRAUN, O. BRAUNSDORF und G. KIRSCHBAUM, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 3656 [1922].

⁴⁾ J. v. BRAUN und K. WEISSBACH, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 3052 [1930].

Abstandsveränderungen zweier benachbarter Substituenten sind geringfügig. Die relative Stellung zueinander bleibt unbeeinflusst.

A. SPILKER⁵⁾ erhielt aus DL-1-Hydroxy-2-brom-indan mit Ammoniak einen Aminoalkohol, den er als DL-1-Hydroxy-2-amino-indan beschrieb; nach J. VON BRAUN⁴⁾ handelte es sich jedoch um DL-1-Amino-2-hydroxy-indan. Da die Synthese über das Epoxyd läuft, war auch hier die *trans*-Konfiguration wahrscheinlich.

Zur Festlegung der Konfiguration wird DL-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-indan vom Schmp. 231–232° mit Thionylchlorid bei 25–30° in ein Oxazolin-hydrochlorid übergeführt, das mit verdünnter Salzsäure zu einem DL-1-Amino-2-*p*-nitrobenzoyloxy-indan-hydrochlorid aufgespalten wird. Diese Verbindung gibt mit verdünnter Natronlauge unter Acylwanderung ein DL-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-indan vom Schmp. 211°, das mit dem Ausgangsprodukt nicht identisch ist. Hieraus folgt für die Ausgangsverbindung die erwartete *trans*-Konfiguration.

Zur Sicherung des Befundes werden die diastereomeren Nitrobenzoylamide in der 200fachen Menge 5 *n* HCl enthaltendem absol. Dioxan gelöst und 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das DL-*trans*-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-indan wird unverändert zurückerhalten, während die *cis*-Verbindung zu 95 % DL-*cis*-1-Amino-2-*p*-nitrobenzoyloxy-indan-hydrochlorid bildet. Erhitzt man die Lösung der *trans*-Verbindung in absol. Dioxan mit Salzsäure 1 Stde. im Bombenrohr auf 100°, so erfolgt mit 40-proz. Ausbeute Acylwanderung, aber unter *Inversion* zur *cis*-Verbindung, die mit verdünnten Alkalien nicht die Ausgangsverbindung zurückliefert.

Beide Untersuchungsreihen zeigen die prinzipielle Verwendbarkeit der üblichen Untersuchungsmethoden zur Festlegung der Konfiguration von Aminoalkoholen bei 1,2-disubstituierten Tetralin- und Indansystemen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

DL-cis-2-p-Nitrophenyl-[tetralino-1'.2':4.5-oxazolin]: 6.3 g DL-*trans*-1-*p*-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralin wurden in kleinen Portionen in 20 g Thionylchlorid eingetragen und die klare Lösung 3 Stdn. auf 25–30° erwärmt. Das gebildete Hydrochlorid wurde mit absol. Äther ausgefällt, gut ausgewaschen und aus Alkohol/Äther umgefällt. Farblose Nadeln, Schmp. 194° (Zers.); Ausb. 80 % d. Th.

$C_{17}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$ (330.8) Ber. C 61.72 H 4.57 N 8.47 Gef. C 61.72 H 4.67 N 8.65

3.3 g des Oxazolin-hydrochlorids wurden in Wasser suspendiert und mit überschüss. 5-proz. Natronlauge versetzt. Der farblose Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die getrocknete Lösung eingedampft und das zurückbleibende Oxazolin aus Essigester umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 129°, Ausb. 85 % d. Th.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$ (249.3) Ber. C 69.38 H 4.79 N 9.52 Gef. C 69.68 H 4.96 N 9.74

DL-cis-1-Amino-2-p-nitrobenzoyloxy-tetralin-hydrochlorid: 5.9 g feingepulvertes Oxazolin-hydrochlorid vom Schmp. 194° wurde in 30 ccm 5-proz. Salzsäure zum Sieden erhitzt und das aus der klaren Lösung sofort auskristallisierende Produkt aus Alkohol/Äther umgefällt. Farblose Nadeln vom Schmp. 194–195° (Zers.); Ausb. 71 % d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_4 \cdot HCl$ (349.8) Ber. N 8.03 Gef. N 8.09

⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 1538 [1893].

DL-cis-1-p-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralin: Die wäßr. Lösung von 3.5 g *DL-cis-1-Amino-2-p-nitrobenzoyloxy-tetralin-hydrochlorid* wurde mit überschüss. Natronlauge versetzt, der ausgefallene voluminöse Niederschlag scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Propanol-(2) umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 193°. Ausb. 83 % d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_4$ (312.3) Ber. C 65.37 H 5.16 N 8.97 Gef. C 65.16 H 5.16 N 9.07

DL-cis-1-Amino-2-hydroxy-tetralin: 3 g *DL-cis-2-p-Nitrophenyl-[tetralino-1'.2':4.5-oxazolin]* wurden in 40 ccm 20-proz. Salzsäure mit einigen ccm Essigsäure 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei das gebildete Esterhydrochlorid allmählich in Lösung ging und *p*-Nitrobenzoesäure auskristallisierte. Es wurde dann mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und die Base in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wurde mit Natronlauge durchgeschüttelt, getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 107°, Ausb. 74 % d. Th.

$C_{10}H_{13}NO$ (163.2) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.54 H 7.96 N 8.50

Durch Einleiten von Salzsäure in die Ätherlösung erhält man das *Hydrochlorid* als farblose Kristalle vom Schmp. 215° (Zers.).

$C_{10}H_{13}NO \cdot HCl$ (199.7) Ber. N 7.01 Gef. N 7.00

N-Acetylderivat: Die Lösung von 0.5 g *DL-cis-1-Amino-2-hydroxy-tetralin* in 8 ccm heißem Essigester wurde mit 0.3 g *Acetanhydrid* versetzt. Nach kurzem Aufsieden fielen bald große, farblose Kristalle vom Schmp. 166–167° aus. Ausb. 70 % d. Th.

$C_{12}H_{15}NO_2$ (205.3) Ber. C 70.23 H 7.37 N 6.82 Gef. C 69.96 H 7.27 N 6.85

1-p-Nitrobenzoylamino-2-chlor-tetralin: 3 g *DL-trans-1-p-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralin* wurden in 10 ccm *Thionylchlorid* 90 Min. auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde viel absol. Äther zugegeben und das ausgefallene Oxazolin-hydrochlorid abfiltriert. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 192°. Ausb. 66 % d. Th.

$C_{17}H_{14}N_2O_3 \cdot HCl$ (330.8) Ber. C 61.72 H 4.57 Cl 10.72 N 8.47
Gef. C 61.88 H 4.46 Cl 11.23 N 8.43

DL-trans-1-p-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-indan: Eine wäßr. Lösung von 5.8 g *DL-trans-1-Amino-2-hydroxy-indan* wurde nach M. T. LEFFLER und R. ADAMS⁶⁾ mit 7.4 g *p-Nitrobenzoylchlorid* acyliert. Das ausgefallene *p*-Nitrobenzamid wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und aus Butylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 231–232°; Ausb. 81 % d. Th.

$C_{16}H_{14}N_2O_4$ (298.3) Ber. C 64.42 H 4.74 N 9.39 Gef. C 64.65 H 4.81 N 9.40

DL-cis-2-p-Nitrophenyl-[indano-1'.2':4.5-oxazolin]: 8.4 g *DL-trans-1-p-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-indan* wurden, wie beim Tetralinderivat beschrieben, mit 26 g *Thionylchlorid* in das Oxazolin-hydrochlorid übergeführt und mit absol. Äther gut ausgewaschen. Schmp. 171°, erstarrt wieder und schmilzt dann bei 197–198°. Ausb. 81 % d. Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$ (316.7) Ber. C 60.69 H 4.14 N 8.85 Gef. C 60.56 H 4.27 N 8.77

Aus 3.2 g des Oxazolin-hydrochlorids wurde mit überschüss. 5-proz. Natronlauge das Oxazolin frei gemacht und aus Essigester umkristallisiert. Feine weiße Nadeln vom Schmp. 205°; Ausb. 87 % d. Th.

$C_{16}H_{12}N_2O_3$ (280.3) Ber. C 68.56 H 4.31 N 9.99 Gef. C 68.73 H 4.34 N 9.99

DL-cis-1-Amino-2-p-nitrobenzoyloxy-indan-hydrochlorid: 2.8 g fein gepulvertes *DL-cis-2-p-Nitrophenyl-[indano-1'.2':4.5-oxazolin]* wurden in 300 ccm 5-proz. Salzsäure zum Sieden

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 59, 2255 [1937].

erhitzt, das aus der klaren Lösung sofort auskristallisierte Produkt abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Eine Probe gab, aus Alkohol/Äther umgefällt, feine weiße Nadeln vom Schmp. 219° (Zers.); Ausb. 81 % d. Th.

$C_{16}H_{14}N_2O_4 \cdot HCl$ (334.7) Ber. C 57.41 H 4.52 N 8.37 Gef. C 57.15 H 4.54 N 8.58

DL-cis-1-p-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-indan: 3.43 g *DL-cis-1-Amino-2-p-nitrobenzoyloxy-indan-hydrochlorid* wurden mit überschüss. Natronlauge, wie beim Tetralinderivat beschrieben, in das Nitrobenzamid umgelagert und aus Propanol-(2) umkristallisiert. Schmp. 211°, Ausb. 85 % d. Th.

$C_{16}H_{14}N_2O_4$ (298.3) Ber. C 64.42 H 4.73 N 9.39 Gef. C 64.36 H 4.72 N 9.30

DL-cis-1-Amino-2-hydroxy-indan: 14 g *DL-cis-2-p-Nitrophenyl-[indano-1'.2':4.5-oxazolin]* wurden in 160 ccm 15-proz. Salzsäure und 30 ccm Essigsäure 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das entstandene *DL-1-Amino-2-p-nitrobenzoyloxy-indan-hydrochlorid* löste sich allmählich, und *p*-Nitrobenzoesäure kristallisierte aus. Es wurde heiß abfiltriert, das Filtrat alkalisch gemacht, der auskristallisierte Aminoalkohol abfiltriert und mit verd. Natronlauge und wenig Wasser gewaschen. Aus Benzol erhält man feine, weiße Nadeln vom Schmp. 131°. Durch Extrahieren des alkalischen Filtrats mit Äther wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels eine zweite Fraktion des Aminoalkohols gewonnen. Ausb. 66 % d. Th.

$C_9H_{11}NO$ (149.2) Ber. C 72.44 H 7.43 N 9.39 Gef. C 72.40 H 7.35 N 9.37

Durch Einleiten von Salzsäure in die Essigesterlösung erhält man das *Hydrochlorid* als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 197° (Zers.).

$C_9H_{11}NO \cdot HCl$ (185.6) Ber. N 7.54 Gef. N 7.51

DL-cis-1-Acetamino-2-hydroxy-indan: Aus einem Gemisch von 0.6 g *DL-cis-1-Amino-2-hydroxy-indan* in 7 ccm heißem Essigester mit 0.4 g *Acetanhydrid* kristallisierten nach kurzer Zeit farblose Blättchen vom Schmp. 157° aus. Ausb. 85 % d. Th.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.2) Ber. C 69.10 H 6.85 N 7.32 Gef. C 69.31 H 6.84 N 7.43

DL-trans-1-Acetamino-2-hydroxy-indan: Wie oben aus 0.6 g *DL-trans-1-Amino-2-hydroxy-indan* in 10 ccm heißem Essigester und 0.4 g *Acetanhydrid*. Farblose Blättchen vom Schmp. 207°. Ausb. 67 % d. Th.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.2) Ber. C 69.10 H 6.85 N 7.32 Gef. C 69.10 H 6.96 N 7.29

Allgemeine Methode für die N → O-Acylwanderungsversuche

Die diastereomeren *p*-Nitrobenzoylamino-alkohole des Tetralins und Indans wurden in der 100–200fachen Menge absol., 5 Mol HCl enthaltendem Dioxan bzw. Äthanol gelöst und bei Zimmertemperatur oder bei 100° im Bombenrohr reagieren gelassen. Das Lösungsmittel wurde dann i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser zerrieben und so lange mit kaltem Wasser extrahiert, wie noch Esterhydrochlorid in Lösung ging. Die vereinigten wäßrigen Filtrate wurden i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand aus Alkohol/Äther umkristallisiert.

DL-trans-1-Amino-2-p-nitrobenzoyloxy-tetralin-hydrochlorid: 1 g *DL-trans-1-p-Nitrobenzoylamino-2-hydroxy-tetralin* wurde 1 Stde. in 100 ccm 5 Mol HCl enthaltendem absol. Alkohol auf 100° erhitzt und nach der oben angegebenen Methode aufgearbeitet. Aus Alkohol/Äther erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 244° (Zers.). Ausb. 44 % d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_4 \cdot HCl$ (349.8) Ber. N 8.01 Gef. N 7.83