

Frieder W. Lichtenthaler und Herbert Leinert

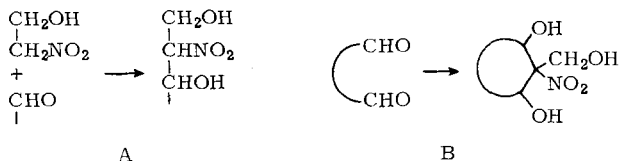
Hydroxymethyl-verzweigte Cyclanole durch Dialdehyd-Cyclisierung mit 2-Nitro-äthanol¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 1. Dezember 1967)

In Gegenwart katalytischer Mengen Alkali läßt sich Glutardialdehyd (1) mit 2-Nitro-äthanol zu 1-Nitro-1*r*-hydroxymethyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*) (2) cyclisieren. Saure Acetylierung liefert ein Tri-*O*-acetat (5), katalytische Hydrierung das entsprechende Amin, das als Hydroacetat (3), *N*-Acetat (6) und Tetraacetat (7) charakterisiert wurde. — Cyclisierung von 1 mit Nitroäthanol und äquivalenter Menge Alkali führt unter Abspaltung von Formaldehyd zu 2*r*-Nitro-cyclohexandiol-(1*r*.3*c*) (4).

2-Nitro-äthanol kann analog Nitromethan als Methylenkomponente zur Kondensation mit Aldehyden herangezogen werden, wobei das um zwei C-Atome längere Nitrodiol entsteht. Dieses Reaktionsprinzip (A) besitzt präparative Bedeutung zur Synthese von Heptulosen^{2,3)}, Heptulosephosphaten⁴⁾ sowie von Chloramphenicol⁵⁾. Im Hinblick auf die überaus leicht ablaufende Cyclisierung von Dialdehyden mit Nitromethan⁶⁾ oder Nitroalkanen⁷⁻⁹⁾ erschien es uns von Interesse, die Cyclisierungsfähigkeit von 2-Nitro-äthanol mit Dialdehyden zu untersuchen, die, sofern durchführbar, zu hydroxymethylverzweigten Nitrodiolen (Syntheseprinzip B) führen würde.



1) Nitromethan-Kondensation mit Dialdehyden, XII.; XI. Mittel.: F. W. Lichtenthaler und A. El-Scherbiney, Chem. Ber. 101, 1799 (1968), vorstehend.

2) J. C. Sowden, Advances Carbohydrate Chem. 6, 291 (1951).

3) J. C. Sowden, J. Amer. chem. Soc. 72, 3325 (1950); J. C. Sowden und D. R. Strobach, ebenda 80, 2532 (1958).

4) B. A. McFadden, L. L. Barden, N. W. Rokke, M. Uyeda und T. J. Siek, J. Amer. chem. Soc. 87, 5505 (1965); Carbohydrate Res. 4, 254 (1967).

5) J. Controulis, M. C. Rebstock und H. M. Crooks, Jr., J. Amer. chem. Soc. 71, 2463 (1949).

6) F. W. Lichtenthaler, Angew. Chem. 76, 85 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 211 (1964).

7) S. W. Gunner, W. G. Overend und N. R. Williams, Chem. and Ind. 1964, 1523.

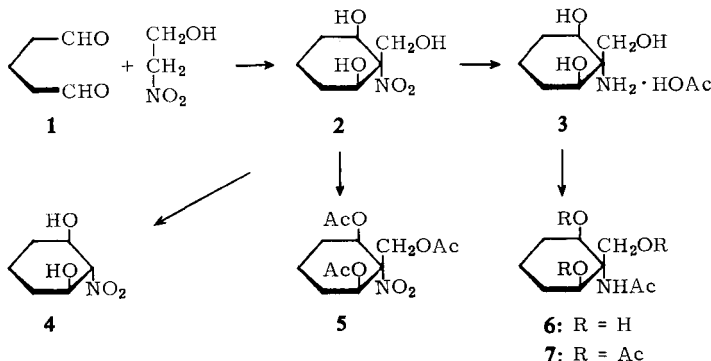
8) H. H. Baer und G. V. Rao, Liebigs Ann. Chem. 686, 210 (1965).

9) F. W. Lichtenthaler, H. Leinert und H. K. Yahya, Z. Naturforsch. 21b, 1004 (1966); F. W. Lichtenthaler und H. K. Yahya, Carbohydrate Res. 5, 485 (1967).

Reaktionsprinzip B konnten wir am Beispiel des Glutarialdehyds (**1**) verifizieren. Bei dessen Umsetzung mit 2-Nitro-äthanol bei pH 8.5 in wäßrig-methanolischer Lösung (24 Std., 25°) läßt sich 1-Nitro-1*r*-hydroxymethyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*)¹⁰⁾ (**2**) in 17–20proz. Ausbeute isolieren. Bei höherem pH (z. B. in 1*n* wäßrig-methanolischer NaOH-Lösung) wird dagegen nicht **2** erhalten, sondern, infolge Abspaltung von Formaldehyd („Retro-Nitromethan-Kondensation“) das 2*t*-Nitro-cyclohexandiol-(1*r*.3*c*) (**4**), identisch mit dem durch direkte Nitromethan-Kondensation dargestellten Produkt¹¹⁾.

Im Hinblick auf die leichte Bildung von 2-Nitro-2-hydroxymethyl-propandiol-(1.3) durch Umsetzung von 2-Nitro-propandiol-(1.3) mit Formaldehyd¹²⁾ lag es nahe, **2** durch Hydroxymethylierung des Nitrodiols **4** darzustellen. Dabei isolierten wir jedoch nur Ausgangsmaterial.

Das Cyclisierungsprodukt **2** ließ sich durch saure Acetylierung glatt (85%) in das Triacetat **5** überführen. Katalytische Hydrierung über Platin in Methanol/Eisessig lieferte in 90proz. Ausbeute 1-Amino-1*r*-hydroxymethyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*)-hydroacetat (**3**), das als *N*-Acetat (**6**) und Tetraacetat (**7**)* weiter charakterisiert wurde.



Der Konfigurationsbeweis für **2** und seine Folgeprodukte (**3**, **5**–**7**) ließ sich anhand NMR-spektroskopischer Daten (CDCl_3) erbringen.

Im Nitrotriacetat **5** werden für die Methylprotonen der Acetoxy-Resonanzen zwei Signale der Intensität 1 : 2 erhalten, und zwar bei 7.95 (3H) und 7.98 τ (6H). Letzteres ist auf Grund der gleichen chemischen Verschiebung zwei sterisch identischen und auf Grund der Signallage¹³⁾ jeweils äquatorialen Acetoxy-Gruppen zuzuordnen. Dies steht im Einklang mit dem Aufspaltungsmodus der Ringprotonen an C-2 und C-6,

*) *Anm. b. d. Korr.* (10. 2. 68): Inzwischen ist **7** auch aus 1-Amino-1*r*-äthoxycarbonyl-cyclohexandiol-(1*c*.3*c*) durch LiAlH_4 -Reduktion und anschließende Acetylierung erhalten worden (S. Zen, Kitasato University, Tokyo, persönliche Mitteilung).

¹⁰⁾ Zur Nomenklatur vgl. „Rules for IUPAC Notation for Organic Compounds“, S. 75, London 1961, bzw. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Bd. V, 1 (3. Erg. Werk), S. XXXV und L–LII.

¹¹⁾ F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **96**, 845 (1963).

¹²⁾ L. Henry, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 3225 (1898).

¹³⁾ F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 577; Carbohydrate Res. **6** (1968), im Druck.

die bei 4.45τ ein nicht voll aufgelöstes, 2H entsprechendes Multiplett mit einer Halbwertsbreite von 17 Hz liefern, wie es für ein ABX-System mit axialer Orientierung von X zu erwarten ist¹⁴.

Das Tetraacetat **7** zeigt im 8τ -Gebiet ebenfalls zwei Signale, jedoch im Intensitätsverhältnis 3:1. Hierbei kann das 9H-Signal bei 7.95τ der primären sowie den beiden äquatorialen Acetoxy-Gruppen an C-2 und C-6 zugeordnet werden, während das 3H-Signal bei 8.0τ das Vorliegen einer äquatorialen Acetamido-Gruppe indiziert.

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden auf einem Mikrobloc bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Varian A-60-Gerät, δ in ppm (τ -Skala).

1-Nitro-1r-hydroxymethyl-cyclohexandiol-(2c.6c) (**2**): Zu einem Gemisch aus 20.0 g (0.22 Mol) *2-Nitro-äthanol*, 84 ccm (0.22 Mol) *Glutarialdehyd* (**1**) (25proz. wäbr. Lösung) und 50 ccm Methanol gab man 1 ccm *n NaOH* (pH 8.5), ließ einen Tag bei Raumtemp. stehen und säuerte mit verd. Salzsäure auf pH 5–6 an. Beim Eindampfen bei 40° i.Vak. trat Kristallisation ein. Es wurde abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: 7.0 g (17%) farblose Nadeln vom Schmp. $138-139^\circ$.

$C_7H_{13}NO_3$ (191.2) Ber. C 43.97 H 6.85 N 7.33 Gef. C 43.96 H 6.82 N 7.30

2t-Nitro-cyclohexandiol-(1r.3c) (**4**): Zu einem Gemisch aus 38 ccm (0.1 Mol) *Glutarialdehyd* (25proz. wäbr. Lösung), 40 ccm Äthanol und 10 ccm (0.11 Mol) *2-Nitro-äthanol* gab man im Verlaufe einer Stde. eine Lösung von 1.6 g *NaOH* in 10 ccm Wasser. Man ließ noch weitere 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen und säuerte dann vorsichtig mit Eisessig auf pH 5–6 an. Man dampfte bei 40° i.Vak. auf etwa 100 ccm ein und rieb den sirupösen Rückstand unter Kühlung mit einem Glasstab an. Zur Vervollständigung der Kristallabscheidung ließ man noch einen Tag im Kühlschrank stehen, saugte ab und kristallisierte aus Äthanol um: 4.7 g (29%) einer Substanz, die im Schmp. und IR-Spektrum mit dem durch Nitromethan-Cyclisierung von **1** dargestellten¹¹⁾ Produkt übereinstimmte.

1-Nitro-2c.6c-diacetoxy-1r-acetoxymethyl-cyclohexan (**5**): Zu einer Suspension von 1.0 g (5.2 mMol) **2** in 5 ccm *Acetanhydrid* wurde unter Kühlung 1 Tropfen konz. *Schwefelsäure* gegeben, wodurch Lösung eintrat. Man ließ 1 Stde. bei Raumtemp. stehen, rührte dann in Eiswasser ein und kristallisierte das hierbei ausgeschiedene *Triacetat* aus Äthanol um: 1.4 g (85%) Blättchen vom Schmp. 102° .

NMR ($CDCl_3$): 4.56 (2H-m, 2 Ring-CH); 5.14 (2H-s, $-CH_2O-$); 7.95 (3H-s, primäres OAc); 7.98 τ (6H-s, 2 äquat. OAc).

$C_{13}H_{19}NO_8$ (317.3) Ber. C 49.21 H 6.04 N 4.41 Gef. C 49.10 H 5.93 N 4.61

1-Amino-1r-hydroxymethyl-cyclohexandiol-(2c.6c)-hydroacetat (**3**): Zu einer vorhydrierten Suspension von 500 mg PtO_2 in 50 ccm einer 10proz. Lösung von Eisessig in Methanol wurde eine Lösung von 2.50 g **2** in 50 ccm Methanol gegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach Aufnahme der ber. Menge H_2 wurde vom Katalysator abfiltriert und nach jeweiliger Zugabe von Äthanol mehrmals abgedampft. Zurück blieb ein in Äthanol unlöslicher Rückstand, der

¹⁴⁾ H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas und W. Brügel, *Liebigs Ann. Chem.* **683**, 64 (1965).

unter Zugabe von Essigester filtriert wurde. Umkristallisation aus Äthanol ergab 2.65 g (92%) Nadeln vom Schmp. 142–143°.

$C_7H_{16}NO_3$]CH₃CO₂ (219.2) Ber. C 48.85 H 8.66 N 6.33 Gef. C 48.98 H 8.77 N 6.54

1-Acetamino-2c.6c-diacetoxy-1r-acetoxymethyl-cyclohexan (7): 1.5 g des *Amin-hydroacetats* 3 · AcOH wurden in einem Gemisch von 10 ccm *Acetanhydrid* und 15 ccm *Pyridin* 24 Std. bei Raumtemp. stehengelassen. Sodann wurde bei 45° i. Vak. auf ca. 3 ccm eingeengt, in Wasser eingegossen und der Niederschlag aus Äthanol/Essigester umkristallisiert: 1.4 g (62%); Schmp. 150–151°.

NMR (CDCl₃): 4.19 (1H-s, NH); 4.36 (2H-m, 2 Ring-CH); 5.36 (2H-s, —CH₂O—); 7.93 (3H-s, primäres OAc); 7.96 (6H-s, 2 äquat. OAc); 8.07 τ (3H-s, NHAc).

$C_{15}H_{23}NO_7$ (329.3) Ber. C 54.70 H 7.04 N 4.25 Gef. C 54.73 H 6.97 N 4.37

1-Acetamino-1r-hydroxymethyl-cyclohexandiol-(2c.6c)(6): Das *Triacetat* 7 (2.0 g) wurde in 10 ccm absol. Methanol mit einigen Tropfen einer *n* *Natriummethylat*-Lösung versetzt. Nach einigen Min. schieden sich prismenartige Kristalle aus. Aus Methanol 1.4 g (92%). Die Verbindung schmolz partiell bei 182–185°, verfestigte sich wieder und schmolz dann bei 238–239°.

$C_9H_{17}NO_4$ (203.2) Ber. C 53.19 H 8.43 N 6.89 Gef. C 53.16 H 8.46 N 6.88

[526/67]