

239. Zur Synthese sulfonierter Derivate von 4- und 5-Aminoindan

von Alfred Courtin

Forschung Farben/Chemikalien der Sandoz AG, CH-4002 Basel

(8.IX.80)

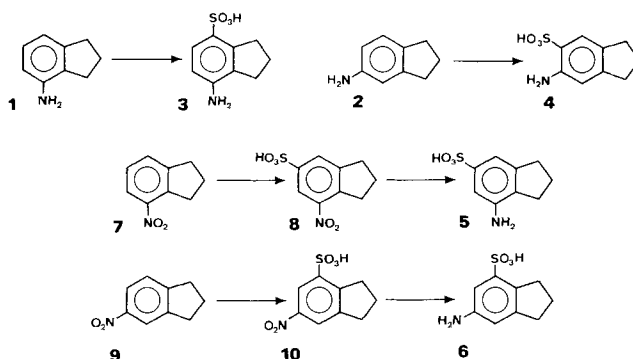
On the Synthesis of Sulfonated Derivatives of 4- and 5-Aminoindan

Summary

Baking the hydrogensulfate salt of 4-aminoindan (**1**) and 5-aminoindan (**2**) led, respectively, to 4-aminoindan-7-sulfonic acid (**3**) and 5-aminoindan-6-sulfonic acid (**4**). Acid **4** was also obtained by direct sulfonation of **2**. 4-Aminoindan-6-sulfonic acid (**5**) and 6-aminoindan-4-sulfonic acid (**6**) were prepared by sulfonation of 4-nitroindan (**7**) and 5-nitroindan (**9**), respectively, to 4-nitroindan-6-sulfonic acid (**8**) and 6-nitroindan-4-sulfonic acid (**10**), followed by a *Béchamp*-reduction. Treatment of **1** with amidosulfuric acid gave **3**, whereas the same reaction with **2** led to a mixture of **4** and 5-aminoindan-4-sulfonic acid (**11**). Independent synthesis of **11** was achieved by the following sequence of reactions: sulfur dioxide treatment of the diazonium chloride derived from 4-amino-5-nitroindan (**13**) gave 5-nitroindan-4-sulfonyl chloride (**14**); hydrolysis to 5-nitroindan-4-sulfonic acid (**15**), and final reduction. The 4-aminoindan-5-sulfonic acid (**16**) was synthesized by treatment of 4-amino-7-bromoindan (**18**) with amidosulfuric acid to give 4-amino-7-bromoindan-5-sulfonic acid (**19**) followed by hydrogenolysis. Sulfonation of 4-acetyl-amino-7-bromoindan (**17**) with oleum followed by hydrolysis led to 7-amino-4-bromoindan-5-sulfonic acid (**20**), the structure of which was confirmed by reductive dehalogenation to **5**.

Die bei den kürzlich bekanntgemachten Untersuchungen zur Synthese sulfonierter Derivate von 2,3-Dimethylanilin und 3,4-Dimethylanilin [1] erhaltenen Erkenntnisse sollten zur Herstellung von Aminoindansulfonsäuren, die nur in der Patentliteratur und nicht ausführlich erwähnt ist [2] [3], verwendet werden. Zunächst wurden die aus 4-Aminoindan (**1**) und 5-Aminoindan (**2**) herstellbaren Hydrogensulfonate dem «Backprozess» (trockenes Erhitzen) unterzogen. Die ¹H-NMR.-Spektren der dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Produkte wiesen die für 4-Aminoindan-7-sulfonsäure (**3**) bzw. 5-Aminoindan-6-sulfonsäure (**4**) erwarteten Signale auf. Ebenfalls isomerenfrei zu **4** führte die Umsetzung von **2** mit 100proz. Schwefelsäure bei 100°. Problemlos konnten zudem 4-Aminoindan-6-sulfonsäure (**5**) und 6-Aminoindan-4-sulfonsäure (**6**) durch die unter den gewählten Bedingungen (vgl. exper. Teil) gemäss ¹H-NMR.-Spektren einheitlich

Schema 1



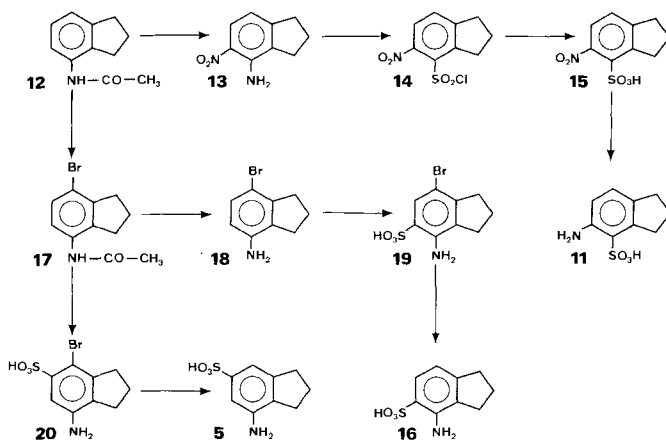
ablaufenden Sulfonierungen von 4-Nitroindan (7) zu 4-Nitroindan-6-sulfonsäure (8) sowie von 5-Nitroindan (9) zu 6-Nitroindan-4-sulfonsäure (10) mit nachfolgender *Béchamp*-Reduktion erhalten werden (vgl. [3]).

Die Reaktion von 1 in 1,2-Dichlorbenzol mit Amidoschwefelsäure in Gegenwart von *N*-Methyl-2-pyrrolidon (Amidoschwefelsäure-Prozess, vgl. [4]) brachte wie beim oben erwähnten «Backprozess» die isomerenfreie Säure 3. Wurde der «Amidoschwefelsäure-Prozess» aber mit 2 durchgeführt, so resultierte in Abweichung der mit 3,4-Dimethylanilin gemachten Erfahrungen [1] ein Gemisch. Zunächst konnte ein im Dünnschichtchromatogramm festgestelltes, aber nicht weiter verfolgtes Nebenprodukt (Disulfonsäure gemäss *R_f*-Wert, Aminogruppe abwesend gemäss *Ehrlich*-Test) durch Umlösen entfernt werden. Das ¹H-NMR.-Spektrum des nun dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Materials in D₂O + NaOD wies im Bereich der Signale für aromatische Protonen mit den für 4 erwarteten Singulettten bei 7,52 und 6,82 ppm hauptsächlich Dublett-Signale bei 7,23 und 6,74 ppm (*J* = 8 Hz) auf. Neben der angestrebten Herstellung von 4 wurde somit auch die Bildung von 5-Aminoindan-4-sulfonsäure (11) wahrscheinlich. Aus den NMR.-Integrationen war für die Anteile von 4 und 11 ein Verhältnis von ca. 30:70 ablesbar.

Für eine unabhängige Synthese von 11 wurde zunächst 4-Acetylaminoindan (12) [5] [6] durch Nitrierung und anschliessende Hydrolyse zu 4-Amino-5-nitroindan (13) [6] umgewandelt. Das aus 13 hergestellte Diazoniumchlorid wurde dann mit Schwefeldioxid [7] (vgl. [8]) zu 5-Nitroindan-4-sulfonylchlorid (14) umgesetzt, worauf Hydrolyse zu 5-Nitroindan-4-sulfonsäure (15) und anschliessende Reduktion zur Säure 11 führte. Das ¹H-NMR.-Spektrum zeigte insbesondere für die Dublett-Signale im Bereich der aromatischen Protonen die gleiche chemische Verschiebung wie für die Hauptkomponente des oben erwähnten Gemisches, womit Identität feststand.

Die 4-Aminoindan-5-sulfonsäure (16) soll gemäss [3] neben 3 bei der Sulfonierung von 1 in Schwefelsäure gebildet werden und durch Kristallisation als Alkalisalz aus der alkalischen Lösung des Gemisches abtrennbar sein. Diese Isomeren-Trennung war mit der Regel konform, dass Alkalisalze sulfonierter Anilin-

Schema 2



derivate mit Sulfonsäure-Rest in *o*-Stellung zur Aminogruppe eine kleinere Wasserlöslichkeit aufzeigen als die entsprechenden *m*- oder *p*-Verbindungen (vgl. z. B. [8] [9]). Für eine einheitlich ablaufende Synthese von 16 wurde das durch Bromierung von 12 zu 4-Acetylamin-7-bromindan (17) und nachfolgende Hydrolyse herstellbare 4-Amino-7-bromindan (18) [10] dem «Amidoschwefelsäure-Prozess» unterworfen. Dass das resultierende einheitliche Produkt 4-Amino-7-bromindan-6-sulfonsäure (19) und nicht 7-Amino-4-bromindan-6-sulfonsäure (20) sein musste, wurde durch die gute Kristallisierbarkeit des Natriumsalzes angezeigt. Das dann durch Enthalgeneierung von 19 erhaltene 16 war gemäss $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit einem nach [3] hergestellten Präparat. Die zu 19 isomere Säure 20 wurde durch Sulfonierung von 17 mit Oleum und nachfolgender Hydrolyse erhalten. Strukturbeweisend war auch hier die Enthalgeneierung; das Produkt war gemäss $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit 5. Schliesslich konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch festgestellt werden, dass das bereits erwähnte, durch Sulfonierung von 1 mit 100proz. Schwefelsäure gemäss [3] erhältliche Gemisch nicht nur 3 und 16, sondern auch 5 (Verteilung 55:30:15) enthielt.

Dank gebührt den Herren *Peter Bolliger* und *Beat Lütolf* für die tatkräftige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche, Frau *Therese Zardin* für die Assistenz in allen Belangen der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, Herrn *Walter Pfirter* für die Durchführung der Mikroanalysen sowie Herrn Prof. *Emilio Moriconi* und Fräulein *Marie-Paule Pracht* für die Unterstützung bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Für Angaben über Smp., Dünnschichtchromatographie, $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Elementaranalysen vgl. [8].

Herstellung von 4-Acetylaminindan (12). Innert 10 Min. wurden bei 50–65° 133 g (1 mol) 4-Aminoindan (1) zu 200 ml Eisessig getropft. Nach 14 Std. Rühren unter Rückfluss wurde auf

1200 ml Eis/Wasser 1:1 gegossen, das ausgefallene Produkt (Smp. 118–119°) abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 163,8 g (93,6%). Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1,5 g aus 10 ml Benzol erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,53 (1 H); 7,46 (1 H); 7,11–6,90 (*m*, 2 H); 2,80 (*qi*, *J* = 7, 4 H); 2,08 (*s*, 3 H); 2,00 (*qi*, *J* = 7, 2 H).

Herstellung von 4-Acetylamino-7-bromindan (17, vgl. [10]). Zu einer Lösung von 140 g (0,8 mol) 4-Acetylaminoindan (12) in 1200 ml Eisessig wurde innert 25 Min. bei 10–15° eine Lösung von 128 g Brom in 80 ml Eisessig getropft. Nach 120 Min. Rühren bei RT. wurde auf 2500 ml Eis/Wasser gegossen und 30 Min. gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 166–167°) wurde abfiltriert, auf der Nutsche mit 1000 ml Eiswasser gewaschen und bei 80° i.V. getrocknet: 196 g (96,5%). Eine analysenreine Probe (Smp. 167°) wurde durch Umkristallisation aus 95proz. Äthylalkohol erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 8,63 (1 H); 7,45 (*d*, *J* = 9, 1 H); 7,22 (*d*, *J* = 9, 1 H); 2,98 (*t*, *J* = 7, 4 H); 2,18 (*s*, 3 H); 2,11 (*t*, *J* = 7, 2 H).

Herstellung von 4-Amino-7-bromindan (18). Eine Suspension von 127 g (0,5 mol) 4-Acetylamino-7-bromindan (17) in 1000 ml 95proz. Äthylalkohol/36proz. Salzsäure 1:1 wurde 180 Min. unter Rückfluss gerührt. Nach Kühlen auf 0–5° und Isolierung des ausgefallenen Hydrochlorids wurde in 1000 ml Wasser erneut angerührt, mit 62–65 ml 25proz. Ammoniak auf pH 8,5 gestellt, das Rohprodukt (Smp. 62,5°) abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 99,5 g (93,9%). Eine analysenreine Probe (Smp. 64°) wurde durch Umkristallisation von 5 g aus 20 ml Hexan/Benzol 5:3 erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,03 (*d*, *J* = 8, 1 H); 6,29 (*d*, *J* = 8, 1 H); 3,47 (2 H); 2,81 (*qi*, *J* = 7,5, 4 H); 2,05 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 4-Amino-7-bromindan-5-sulfonsäure (19) als Natriumsalz. Ein Gemisch von 106 g (0,5 mol) 4-Amino-7-bromindan (18), 750 ml 1,2-Dichlorbenzol, 150 g Amidoschwefelsäure und 100 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde 8 Std. bei 145° gerührt. Nach Erkalten auf RT. wurde das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert, mit 125 ml Aceton gewaschen und in 750 ml 20proz. wässriger Natriumcarbonat-Lösung erneut angerührt. Die Suspension wurde auf 90° erwärmt, 15 Min. gerührt, mit 50 g Entfärbungskohle sowie 75 g Filtererde versetzt und heiss filtriert. Das nach Kühlen auf 0° auskristallisierte Produkt wurde abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 111,3 g, Nitrit-Titer 98,3%, Ausbeute 69,7%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 15 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 7,50 (*s*, 1 H); 5,26 (2 H); 2,88–2,70 (*m*, 4 H); 2,04 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 4-Aminoindan-5-sulfonsäure (16) als Natriumsalz. Eine Suspension der 31,4 g (0,1 mol) reinem Natriumsalz von 4-Amino-7-bromindan-5-sulfonsäure (19) entsprechenden Menge Rohmaterial in 300 ml Wasser wurde mit 22 g Natriumcarbonat sowie 5 g 10proz. Pd/C versetzt und bei 35° erschöpfend hydriert. Nach Erwärmen auf 60° wurde heiss vom Katalysator abgetrennt und mit 100 ml siedendem Wasser nachgewaschen, das Filtrat i.R.V. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und auf 0° gekühlt. Das dabei kristallisierende Produkt wurde abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 19,2 g, Nitrit-Titer 99,2%; Ausbeute 82,7%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 10 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 7,29 (*d*, *J* = 8, 1 H); 6,36 (*d*, *J* = 8, 1 H); 5,28 (2 H); 2,83–2,53 (*m*, 4 H); 1,98 (*qi*, *J* = 7, 2 H).

Herstellung von 4-Nitroindan-6-sulfonsäure (8) als Natriumsalz. Innert 30 Min. wurden 81,5 g (0,5 mol) 4-Nitroindan (7) portionenweise zu 200 ml 25proz. Oleum gegeben (exotherme Reaktion!). Nach 60 Min. Rühren sowie Ausgießen auf ein Gemisch von 750 g Eis und 200 g NaCl wurde 75 Min. gerührt, das ausgefallene Material abgenutscht und bei 70° i.V. getrocknet: 178 g salzhaltiges Produkt. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 1 g aus 5 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 8,25 (*d*, *J* = 1, 1 H); 7,90 (*d*, *J* = 1, 1 H); 3,41–3,24 (*m*, 2 H); 3,00 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,13 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 7-Amino-4-bromindan-5-sulfonsäure (20). Bei max. 45° wurden innert 30 Min. 50,8 g (0,2 mol) 4-Acetylamino-7-bromindan (17) portionenweise zu 60 ml 25proz. Oleum gegeben. Das Gemisch wurde nach 60 Min. Rühren bei 45° auf 500 ml Eis/Wasser gegossen, dann 120 Min. bei 95° hydrolysiert, auf 0° gekühlt und das ausgefallene Rohprodukt abgenutscht. Nach Anrühren in 500 ml Wasser wurde durch Zutropfen von 165–170 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung bei pH 8,5 gelöst und mit 25 g Entfärbungskohle versetzt, 10 Min. gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 38–40 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 40,8 g (69,9%). Eine analysenreine Probe wurde durch nochmaliges Umlösen erhalten. – ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,16 (*s*, 1 H); 4,76 (3 H); 2,84–2,58 (*m*, 4 H); 2,31–1,89 (*m*, 2 H).

Herstellung von 4-Aminoindan-6-sulfonsäure (5) durch Reduktion von 4-Nitroindan-6-sulfonsäure (8). In eine durch Erhitzen unter Rückfluss während 30 Min. vorbereitete *Béchamp*-Suspension von 120 g Eisenpulver in 30 ml 30proz. Salzsäure und 800 ml Wasser wurden bei 95° innert 30 Min. die durch Sulfonierung von 81,5 g (0,5 mol) 4-Nitroindan (7) erhaltenen 178 g des rohen Natriumsalzes von 8 portionenweise eingetragen (exotherme Reaktion!). Nach 120 Min. Rühren unter Rückfluss wurde mit 20–25 g Natriumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und mit 200 ml siedendem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 50–55 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt und auf 0° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 97,2 g, Nitrit-Titer 100%; Ausbeute 91,3% bzgl. dem zur Synthese von 8 eingesetzten 7. Eine analysenreine Probe wurde mittels Anrühren von 1 g in 100 ml Wasser, Lösen durch Zutropfen von 20proz. Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit 10proz. Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O + NaOD): 7,17 (d, J = 1, 1 H); 7,06 (d, J = 1, 1 H); 4,87 (3 H); 2,79 (qi, J = 7,5, 4 H); 2,04 (qi, J = 7,5, 2 H).

Herstellung von 4-Aminoindan-6-sulfonsäure (5) durch Enthlogenierung von 7-Amino-4-bromindan-5-sulfonsäure (20). Eine Lösung von 29,2 g (0,1 mol) 20 in 300 ml Wasser und 90 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung wurde mit 5 g 10proz. Pd/C versetzt und bei 24–32° erschöpfend hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat mit 35–40 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,4 gestellt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 16,1 g, Nitrit-Titer 97,5%; Ausbeute 73,7%.

Herstellung von 4-Aminoindan-7-sulfonsäure (3) aus 4-Aminoindan (1) mittels «Backprozess». Zu einem Gemisch von 36 ml Wasser und 21 g 96proz. Schwefelsäure wurden innert 15 Min. 26,6 g (0,2 mol) 1 unter Rühren getropft. Unter Vakuum wurde das Wasser abgedampft (Ölbadtemp. 140°) und dann die Badtemp. für 60 Min. auf 240° erhöht. Nach Erkalten auf 100° wurde eine Lösung von 12 g Natriumhydroxid in 200 ml Wasser zugesetzt, das Gemisch 15 Min. unter Rückfluss gerührt und nach Versetzen mit 5 g Filtererde heiss filtriert. Das Filtrat wurde mit 35–45 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,2 gestellt und auf 5° gekühlt, das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 41,4 g, Nitrit-Titer 91,6%; Ausbeute 89%. Eine analysenreine Probe wurde mittels Anrühren von 1 g in 10 ml Wasser, Lösen durch Zutropfen von 20proz. Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit 10proz. Salzsäure erhalten. - ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,41 (d, J = 8, 1 H); 6,58 (d, J = 8, 1 H); 4,78 (3 H); 3,09 (t, J = 7,5, 2 H); 2,64 (t, J = 7,5, 2 H); 2,03 (qi, J = 7,5, 2 H).

Herstellung von 4-Aminoindan-7-sulfonsäure (3) aus 4-Aminoindan (1) mittels «Amidoschwefelsäure-Prozess». Analog der Herstellung von 4-Amino-7-bromindan-5-sulfonsäure (19) aus 4-Amino-7-bromindan (18) wurden 26,6 g (0,2 mol) 1 mit 60 g Amidoschwefelsäure in 300 ml 1,2-Dichlorbenzol und 40 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon umgesetzt. Nach Anrühren des Rohprodukts in 300 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung bei 80° wurde mit 10 g Entfärbungskohle sowie 20 g Filtererde versetzt und heiss filtriert, das Filtrat auf 5° gekühlt und mit 90–95 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 25,9 g, Nitrit-Titer 87,3%; Ausbeute 53,1%.

Herstellung von 4-Amino-5-nitroindan (13). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 175 g (1 mol) 4-Acetylaminindan (12) in 560 ml Eisessig/96proz. Schwefelsäure 31:25 wurden innert 30 Min. 103 ml 98proz. Salpetersäure getropft. Das Gemisch wurde 120 Min. gerührt (Temp. auf 15° steigen lassen) und dann auf 6500 ml Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Material wurde abgenutscht und in 2400 ml Wasser/96proz. Schwefelsäure 2:1 120 Min. unter Rückfluss gerührt. Nach Kühlen auf 0–5° wurde filtriert, das Filtrat mit 5000 ml Wasser verdünnt, das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 93–95°) nach 15 Min. Rühren abgenutscht und in 360 ml Wasser/30proz. Salzsäure 2:1 120 Min. bei 60° gerührt. Das Produkt (Smp. 97–98°) wurde abgenutscht und bei 50° i.V. getrocknet: 119,3 g (67%). Eine analysenreine Probe (Smp. 103–104°) wurde durch Umkristallisation von 3 g aus 20 ml abs. denaturiertem Äthylalkohol unter Zuhilfenahme von Entfärbungskohle erhalten. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,87 (d, J = 9, 1 H); 6,51 (d, J = 9, 1 H); 6,19 (2 H); 2,84 (qi, J = 7,5, 4 H); 2,15 (qi, J = 7,5, 2 H).

Herstellung von 5-Nitroindan-4-sulfonylchlorid (14). Unter der Oberfläche einer Suspension von 44,5 g (0,25 mol) 4-Amino-5-nitroindan (13) in 210 ml 36proz. Salzsäure wurde bei 0–5° innert 60 Min. eine Lösung von 18 g Natriumnitrit in 25 ml Wasser getropft, das Gemisch 240 Min. bei max. 5° gerührt und dann das überschüssige Nitrit mit 20proz. Amidoschwefelsäure-Lösung zerstört. Eine Lösung von 9 g Kupfer(II)-chlorid in 10 ml Wasser wurde mit 200 ml mit Schwefeldioxid gesättigt-

tem Eisessig versetzt und die Diazoniumchlorid-Suspension bei 15–20° unter gutem Rühren innert 20 Min. zugepumpt. Nach 60 Min. Rühren bei RT. wurde auf 0° gekühlt, das ausgefallene Rohprodukt (Smp. 75–80°) abgenutscht und bei RT. über Phosphorpentoxid i.V. getrocknet: 58,2 g (89%). Eine analysenreine Probe (Smp. 91°) wurde durch Umkristallisation von 3 g aus 10 ml Tetrachlorkohlenstoff erhalten. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,67 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,45 (*d*, *J* = 8, 1 H); 3,45 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 3,12 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,28 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 5-Nitroindan-4-sulfonsäure (15) als Kaliumsalz. Eine Lösung von 45 g Kaliumhydroxid in 350 ml Wasser wurde mit 65,4 g (0,25 mol) 5-Nitroindan-4-sulfonylchlorid (**14**) versetzt, 5 Min. bei 95° gerührt, mit 5 g Entfärbungskohle behandelt und nach weiteren 10 Min. Rühren heiss filtriert. Das Filtrat wurde mit 30 ml 30proz. Salzsäure auf pH 4,5 gestellt und i.RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach Kühlen auf 0° wird das ausgefallene Produkt abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 59,2 g (84,3%). Eine analysenreine Probe wurde durch zweimalige Umkristallisation aus Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 7,29 (*d*, *J* = 8, 1 H); 7,15 (*d*, *J* = 8, 1 H); 3,27 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,92 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,04 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 5-Aminoindan-4-sulfonsäure (11) als Kaliumsalz. In eine aus 125 g Eisenpulver, 625 ml Wasser sowie 20 ml 30proz. Salzsäure bestehende und durch Erhitzen unter Rückfluss während 30 Min. vorbereitete *Béchamp*-Suspension wurden bei 94–98° 70,3 g (0,25 mol) Kaliumsalz von 5-Nitroindan-4-sulfonsäure (**15**) innert 30 Min. portionenweise eingetragen (exotherme Reaktion!). Nach 180 Min. Rühren unter Rückfluss wurde mit 14–16 g Kaliumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt und heiss filtriert, das Filtrat i.RV. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt und auf 0° gekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 35 g, Nitrit-Titer 99,1%; Ausbeute 55,3%. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 2 g aus 10 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 6,83 (*d*, *J* = 8, 1 H); 6,40 (*d*, *J* = 8, 1 H); 5,69 (2 H); 3,07 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,66 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 1,84 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Die Betainform von **11** wurde durch Ansäuern (Salzsäure) einer heissen, wässrigen Lösung des Kaliumsalzes erhalten. Nach Kühlen auf 0° wurde abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet. – ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,23 (*d*, *J* = 8, 1 H); 6,74 (*d*, *J* = 8, 1 H); 4,87 (3 H); 3,15 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,80 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,02 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 5-Aminoindan-6-sulfonsäure (4) durch Sulfonieren von 5-Aminoindan (2) mit 100proz. Schwefelsäure. Innert 30 Min. wurden bei 70° 66,5 g (0,5 mol) **2** zu 300 ml 100proz. Schwefelsäure getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 100° wurde auf 1200 g Eis/Natriumchlorid 5:1 gegossen und 5 Std. nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und bei 100° i.V. getrocknet: 104 g, Nitrit-Titer 86,3%; Ausbeute 84,3%. Eine analysenreine Probe wurde mittels Anrühren von 2,5 g in 50 ml Wasser, Lösen durch Zutropfen von 20proz. Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit 10proz. Salzsäure erhalten. – ¹H-NMR. (D₂O und NaOD): 7,52 (*s*, 1 H); 6,82 (*s*, 1 H); 4,87 (3 H); 2,81 (*t*, *J* = 7,5, 4 H); 2,00 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 5-Aminoindan-6-sulfonsäure (4) aus 5-Aminoindan (2) mittels «Backprozess». Analog der Synthese von 4-Aminoindan-7-sulfonsäure (**3**) aus 4-Aminoindan (**1**) wurden 66,5 g (0,5 mol) **2** mit 52,5 g 96proz. Schwefelsäure umgesetzt: 71,1 g, Nitrit-Titer 97,6%; Ausbeute 65,2%.

Herstellung von 6-Nitroindan-4-sulfonsäure (10) als Natriumsalz. Portionenweise wurden 81,5 g (0,5 mol) 5-Nitroindan (**9**) innert 30 Min. bei max. 45° zu 200 ml 25proz. Oleum gegeben. Die Lösung wurde 120 Min. bei RT. gerührt. Nach Aufgiessen auf 750 g Eis, Zufügen von 200 g NaCl und 180 Min. Rühren wurde das ausgefallene Material abgenutscht und bei 80° i.V. getrocknet: 143,3 g. Eine analysenreine Probe wurde durch Umkristallisation von 4 g aus 20 ml Wasser erhalten. – ¹H-NMR. (DMSO-*d*₆): 8,38 (*d*, *J* = 1, 1 H); 8,00 (*d*, *J* = 1, 1 H); 3,31 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 3,00 (*t*, *J* = 7,5, 2 H); 2,13 (*qi*, *J* = 7,5, 2 H).

Herstellung von 6-Aminoindan-4-sulfonsäure (6). Die durch Sulfonieren von 81,5 g (0,5 mol) 5-Nitroindan (**9**) erhaltenen 143,3 g rohes Natriumsalz von 6-Nitroindan-4-sulfonsäure (**10**) wurden bei 90–95° innert 30 Min. portionenweise in eine aus 200 g Eisenpulver, 1500 ml Wasser sowie 50 ml 30proz. Salzsäure bestehende und durch Erhitzen unter Rückfluss während 30 Min. vorbereitete *Béchamp*-Suspension gegeben. Nach 75 Min. Rühren unter Rückfluss wurde bei 80° mit 55–60 g Natriumcarbonat brillantgelb-alkalisch gestellt, heiss filtriert und mit 200 ml siedendem Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit 55–60 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,2–1,5 angesäuert und auf 0–5° gekühlt, das ausgefallene Produkt dann abgenutscht und bei 100° i.V. getrocknet: 59,8 g, Nitrit-Titer 98,5%; Ausbeute 55,3% bzgl. des zur Synthese von **10** eingesetzten **9**. Eine analysenreine

Probe wurde mittels Anrühren von 3 g in 50 ml Wasser, Lösen durch Zutropfen von 20proz. Natriumcarbonat-Lösung und Wiederausfällen mit 10proz. Salzsäure erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (D_2O und NaOD): 7,46 (*d*, $J=2$, 1 H); 7,32 (*d*, $J=2$, 1 H); 4,78 (3 H); 3,13 (*t*, $J=7,5$, 2 H); 2,94 (*t*, $J=7,5$, 2 H); 2,10 (*qi*, $J=7,5$, 2 H).

Umsetzung von 5-Aminoindan (2) mit Amidoschwefelsäure. Analog der Synthese von 4-Amino-7-bromindan-5-sulfonsäure (19) aus 4-Amino-7-bromindan (18) wurden 33,25 g (0,25 mol) 2 mit 75 g Amidoschwefelsäure in 375 ml 1,2-Dichlorbenzol und 50 ml *N*-Methyl-2-pyrrolidon umgesetzt. Das mit Aceton gewaschene Rohprodukt wurde in 500 ml Wasser angerührt und die Suspension mit 320–330 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung auf pH 8,6 gestellt, auf 90° mit 15 g Entfärbungskohle sowie 20 g Filtererde erhitzt und heiss filtriert. Das Filtrat wurde mit 70–80 ml 30proz. Salzsäure auf pH 1,5 gestellt, mit 140 g NaCl versetzt und auf 0–5° gekühlt. Nach Abnutschen des ausgefallenen Materials wurde unter Verwendung von 500 ml Wasser, 50 ml 20proz. Natriumcarbonat-Lösung und 18 ml 30proz. Salzsäure nochmals umgelöst, das Produkt abfiltriert, auf der Nutsche mit 100 ml Wasser gewaschen und bei 100° i.V. getrocknet: 24,2 g des im allgemeinen Teil erwähnten Isomeren-Gemisches, Nitrit-Titer 95,2%; Ausbeute 43,3%.

Umsetzung von 4-Aminoindan (1) mit 100proz. Schwefelsäure. Innert 30 Min. wurden 66,5 g (0,5 mol) 1 zu 200 ml 100proz. Schwefelsäure getropft (Temperaturanstieg von RT. auf 68°). Nach 45 Min. Rühren bei 100° und Aufgiessen auf 600 g Eis wurde mit 90 g NaCl versetzt und über Nacht gerührt. Das ausgefallene Material wurde abgenutscht, auf der Nutsche mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und bei 60° i.V. getrocknet: 128,6 g des im allgemeinen Teil erwähnten Isomeren-Gemisches, Nitrit-Titer 71%; Ausbeute 85,5%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Courtin & H.-R. von Tobel, *Helv.* 63, 385 (1980).
- [2] DAS. 2120301 (1970); Czech. P. 142826 (1971).
- [3] DOS. 2264401 (1971).
- [4] DOS. 2312728 (1972).
- [5] W. Borsche & A. Bodenstein, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 59, 1909 (1926); J. Lindner & J. Bruhin, *ibid.* 60, 435 (1927); E. Goth, *ibid.* 61, 1459 (1928); I. I. Kolodkina, K. V. Levshina & S. I. Sergievskaya, *J. Gen. Chem.* 33, 461 (1963).
- [6] R. T. Arnold & J. Richter, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3505 (1948).
- [7] H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch & O. Steinfort, *Chem. Ber.* 90, 841 (1957).
- [8] A. Courtin & H.-R. von Tobel, *Helv.* 60, 1994 (1977).
- [9] A. Courtin, H.-R. von Tobel & P. Doswald, *Helv.* 61, 3079 (1978).
- [10] S. V. Fenton, A. E. DeWald & R. T. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 979 (1955).