

Die zentrifugierte Lösung wird mit Essigester versetzt, der krist. Niederschlag mit Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 145 bis 147°.

$C_{16}H_{12}N_2O_7$ (344.3) Ber. C 55.81 H 3.48 N 8.13 OCH_3 9.01
Gef. 55.93 3.51 8.24 8.93

p-Propio-guajacon: Zur Hydrierung von *Guajacyl-vinyl-ke-ton* diente $Pd/BaSO_4$ in Essigester und zur Reinigung Chloroform/Essigester (95 : 5) auf *Silicagel*. Nadeln vom Schmp. 62–63° (aus Äther/Petroläther) in Übereinstimmung mit Lit.¹⁾ (Mischprobe).

Anlagerung von Wasser: Die Lösung von 840 mg *Guajacyl-vinyl-ke-ton* in 20 ccm 5-proz. *Natronlauge* wird nach 16 Stdn. angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Durch Chromatographie über *Kieselgel* mit Essigester/Chloroform (80 : 20) werden 360 mg *1-Guajacyl-propa-nol-(3)-on-(1)* (I; $R_F = 0.47$) vom ungesättigten Keton abgetrennt und aus Chloroform umkristallisiert; Schmp. 108–109 (Mischprobe).

$C_{10}H_{12}O_4$ (196.2) Ber. OCH_3 15.81 Gef. OCH_3 15.72

Anlagerung von Alkoholen: Die Lösung von 50 mg *Guajacyl-vinyl-ke-ton* in 10 ccm *Methanol* oder *Äthanol* wird mit 90 mg *NaOH* versetzt und 2 Stdn. unter dem Siedepunkt gehalten. Nach dem Ansäuern ist das ungesättigte Keton vollständig in die *3-Alkyläther*²⁾ verwandelt.

[175/64]

ZUR STEREOSPEZIFISCHEN SYNTHESE VON *cis*- UND *trans*-AMINOTETRALOLEN

VON TANKÄ CHIEMPRASERT*, HANS-JOACHIM RIMEK und FELIX ZYMALKOWSKI

Herrn Prof. R. Tschesche mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

Eingegangen am 22. September 1964

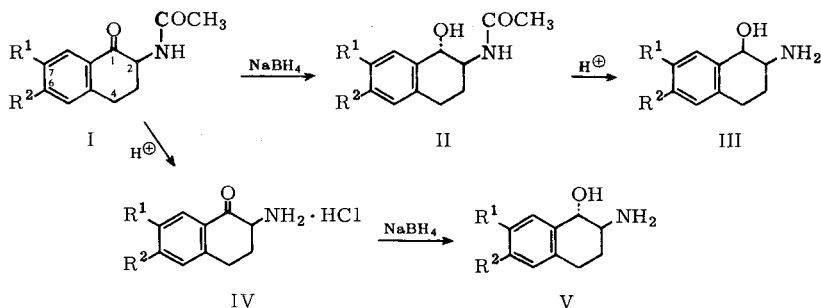
Durch acylierende Hydrierung aus Hydroximinotetralonen dargestellte 7-Alkoxy-2-acetamino-tetralone-(1) (Ib, c) geben bei Reduktion mit $NaBH_4$ und nachfolgender Entacetylierung die zugehörigen *cis*-2-Amino-tetralole (IIIb, c), bei saurer Hydrolyse und anschließender Reduzierung ($NaBH_4$, Pd/H_2) die entsprechenden *trans*-Verbindungen (Vb, c). Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert. 6-Methoxy-2-acetamino-tetralon-(1) (Ie) liefert nur das *trans*-Amino-tetralol Ve, da die Behandlung von Iie mit Säuren nicht IIIe, sondern unter Hydramin-Spaltung 6-Methoxy-tetralon-(2) ergibt. Aus 6,7-Dimethoxy-2-amino-tetralon-(1) (IVf) entsteht bei der katalytischen Hydrierung das *cis*-Tetralol IIIf, mit $NaBH_4$ das *trans*-Isomere Vf. Hydrogenolyse der 7-Benzoxo-Derivate IIIc bzw. Vc führt zum *cis*- bzw. *trans*-7-Hydroxy-2-amino-tetralol-(1).

Wie kürzlich berichtet wurde¹⁾, bildet sich bei der Reduktion von 2-Acetamino-tetralon-(1) (Ia) mit Natriumborhydrid und anschließender Verseifung der Säure-

*) T. CHIEMPRASERT, Teil der Dissertation, Univ. Hamburg 1964.

1) F. ZYMALKOWSKI und H.-J. RIMEK, Arch. Pharmaz. **294**, 581 (1961).

amidgruppe *cis*-2-Amino-tetralol-(1) (IIIa), bei Umkehrung der beiden Reaktionsschritte das *trans*-Isomere Va. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob es sich bei dem stereospezifischen Reaktionsablauf um einen Spezialfall handelt oder um ein Prinzip, das allgemein zur selektiven Synthese von *cis*- oder *trans*-Aminocyclanolen herangezogen werden kann. Es wurde nun gefunden, daß in 7-Stellung alkoxylierte Acetaminotetralone (I), die man vorteilhaft durch acylierende Hydrierung der entsprechenden Hydroximinotetralone gewinnt, genauso stereospezifisch in *cis*- und *trans*-Aminotetralole (III bzw. V) verwandelt werden wie die im Benzolkern unsubstituierte Verbindung:

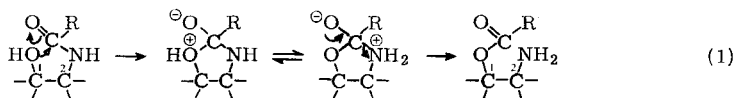


a: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$; b: $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; c: $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; d: $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
e: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$; f: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$

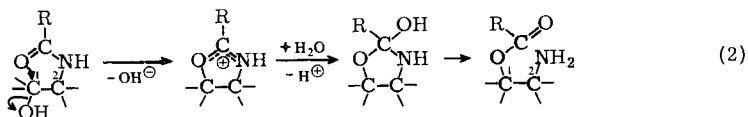
Durch *Hydrogenolyse* der so erhaltenen *cis*- und *trans*-7-Benzoxo-2-amino-tetralole-(1) gelang es, die pharmakologisch interessanten 7-Hydroxy-2-amino-tetralole-(1) in die Hand zu bekommen. Die hier beobachtete geringere Stabilität der *trans*- gegenüber der *cis*-Base ließ sich auch bei allen anderen Aminoalkoholen dieser Reihe feststellen.

Bei der Reduktion der Carbonylgruppe mit Natriumborhydrid entsteht in beiden Fällen (I bzw. IV) die *trans*-Konfiguration, ebenso bei der Hydrierung mit Palladium in wäßrig-alkoholischer Salzsäure. Entscheidend für die Zugänglichkeit der *cis*-Aminotetralole ist die *Inversion am C-1* bei der sauren Verseifung ihrer *N*-Acyl-Derivate (II \rightarrow III).

Die *saure Hydrolyse* *N*-acylierter 1,2-Aminoalkohole verläuft bemerkenswert leicht, wenn die beiden funktionellen Gruppen und die C-Atome, die sie verbinden, in eine Ebene zu liegen kommen können. Über eine fünfgliedrige cyclische Zwischenstufe wandert in diesem Fall der Acylrest zum Sauerstoff, so daß im Endeffekt kein Amid, sondern ein Ester verseift wird (Reaktion 1):

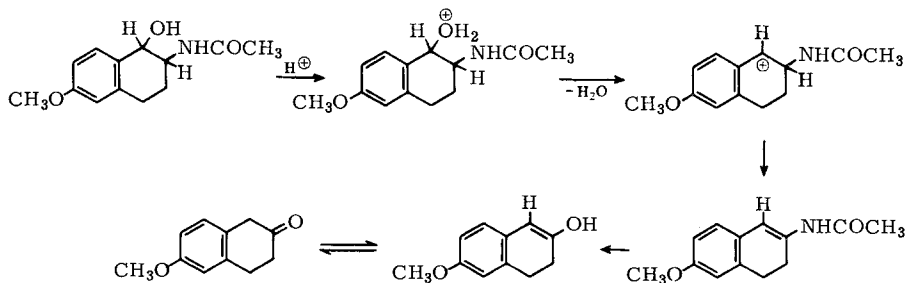


Bei den *trans*-Acetaminotetralolen ist dieser Mechanismus aus sterischen Gründen nicht möglich. In solchen Fällen kann sich unter Eliminierung der OH-Gruppe durch Vermittlung des Acylsauerstoffs ein Brückenkation ausbilden²⁾, das nach Wasseranlagerung und Ringöffnung ebenfalls das Produkt einer Acylwanderung ergibt, jedoch unter Konfigurationsumkehr am C-1 (Reaktion 2):



Da sogar Acylierungsprodukte offenkettiger Aminoalkohole (Ephedrin-Typ) trotz ihrer Befähigung, die für die Reaktion (1) notwendige Konstellation einzunehmen, manchmal bevorzugt nach (2) reagieren (Umwandlung der *erythro*- in die *threo*-Form), ist einzusehen, daß die *trans*-Acylaminocyclanole ausschließlich auf dem Weg (2) stereospezifisch zu *cis*-Aminocyclanolen verseift werden.

Aus 6-Methoxy-2-acetamino-tetralon-(1) ließ sich bisher stets *nur die trans-Form* des 6-Methoxy-2-amino-tetralols-(1) erhalten. Bei allen Versuchen, *trans*-6-Methoxy-2-acetamino-tetralol-(1) zum *cis*-Aminoalkohol zu verseifen, wurde, selbst unter schonendsten Bedingungen, der gesamte Stickstoff als Ammoniumchlorid eliminiert; die N-freie Restverbindung erwies sich als 6-Methoxy-tetralon-(2). Die zur Bildung dieses Ketons führende Reaktion ist eine Hydramin-Spaltung 2. Art:



Die besonders niedrige HAMMETT-Konstante der *p*-ständigen Methoxygruppe erleichtert die Anlagerung eines Protons an die Hydroxylfunktion so stark, daß die Spaltung schon unter ungewöhnlich milden Bedingungen erfolgt. Analog verliefen bisher auch Versuche zur Verseifung von 6.7-Dimethoxy-2-acetamino-tetralol-(1). Obgleich der positive HAMMETT-Wert der *m*-ständigen Methoxygruppe stabilisierend wirken sollte, wurde statt des erwarteten *cis*-Aminoalkohols stets ein Gemisch aus 6.7-Dimethoxy-tetralon-(2) und Ammoniumchlorid erhalten.

²⁾ D. J. CRAM, in M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1956, S. 249, und zwar S. 290 ff.; dort weitere Literatur.

Eine weitere Beobachtung, die mit unseren sonstigen Befunden nicht harmoniert, machten wir bei der *Reduktion von 6.7-Dimethoxy-2-amino-tetralon-(1)*. Hier ergaben die Anwendung von Natriumborhydrid und die katalytische Hydrierung zwei verschiedene Aminoalkohole, von denen der auf katalytischem Wege erhaltene die größere Basizität besitzt. Da bei den von uns bisher untersuchten Aminotetralolen die *cis*-Verbindungen stets basischer waren als die *trans*-Isomeren, halten wir das Produkt der katalytischen Hydrierung für *cis*-6.7-Dimethoxy-2-amino-tetralol-(1).

Diese Zuordnung stimmt mit Vorstellungen von EVERETT und HYNE³⁾ überein, die für die konjugierten Säuren von 1.2-Aminoalkoholen *e*-Konstellation annehmen. Dasjenige Isomere, das diese Konstellation mit dem geringsten Energieaufwand erreichen kann, ist die stärkere Base, bei 1.2-Aminocyclanolen also die *cis*-Verbindung.

Wir sind der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für Sachbeihilfen, der Firma DEGUSSA für die Überlassung wertvoller Hydrierungskontakte zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Hydroximino-7-methoxy-tetralon-(1). — Die kalte Mischung von 7.26 g *7-Methoxy-tetralon-(1)*, 4.2 g *Butylnitrit* (direkt vor Gebrauch durch Schütteln mit 25 g NaCl und 2 g NaHCO₃ in 100 ccm Wasser entsäuert und über Na₂SO₄ kurz getrocknet) und 40 ccm absol. Äther wird in Anteilen zu der ebenfalls abgekühlten Lösung von 1.6 g *Kalium* in 11 ccm absol. Äther + 60 ccm absol. Äther gegeben. Man läßt 12 Std. im Kühlschrank stehen, saugt das ausgeschiedene violettbraune Kaliumsalz des Isonitrosoketons ab, wäscht dieses mit absol. Äther nach und löst es in Wasser. Diese Lösung läßt man tropfenweise unter Rühren in gekühlte verd. Essigsäure einfließen. Es scheiden sich helle Flocken ab, die mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert werden. Ausbeute 45–50% d. Th. hellgelbe Nadeln vom Schmp. 164° (Zers.).

Acetylderivat: Man behandelt das rohe *Isonitrosoketon* unter leichtem Erwärmen mit *Acetanhydrid*, bis es in Lösung gegangen ist. Das Acetoximinoketon kristallisiert beim Abkühlen aus und wird nach Waschen mit Äther aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 83% d. Th.; Schmp. 129–130° (Zers.). Es kann für die acetylierende Hydrierung mit dem gleichen Erfolg eingesetzt werden.

Analoge Darstellungen: *2-Hydroximino-6-methoxy-tetralon-(1)*, Schmp. 184° (Zers.); *Acetylderivat*, Schmp. 124° (Zers.). — *2-Hydroximino-6.7-dimethoxy-tetralon-(1)*, Schmp. 191–192° (Zers.); *Acetylderivat* Schmp. 170–171°. — *2-Hydroximino-7-benzyloxy-tetralon-(1)*, Schmp. 166–168° (Zers.); *Acetylderivat* Schmp. 128–130° (Zers.). Wegen der Schwerlöslichkeit der Ausgangsketone muß in den beiden letzten Fällen die Äthermenge stark erhöht werden. Durch Zusatz von Furanidin wird die Löslichkeit etwas verbessert.

2-Acetamino-7-methoxy-tetralon-(1) (Ib). — 2.8 g voranstehendes *2-Hydroximino-7-methoxy-tetralon-(1)* (oder die äquiv. Menge seines *Acetylderivats*) werden in einem Gemisch aus 20 ccm Eisessig und 20 ccm *Acetanhydrid* mit 0.5 g PdO/BaSO₄ (nach KUHN und HAAS⁴⁾;

³⁾ D. H. EVERETT und J. B. HYNE, J. chem. Soc. [London] 1958, 1636.

⁴⁾ R. KUHN und H. J. HAAS, Angew. Chem. 67, 785 (1955).

in 10 ccm Eisessig vorhydriert) hydriert. Nach rascher Aufnahme von 2 Moläquiv. *Wasserstoff* wird der Katalysator abzentrifugiert, die Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Wasser unter Zusatz von Äthanol umkristallisiert. Ausbeute bis 85% d. Th. weiße Nadeln vom Schmp. 133°.

2-Acetamino-7-benzoxo-tetralon-(1) (Ic). — 26.5 g *Acetoximino-7-benzoxo-tetralon-(1)* werden in je 210 ccm Eisessig + Acetanhydrid suspendiert und mit *Raney-Nickel* (zuvor mit Eisessig gewaschen) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach der Aufnahme von 2 Moläquiv. *Wasserstoff* wird der Katalysator abzentrifugiert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Zu dem grünen, sirupösen Rückstand gießt man Wasser. Das auskristallisierte Acetaminoketon wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 18.9 g (75%) weiße Nadeln vom Schmp. 166.5°.

$C_{19}H_{19}NO_3$ (309.4) Ber. C 73.76 H 6.19 N 4.53 Gef. C 73.06 H 6.21 N 4.81

2-Acetamino-6-methoxy-tetralon-(1) (Ie). — Darstellung aus *2-Hydroximino-6-methoxy-tetralon-(1)* analog Ib. Ausbeute 82–85% d. Th.; Schmp. 142–145° (aus Wasser/Methanol).

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.38 N 6.00 Gef. C 67.01 H 6.19 N 6.23

2-Acetamino-6.7-dimethoxy-tetralon-(1) (If). — Es wird aus 16 g *2-Hydroximino-6.7-dimethoxy-tetralon-(1)* in je 100 ccm Eisessig + Acetanhydrid mit 8 g *PdO/BaSO₄* analog Ib erhalten. Ausbeute 12.4 g (67%); Schmp. 167° (aus Essigester). — Ausgehend vom *Acetyl-derivat* des Isonitrosoketons erhält man If in einer Ausbeute von 78% d. Th.

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263.3) Ber. C 63.85 H 6.51 N 5.32 Gef. C 63.70 H 6.56 N 5.10

2-Acetamino-7-methoxy-tetralol-(1) (IIb). — 21.5 g Ib werden in 150 ccm Methanol nach und nach mit 4.36 g *NaBH₄* in 30 ccm Wasser unter Kühlung versetzt. Man läßt 12 Stdn. im Kühlschrank stehen, saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit wenig Wasser und trocknet. Umkristallisiert wird aus Furanidin. Man erhält so 15 g IIb; aus der Mutterlauge werden durch Neutralisieren mit verd. Essigsäure, Eindampfen und Digerieren mit Furanidin weitere 3.8 g gewonnen. Gesamtausbeute 18.8 g (87%); Schmp. 156°.

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. N 5.95 Gef. N 6.01

2-Acetamino-7-benzoxo-tetralol-(1) (IIc). — Es wird aus 3.6 g Ic in 150 ccm Äthanol mit 0.6 g *NaBH₄* analog IIb (s. unten) erhalten. Weiße Nadeln (aus verd. Äthanol), Schmp. 151–154°. Ausbeute 66% d. Th.

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311.4) Ber. C 73.32 H 6.79 N 4.49 Gef. C 73.37 H 6.63 N 4.27

2-Acetamino-6-methoxy-tetralol-(1) (IIe). — Darstellung aus Ie analog IIb. Ausbeute 72% d. Th.; Schmp. 158–160°.

$C_{13}H_{17}NO_3$ (235.3) Ber. C 66.35 H 7.19 N 5.95 Gef. C 66.40 H 7.10 N 6.19

2-Acetamino-6.7-dimethoxy-tetralol-(1) (IIff). — 2.0 g If werden in 40 ccm Methanol mit einer Lösung von 0.29 g *NaBH₄* in 5 ccm Wasser unter Kühlung versetzt. Nach 3 Stdn. wird mit 2*n* Essigsäure angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 1.65 g (82%); Schmp. 215°.

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265.3) Ber. C 63.48 H 7.22 N 5.28 Gef. C 63.76 H 7.29 N 4.97

cis-2-Amino-7-methoxy-tetralol-(1) (IIIb). — 15 g *Ib* werden mit 670 g 1-proz. Salzsäure 16 Stdn. bei 100° gehalten. Die abgekühlte Lösung wird 2mal mit Äther extrahiert und anschließend i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Das *Hydrochlorid* von *IIIb* schmilzt bei 238—239°.

$C_{11}H_{16}ClNO_2$ (229.7) Ber. C 57.52 H 7.02 Cl 15.44 N 6.09

Gef. 57.19 7.11 15.85 6.22

Das *Hydrochlorid* wird mit *Natronlauge* in die freie Base übergeführt und diese aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 75% d. Th. (bez. auf *Ib*); Schmp. 83.5—85°.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.3) Ber. C 68.38 H 7.83 N 7.25 Gef. C 68.11 H 7.47 N 7.45

Pikrat: Schmp. 210—212° (aus Wasser).

cis-2-Amino-7-benzyloxy-tetralol-(1) (IIIc). — 4.2 g *Ic* und 50 g (ber. Menge) 1-proz. Salzsäure werden 6 bis 10 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. (Bei längerem Erhitzen oder Verwendung von mehr Salzsäure wird der Benzylrest teilweise abgespalten.) Aufarbeitung und Darstellung der freien Base wie voranstehend. Ausbeute 3.0 g (73%) *Hydrochlorid*; Schmp. 212°. — *Base*: Schmp. 85—87° (aus Benzol).

$C_{17}H_{19}NO_2$ (269.4) Ber. C 75.79 H 7.11 N 5.19 Gef. C 76.00 H 7.23 N 5.22

Acetat: Schmp. 171° (aus Äthanol/Äther).

cis-2-Amino-6,7-dimethoxy-tetralol-(1) (III_f). — 1.9 g *IVf* werden in 20 ccm Wasser + 20 ccm Äthanol gelöst, zu 1.9 g $PdO/BaSO_4^{(4)}$ (in 5 ccm Wasser + 5 ccm Äthanol vorhydriert) gegeben und nach Zufügen von 0.5 ccm 2*n* Salzsäure bis zur Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff hydriert (6 Stdn.). Nach dem Abtrennen des Katalysators wird die Lösung i. Vak. eingedampft, der sirupöse Rückstand in Wasser gelöst, mit 2*n* NaOH alkalisiert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und das zurückbleibende *III_f* aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 1.03 g (63%); Schmp. 135°.

$C_{12}H_{17}NO_3$ (223.3) Ber. C 64.55 H 7.68 N 6.28 Gef. C 64.69 H 7.56 N 6.25

Hydrochlorid: Schmp. 208°.

$C_{12}H_{18}ClNO_3$ (259.7) Ber. C 55.50 H 6.98 Cl 13.65 N 5.39

Gef. 55.71 7.31 13.47 5.70

cis-2-Amino-7-hydroxy-tetralol-(1) (III_d). — 0.5 g *IIIc* werden in 20 ccm Methanol mit 0.5 g $PdO/BaSO_4^{(4)}$ bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert; rasche Aufnahme von 1 Moläquiv. H_2 . Der Katalysator wird in Wasserstoffatmosphäre abfiltriert und die Lösung i. Vak. unter H_2 eingedampft. Der grünliche Sirup kristallisiert sehr langsam durch; man muß evtl. in Wasser lösen, mit Kohle entfärben und wieder eindampfen. Ausbeute 0.25 g (75%); Schmp. 196°.

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179.2) Ber. C 67.01 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.80 H 7.27 N 7.98

Hydrochlorid: Schmp. 196—199° (aus Eisessig).

$C_{10}H_{14}ClNO_2$ (215.7) Ber. C 55.70 H 6.55 N 6.49 Gef. C 55.62 H 6.24 N 6.62

2-Amino-7-methoxy-tetralon-(1)-hydrochlorid (IV_b). — 20 g *Ib* werden mit 885 g 1-proz. Salzsäure 16 Stdn. auf 100° erwärmt. Die abgekühlte Lösung wird mehrfach mit Äther

ausgeschüttelt, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 16.6 g (85%) IVb; Schmp. 234–235° (mehrmals aus Äthanol).

$C_{11}H_{14}ClNO_2$ (227.7) Ber. C 58.02 H 6.19 Cl 15.58 N 6.15
Gef. 57.99 6.15 15.56 6.37

2-Amino-7-benzoxy-tetralon-(1)-hydrochlorid (IVc). — 6.4 g *2-Acetoximino-7-benzoxy-tetralon-(1)* werden in 120 ccm Äthanol suspendiert und langsam unter kräftigem Rühren zu einer äthanol. Suspension von *Raney-Nickel* unter *Wasserstoff* getropft. Nach Aufnahme von 2 Moläquiv. H_2 wird der Katalysator schnell abzentrifugiert und die Lösung sofort mit 1.5 Moläquiv. 10-proz. Äthanol. Salzsäure versetzt. Die saure Lösung wird bei möglichst niedriger Temperatur i. Vak. eingedampft. Zu dem sirupösen Rückstand gibt man etwas Äthanol und im Überschuß Äther. Das ausgeschiedene IVc wird mit Äther gewaschen und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute 4.4 g (73%); Schmp. 195–198°. — Auch das freie Isonitrosoketon läßt sich auf diese Weise hydrieren.

$C_{17}H_{18}ClNO_2$ (303.8) Ber. C 67.21 H 5.97 N 4.61 Gef. C 67.14 H 6.12 N 4.49

2-Amino-6-methoxy-tetralon-(1)-hydrochlorid (IVe). — Darstellung aus *Ie* analog IVb. Ausbeute 85% d. Th.; Schmp. 223°.

2-Amino-6,7-dimethoxy-tetralon-(1)-hydrochlorid (IVf). — Darstellung aus *If* analog IVb. Ausbeute 80–82% d. Th.; Schmp. 236–237°.

$C_{12}H_{16}ClNO_3$ (257.7) Ber. C 56.00 H 6.27 Cl 13.78 N 5.44
Gef. 56.48 6.39 13.69 5.94

trans-2-Amino-7-methoxy-tetralol-(1) (Vb). — Eine Lösung von 11 g *IVb* in Äthanol/Wasser wird langsam unter Kühlung mit Eiswasser zu einer mit $NaHCO_3$ gepufferten Lösung von 2.5 g $NaBH_4$ in 20 ccm Wasser gegeben. Es wird 2 Std. unter zeitweisigem Schütteln bei Raumtemperatur stehengelassen, der Überschuß an Borhydrid mit verd. Salzsäure zerstört, erneut alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Das aus der Chloroformphase erhaltene Vb wird aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 75% d. Th. glänzende Nadeln vom Schmp. 126–128°.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.3) Ber. C 68.38 H 7.83 N 7.25 Gef. C 68.22 H 7.71 N 7.38

Hydrochlorid: Schmp. 196–197° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{16}ClNO_2$ (229.7) Ber. C 57.52 H 7.02 Cl 15.44 N 6.09
Gef. 56.99 7.02 15.38 6.09

Pikrat: Schmp. 202° (aus Wasser).

trans-2-Amino-7-benzoxy-tetralol-(1) (Vc). — Darstellung analog Vf aus *IVc*. Ausbeute 73% d. Th. faserige Kristalle vom Schmp. 125–126°.

$C_{17}H_{10}NO_2$ (269.4) Ber. C 75.79 H 7.11 N 5.19 Gef. C 75.83 H 7.24 N 5.14

trans-2-Amino-7-hydroxy-tetralol-(1) (Vd). — Darstellung aus *Vc* analog IIIId. Ausbeute 67% d. Th.; Schmp. 196–198°.

$C_{10}H_{13}NO_2$ (179.2) Ber. C 67.01 H 7.31 N 7.82 Gef. C 65.41 H 7.15 N 7.62

trans-2-Amino-6-methoxy-tetralol-(1) (Ve). — Darstellung analog Vb. Ausbeute 62% d. Th.; Schmp. 101° (aus Essigester). Die Base ist sehr instabil, wie die Analysenwerte zeigen.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.3) Ber. C 68.38 H 7.83 N 7.25
Gef. 67.46 67.92 68.20 8.04 8.41 7.98 6.68 6.14 6.92

trans-2-Amino-6.7-dimethoxy-tetralol-(1) (Vf). — Man löst 0.38 g NaBH_4 in 5 ccm Wasser, gibt 2 ccm 15-proz. Natronlauge, 3 g NaHCO_3 sowie 5 ccm Methanol dazu und dann in kleinen Anteilen 2.57 g IVf in 10 ccm Wasser + 10 ccm Methanol. Nach 2 Stdn. unter gelegentlichem Umschütteln neutralisiert man genau mit verd. Salzsäure, dampft das Methanol i. Vak. ab, macht wieder mit Natronlauge alkalisch und schüttelt Vf mit Methylenchlorid aus. Ausbeute 1.62 g (73 %); Schmp. 166—167° (aus Essigester).

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (223.3) Ber. C 64.55 H 7.68 N 6.28 Gef. C 64.39 H 7.81 N 6.33

Wird die reduzierte Lösung vor dem Abdestillieren des Methanols stark angesäuert, so tritt Zersetzung des Aminoalkohols, vermutlich zu 6.7-Dimethoxy-tetralon-(2), ein.

6.7-Dimethoxy-tetralon-(2). — 1.5 g IIf werden mit 20 g 1-proz. Salzsäure 1 Stde. im Wasserbad bei 100° gehalten. Man extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherphase über Na_2SO_4 und verdampft das Lösungsmittel. Der Rückstand wird aus Furanidin/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute oberhalb 50% d. Th.; Schmp. 87—88°. — $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1715 cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.2) Ber. C 69.89 H 6.84 O 23.27 Gef. C 69.96 H 6.83 O 23.22

6-Methoxy-tetralon-(2). — Darstellung aus IIf analog der voranstehenden Verbindung. Sdp._{0.025} 113—114°, Schmp. 33—34° (aus Petroläther); $n_D^{20} = 1.5600$ (unterkühlte Schmelze). $\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1718 cm^{-1} ; $\lambda_{\text{max}} = 279 \text{ m}\mu$ (Äthanol). [171/64]

ANWENDUNG DER AUWERS-SKITA-REGEL AUF STEREOISOMERE AMINE

VON HERBERT FELTKAMP UND KLAUS DIETER THOMAS

Herrn Professor Dr. Eugen Müller zum 60. Geburtstag gewidmet

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

Eingegangen am 5. August 1964

An Hand von Dichte, Brechungsindex und Molrefraktion der reinen *cis*- und *trans*-Isomeren von Methylcyclohexylaminen sowie deren *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethyl-Derivaten wird gezeigt, daß die AUWERS-SKITASche Regel in der von H. VAN BEKKUM abgewandelten Form neben den modernen Analysenverfahren ein brauchbares Mittel zur Konfigurationsbestimmung ist. Die Sonderstellung der *N,N*-Dimethyl-3-methyl-cyclohexylamine wird erörtert. Es wird erkannt, daß auch zwischen Siedeverhalten und räumlichem Bau ein Zusammenhang besteht, der aber nicht von der Stellung der Substituenten oder dem Energiegehalt der betrachteten Verbindungen abhängt und nur mit Vorsicht zur Konfigurationszuordnung heranziehbar ist. Mögliche Ursachen für das unterschiedliche Siedeverhalten der untersuchten Amine werden diskutiert.

Die AUWERS-SKITASche Regel¹⁾ besagte ursprünglich, daß bei *cis-trans*-isomeren hydroaromatischen Verbindungen das *cis*-Isomere die höhere Dichte und den höheren

¹⁾ K. v. AUWERS, Liebigs Ann. Chem. **420**, 84 (1920), und zwar S. 92.