

Frieder W. Lichtenthaler, Herbert Leinert¹⁾ und Ulrich Scheidegger²⁾

Nitromethan-Kondensation mit Dialdehyden, XIII³⁾

Zum sterischen Verlauf der Cyclisierung aliphatischer 1.5-Dialdehyde mit Nitromethylen-Verbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 1. Dezember 1967)

Der sterische Verlauf der Cyclisierung von Glutardialdehyd und β -Phenyl-glutardialdehyd mit Nitromethan, Nitroäthan, 1-Nitro-propan und Phenylnitromethan wird durch die Größe des Restes R der Nitromethylen-Komponente RCH_2NO_2 bestimmt. Bei $R = H$ oder CH_3 entstehen bevorzugt Produkte mit äquatorialer Orientierung der Nitro- bzw. Hydroxyl-Gruppen (*all-trans*-Konfiguration). Bereits bei $R = C_2H_5$, insbesondere jedoch bei $R = C_6H_5$ sind Verbindungen mit chiraler Konfiguration die Hauptprodukte. — Die Nitrodiole **6**, **8**, **22**, **24**, **29** und **36** lassen sich durch saure Acetylierung in die Di-*O*-acetate, durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Amindiole, als Hydroacetate, *N*-Acetate bzw. Triacetate charakterisiert, überführen. — Die Konfiguration und Konformation der dargestellten Nitrodiole bzw. ihrer Folgeprodukte ergab sich aus einer, z.T. durch Spinentkopplung gestützten, Analyse der Ringprotonen-NMR-Signale bei 100 MHz (Abbild. 1—4).

Bei Nitromethan-Cyclisierung eines 1.5-Dialdehyds⁴⁾ entstehen drei neue tertiäre C-Atome, wodurch — je nach Art des Dialdehyds — drei, sechs oder acht diastereomere Nitrodiole gebildet werden können. Experimentell beobachtet man jedoch eine beachtliche Stereoselektivität, da ein Isomeres in Ausbeuten von 40—60%, zwei bis höchstens drei weitere in geringen Mengen (5—30%) isoliert werden können. Obwohl weder kinetische Messungen vorliegen noch exakte Daten über die Isomerenverteilung im anfallenden Nitrodiole-Gemisch, lassen sich anhand der präparativen Befunde von 18 1.5-Dialdehyd-Nitromethan-Cyclisierungen⁴⁻⁶⁾ einige wichtige Aussagen über den sterischen Verlauf dieser Reaktion machen.

Der Primärschritt der Cyclisierung, die Bildung der *aci*-Nitro-Salze **1—4**, ist in der Isomerenverteilung abhängig von den Reaktionsbedingungen. In wäßrigem oder wäßrig-alkoholischem Medium mit Kaliumhydrogencarbonat⁷⁾, Natrium-

¹⁾ Aus der Dissertat. H. Leinert, Techn. Hochschule Darmstadt 1967.

²⁾ Research Laboratory, Varian AG, Zürich, Schweiz.

³⁾ XII. Mitteil.: F. W. Lichtenthaler und H. Leinert, Chem. Ber. **101**, 1815 (1968), vorstehend.

⁴⁾ F. W. Lichtenthaler in W. Foerst, „Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV“, S. 140, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

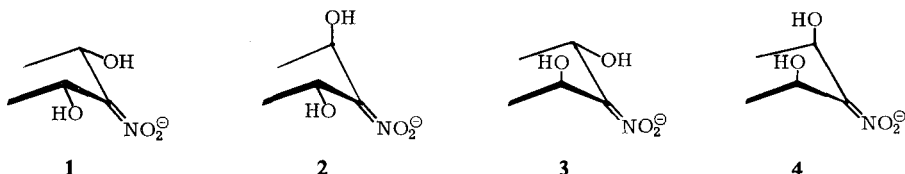
⁵⁾ F. W. Lichtenthaler und T. Nakagawa, Chem. Ber. **100**, 1833 (1967); F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, ebenda **100**, 1845 (1967); F. W. Lichtenthaler und H. K. Yahya, ebenda **100**, 2389 (1967); **101**, 908 (1968).

⁶⁾ A. Hasegawa und H. Z. Sable, persönliche Mitteil.

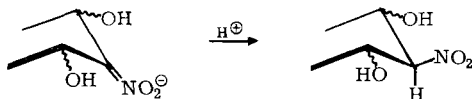
⁷⁾ H. H. Baer, Chem. Ber. **93**, 2865 (1960); J. Amer. chem. Soc. **84**, 83 (1962).

carbonat⁸⁾, Natriumhydroxid bzw. Natriummethylat⁴⁾ als Base wird bevorzugt das thermodynamisch stabilste Isomere **1** gebildet oder als Zwischenstufe durchlaufen. Daneben entstehen geringere Mengen an **2** und **3** mit jeweils einer axialen OH-Gruppe. Das relative Verhältnis der Isomeren **1**–**3** wird dabei weitgehend durch Art und Konformation der α -Substituenten des Dialdehyds im Sinne der Cram'schen Regel⁹⁾ bestimmt.

Wird die Cyclisierung dagegen mit Natriummethylat in wasserfreiem Lösungsmittel vorgenommen, wobei *aci*-Nitro-Salze meist als solche isoliert werden können, so überwiegen im Isomerengemisch zwar weiter Verbindungen des Typs **1**, **2** und **3**, jedoch kann auch das thermodynamisch instabilste Isomere **4** in z. T. beträchtlichen Mengen entstehen.



Sterisch einheitlich und offensichtlich thermodynamisch gesteuert verläuft der Sekundärschritt, die Acidifizierung der *aci*-Nitro-Salze. Ausgehend vom direkten Cyclisierungsgemisch oder dem nach Epimerisierung erhaltenen entstehen unabhängig von der Art des Ansäuerns (z. B. mit Eisessig, verd. Salzsäure, saurem Ionenaustauscher oder mit KHSO_4) Nitrodiole mit äquatorialer Nitrogruppe, d. h. das Proton wird von der axialen Seite her angelagert.



Zwei Ausnahmen hiervon bestehen in der Bildung von 3-Nitro-3-desoxy-*muco*-inosit¹⁰⁾ und von 3-Nitro-3-desoxy-*ribosiden*¹¹⁾ bei Nitromethan-Cyclisierung von *xylo*-Pentodialdose bzw. *L'*- und *D'*-Methoxydiglykolaldehyd. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Konformation des intermediären *aci*-Nitro-Salzes nicht eindeutig fixiert ist.

Ein sterisch analoger Verlauf der 1,5-Dialdehyd-Cyclisierung mit Nitroalkanen – z. B. beim Übergang von Nitromethan zu Nitroäthan, 1-Nitro-propan und Phenyl-nitromethan – ist fraglich, da ein Einfluß der Nitromethylen-Substituenten (CH_3 , CH_3CH_2 , C_6H_5) auf die sterische Anordnung der beiden OH-Gruppen zu erwarten ist, und zum anderen die Nitrogruppe nicht notwendigerweise äquatoriale Orientierung einnehmen wird. Für Dialdehyd-Nitroalkan-Cyclisierungen liegen bisher jedoch nur

⁸⁾ F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **96**, 945 (1963).

⁹⁾ E. L. Eliel, „Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen“, S. 83, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966; G. Baschang, Liebigs Ann. Chem. **663**, 167 (1963).

¹⁰⁾ F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **94**, 3071 (1961); Angew. Chem. **75**, 93 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 662 (1962).

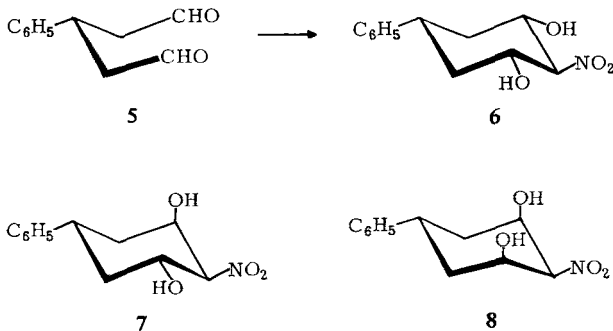
¹¹⁾ H. H. Baer und H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. **81**, 5184 (1959); H. H. Baer und A. Ahamad, Canad. J. Chem. **41**, 2931 (1963).

einzelne präparative Befunde vor¹²⁻¹⁷⁾, die keine eindeutigen Aussagen über den sterischen Verlauf gestatten.

Vorliegende Mitteilung befaßt sich nun mit den Umsetzungen von Glutardialdehyd und β -Phenyl-glutardialdehyd — mangels α -Substituenten kann eine Beeinflussung im Sinne der Cram'schen Regel ausgeschlossen werden — mit Nitromethan, Nitroäthan, 1-Nitro-propan und Phenylnitromethan im Hinblick auf eine Klärung des sterischen Verlaufs der „Dialdehyd-Nitroalkan-Cyclisierung“.

1. Nitromethan-Cyclisierung von β -Phenyl-glutardialdehyd

Sechs Isomere, und zwar vier *meso*- und zwei *racem*. Formen, können theoretisch bei der Nitromethan-Cyclisierung des Dialdehyds **5** gebildet werden. Im Hinblick auf die bevorzugte Bildung der thermodynamisch stabileren Isomeren bei analogen Cyclisierungen (s. oben) dürfte der sterisch große Phenyl-Substituent im Cyclisierungsschritt bevorzugt, wenn nicht ausschließlich, äquatoriale Orientierung einnehmen, zum anderen sollte die Acidifizierung der primär gebildeten cyclischen *aci*-Nitro-Salze stereospezifisch im Sinne einer axialen Anlagerung der Protonen erfolgen. Schließt man somit die Isomeren mit axialer Orientierung der beiden großen Substituenten (C_6H_5 bzw. NO_2) aus, bleiben **6**, **7** und **8** als wahrscheinliche Reaktionsprodukte, wobei **6** auf Grund all-äquatorialer Orientierung der Reste als Hauptprodukt zu erwarten ist.



Die experimentellen Befunde bestätigen diese Folgerungen. Cyclisierung mit Natriummethylat in wäßrig-methanolischem Medium führt zu dem thermodynamisch stabilsten Isomeren **6**, in absolutem Methanol entsteht neben **6** das vergleichsweise instabile Isomere **8** — bedingt durch die Schwerlöslichkeit des entsprechenden *aci*-Nitro-Salzes. **7** dagegen ließ sich weder isolieren noch dünnschichtchromatographisch nachweisen.

¹²⁾ S. W. Gunner, W. G. Overend und N. R. Williams, Chem. and Ind. **1964**, 1523.

¹³⁾ H. H. Baer und G. V. Rao, Liebigs Ann. Chem. **686**, 210 (1965).

¹⁴⁾ F. W. Lichtenhaler und H. Zinke, Angew. Chem. **78**, 774 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 737 (1966).

¹⁵⁾ F. W. Lichtenhaler, H. Leinert und H. K. Yahya, Z. Naturforsch. **21b**, 1004 (1966).

¹⁶⁾ F. W. Lichtenhaler und H. K. Yahya, Carbohydrate Res. **5**, 485 (1967).

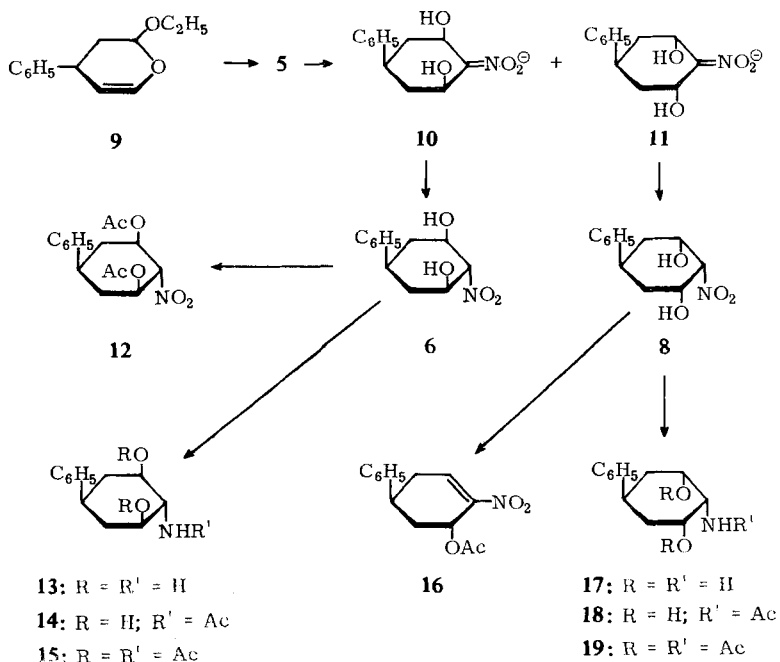
¹⁷⁾ S. Zen, Y. Takeda, A. Yasuda und S. Umezawa, Bull. chem. Soc. Japan **40**, 431 (1967).

β -Phenyl-glutarialdehyd (**5**) wurde durch saure Hydrolyse von 2-Äthoxy-4-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran (**9**) dargestellt¹⁸⁾ und ohne weitere Reinigung¹⁹⁾ zur Cyclisierung verwendet. Bei Umsetzung mit Nitromethan/Natriummethylat in absol. Methanol fällt nach kurzer Zeit ein *aci*-Nitro-Salz aus, dem die Konfiguration **11** zugeschrieben werden muß, da bei Ansäuern ausschließlich das „*cis*-Isomere“ 4*t*-Nitro-1*r*-phenyl-cyclohexandiol-(3*t*.5*t*) (**8**)²⁰⁾ gebildet wird. Die Anwesenheit eines zweiten, in Methanol löslichen *aci*-Nitro-Salzes (**10**) ergibt sich aus der Isolierung des „*trans*-Isomeren“ 4*t*-Nitro-1*r*-phenyl-cyclohexandiol-(3*c*.5*c*) (**6**) nach Ansäuern der Mutterlauge.

Die Ausbeuten an isoliertem Produkt, jeweils bezogen auf das Pyranderivat **9**, betragen nur 10 (**8**) bzw. 18% (**6**). Dünnschichtchromatographisch ließ sich jedoch feststellen, daß im Cyclisierungsgemisch nach Ansäuern nur zwei Nitrodiole vorliegen (**6** bzw. **8**), des weiteren, daß das *aci*-Nitro-Salz **11** auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Methanol quantitativ aus dem Gemisch mit **10** abgetrennt wird.

Das *trans*-Isomere **6** ließ sich durch saure Acetylierung glatt in ein Diacetat (**12**) überführen, durch katalytische Hydrierung über Platin in Methanol/Eisessig in das entsprechende Amin 4*t*-Amino-1*r*-phenyl-cyclohexandiol-(3*c*.5*c*) (**13**), das als Hydrochlorid, *N*-Acetat (**14**) und Triacetat (**15**) charakterisiert wurde.

Im Falle des *cis*-Isomeren **8** ließ sich durch katalytische Hydrierung analog das 4*t*-Amino-1*r*-phenyl-cyclohexandiol-(3*t*.5*t*) (**17**) – als Hydroacetat, *N*-Acetat (**18**)



¹⁸⁾ R. I. Longley jr., W. S. Emerson und T. C. Shafer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2012 (1952).

¹⁹⁾ Destillation des Hydrolyseproduktes liefert zwar **6** in reiner Form, jedoch nur in 40proz. Ausbeute¹⁸⁾.

²⁰⁾ Wir bevorzugen für die im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen die *r.c.t*-Notation²¹⁾.

²¹⁾ Rules for IUPAC Notation for Organic Compounds, S. 75, London 1961; s.a. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Bd. V, 1 (3. Erg.-Werk), S. XXXV und L–LII.

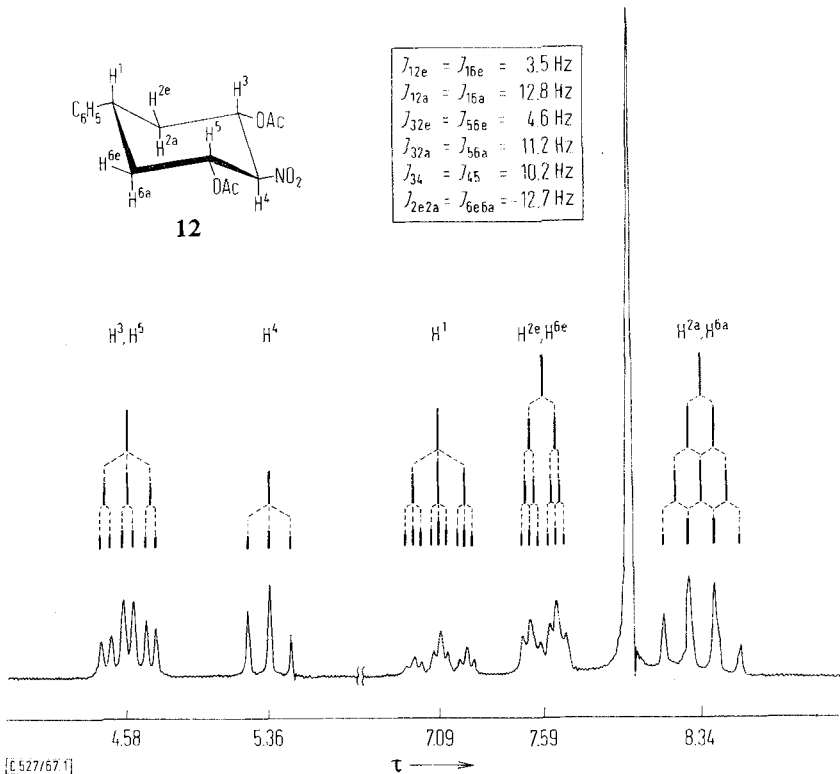
und Triacetat (**19**) charakterisiert — gewinnen. Bei der sauren Acetylierung von **8** dagegen wird unter Bedingungen, die **6** glatt in das Diacetat **12** überführen, nicht das erwartete Diacetat erhalten, sondern 4-Nitro-5*t*-acetoxy-1*r*-phenyl-cyclohexen-(3) (**16**) infolge Wasserabspaltung, welche durch die jeweils axiale Orientierung des Nitromethylen-Wasserstoffs und der beiden OH-Gruppen begünstigt ist.

Konfigurationszuordnung

1. all-trans-Konfiguration für **6** und seine Folgeprodukte **12–15**

Die all-äquatoriale Orientierung der Substituenten in dem durch Nitromethan-Cyclisierung von **5** erhaltenen Isomeren vom Schmp. 190–191° sowie dessen Folgeprodukten ließ sich zwanglos aus den 100 MHz-Spektren des Diacetats **12** bzw. des Triacetats **15** in CDCl_3 ableiten.

Das Nitrodiacetat **12** (Abbild. 1) ergab für die Methyl-Resonanzen der beiden Acetoxy-Gruppen ein 6H-Signal im $\delta\tau$ -Gebiet, was auf deren sterische Identität hinweist und auf Grund der Signallage²²⁾ (8.02τ) deren äquatoriale Orientierung beweist. Diese Zuordnung wird unterstützt durch den Aufspaltungsmodus und die Größe der Kopplungskonstanten der für H^4 bzw. H^3 und H^5 erhaltenen Multiplets.



Abbild. 1. 100 MHz-NMR-Spektrum in CDCl_3 von 4*r*-Nitro-3*c*,5*c*-diacetoxy-1*r*-phenyl-cyclohexan (**12**)

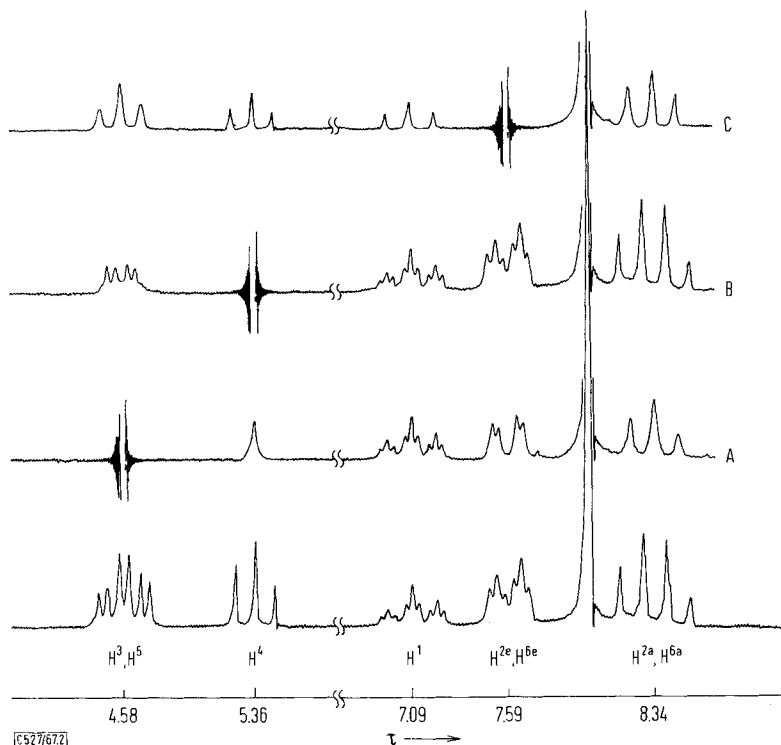
²²⁾ F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Carbohydrate Res. **6** (1968), im Druck.

Nur bei jeweils axialer Orientierung dieser Protonen lassen sich die erhaltenen Daten interpretieren: ein 1:2:1-Triplett für H^4 bei 5.36 τ mit $J_{aa} = 10.2$ Hz, sowie ein 1:1:2:2:1:1-Sextett für H^3, H^5 bei 4.58 τ mit großer ($J_{aa} = 11.2$ Hz) und kleiner Kopplung ($J_{ae} = 4.6$ Hz). Die Richtigkeit dieser Zuordnungen läßt sich des weiteren durch Doppelresonanz beweisen: Eliminierung aller Kopplungen mit H^4 durch genügendes Einstrahlen des 5.36- τ -Signals vereinfacht das H^3, H^5 -Sextett zu einem Quartett (Abbild. 2, B), während umgekehrt Einstrahlung des 4.58- τ -Signals (H³, H⁵) das H^4 -Triplet in ein Singulett überführt (Abbild. 2, A).

Die sterische Orientierung des Phenyl-Restes an C-1 läßt sich in eindeutiger Weise aus dem für H^1 erhaltenen Multipllett herleiten. Bei einer axialen Orientierung (Fall I) muß dieses zwei starke diaxiale Kopplungen mit H^{2a}, H^{6a} aufweisen (neben der viel



schwächeren axial-äquatorialen Aufspaltung mit H^{2e}, H^{6e}), während ein äquatoriales H^1 (Fall II) durch die a,e- resp. e,e-Kopplungen eine viel kleinere Aufspaltung erfährt. Der Unterschied zeigt sich demnach vor allem in der Signalbreite von H^1 (axiale Lage ca. 25–30 Hz, äquatoriale Lage ca. 10–15 Hz). Wie sich aus Abbild. 1



Abbild. 2. Spinnettkopplung der Ringprotonen in 12

ergibt, wird für H^1 ein Triplet von Triplets bei 7.09τ mit großer und kleiner Koppelkonstante ($J_{aa} = 12.8 \text{ Hz}$, $J_{ae} = 3.5 \text{ Hz}$) erhalten, wodurch Fall II (axiale Orientierung des Phenyl-Restes) ausgeschlossen werden kann.

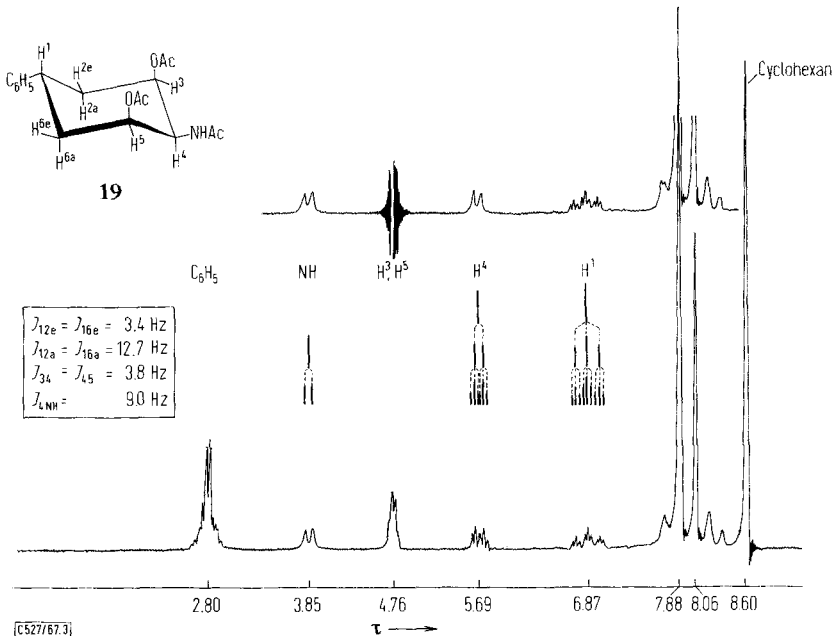
Diese Zuordnung wird bestätigt durch die Spinentkopplung: Einstrahlung der Absorptionsfrequenz von H^{2e}, H^{6e} bei 7.59τ (Abbild. 2, C) eliminiert die a, e-Kopplung im Signal von H^1 und vereinfacht dieses zu einem durch die diaxialen Kopplungen verursachten Triplet.

Das Amindiol-triacetat **15** lieferte für die Acetylgruppen zwei Signale der Intensität 2 : 1, wobei das 6H-Signal auf Grund seiner chemischen Verschiebung²²⁾ (7.98τ) zwei äquatorialen Acetoxygruppen, das 3H-Singulett bei 8.08τ einer äquatorialen Acetaminogruppe zuzuordnen ist. Die Aufspaltung der Ring-CH-Protonen stimmt, abgesehen von minimalen Unterschieden in der Größe der J -Werte, mit der für das Nitrodiacetat **12** erhaltenen überein, wobei das H^4 -Multiplet, infolge zusätzlicher Kopplung mit dem NH der Acetaminogruppe (9.8 Hz -Dublett bei 3.95τ) zu einem 1 : 3 : 3 : 1-Quartett aufspaltet.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann dem isolierten Nitrodiol und dessen Folgeprodukten eindeutig die *all-trans*-Konfiguration (**6** bzw. **12**–**15**) zugeordnet werden.

2. 1r.3t.4t.5t-Konfiguration für **8** und seine Folgeprodukte **17**–**19**

Die Konfigurationszuordnung des bei Nitromethan-Cyclisierung von **5** in wasserfreiem Medium erhaltenen, zu **6** isomeren 4-Nitro-1-phenyl-cyclohexandiols-(1.3) (Schmp. 139 – 140°) erfolgte auf analoge Weise. Zwar wird bei Acetylierung des



Abbild. 3. 100 MHz-Spektrum in $CDCl_3$ und Spinentkopplung (Ausschnitt) von 4r-Acetamino-3t,5t-diacetoxy-1r-phenyl-cyclohexan (**19**). (Die Verbindung kristallisiert mit 0.5 Mol Cyclohexan)

Nitrodiols nicht das für eine eingehende NMR-Analyse günstige Diacetat erhalten, jedoch folgt aus der überaus leichten Eliminierung einer OH-(bzw. OAc-)Gruppe unter Bildung eines Nitrocyclohexens (**16**) die axiale Orientierung mindestens einer der OH-Gruppen.

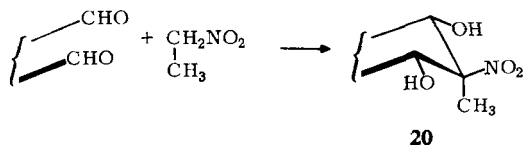
Anhand des Amindiol-triacetats (**19**) ließ sich jedoch eine eingehende NMR-Analyse durchführen (Abbild. 3).

Die Methyl-Resonanzen der Acetyl-Gruppen ergeben zwei Signale im 8τ -Gebiet, deren eines (8.06τ , 3H) einer äquatorialen Acetamino-Gruppe zuzuordnen ist²²), während das 6H-Singulett bei 7.88τ einerseits auf die sterische Äquivalenz der Acetoxy-Reste hinweist, andererseits aufgrund des niedrigen τ -Wertes auf deren axiale Orientierung. Diese Zuordnungen werden unterstützt durch Aufspaltungsmodus und Größe der Kopplungskonstanten für die Signale von H^4 bzw. H^3 und H^5 . Nur bei äquatorialer Stellung von H^3 und H^5 kann H^4 zu dem beobachteten Sextett mit $J_{34} = J_{45} = 3.8$ Hz und $J_{4,NH} = 9.0$ Hz aufspalten (vgl. Abbild. 3) bzw. für H^3 , H^5 ein — aufgrund der annähernd gleichen Kopplungskonstanten ($J_{32a} \approx J_{32e} \approx J_{56a} \approx J_{56e} = 3-4$ Hz) nicht aufgelöstes — Multipllett mit geringer Bandenbreite (10 Hz)²³) erhalten werden. Diese Interpretation läßt sich des weiteren durch Doppelresonanz beweisen, die bei Eliminierung der Kopplung von H^3 und H^5 mit H^4 (vgl. Abbild. 3, Ausschnitt) das H^4 -Sextett zu einem Dublett vereinfacht.

Aus diesen Befunden ergibt sich eindeutig die *cis*-Stellung der Substituenten an C-3 bis C-5. Die Konfiguration an C-1 läßt sich ähnlich wie bei **12** (Abbild. 1) aus dem für dieses A_2M_2X -System mit axialem X (Fall I) zu fordernden Tripllett von Tripletts für H^1 (6.87τ in Abbild. 3) mit einer Signalbreite von ca. 30 Hz ableiten. Somit besitzt der Phenyl-Rest äquatoriale Orientierung und die erhaltenen Produkte **8** bzw. **17–19** jeweils *trans*-Konfiguration zum Bezugssubstituenten (C_6H_5).

2. Nitroäthan-Cyclisierung von 1.5-Dialdehyden

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen¹²⁻¹⁷) lassen sich bei Nitroäthan-Cyclisierung von 1.5-Dialdehyden *C*-Methyl-nitrodirole der Konfiguration **20**²⁴) in Ausbeuten von 14–40% als solche oder als Folgeprodukte isolieren. Bei den im folgenden beschriebenen Umsetzungen von Glutar- und β -Phenyl-glutaraldehyd

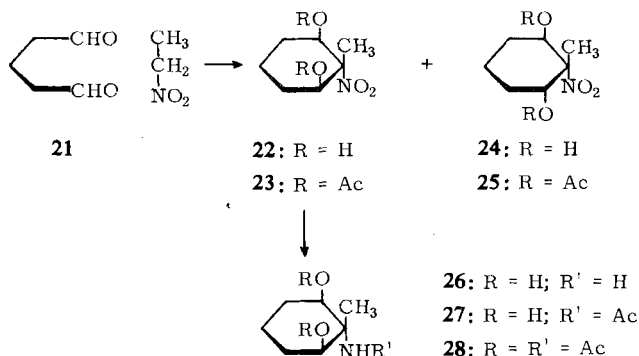


mit Nitroäthan gelingt die Isolierung von Isomeren der Konfiguration **20** in 63- bzw. 50proz. Ausbeute. Hieraus kann geschlossen werden, daß der sterische Verlauf einer 1.5-Dialdehyd-Nitroäthan-Cyclisierung weitgehend analog der des Nitromethans verläuft, d.h. das thermodynamisch stabilste Isomere mit der Nitro- und den beiden Hydroxyl-Gruppen in äquatorialer Stellung wird bevorzugt gebildet.

²³) H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas und W. Brügel, Liebigs Ann. Chem. **683**, 64 (1965).

²⁴) F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 577.

Die Cyclisierung von *Glutardialdehyd* (**21**), in Form seiner 25proz. wäßrigen Lösung, mit Nitroäthan/Natronlauge in Methanol und anschließende Neutralisation mit Ionenaustauscher führt zu einem Gemisch, in dem dünn-schichtchromatographisch²⁵⁾ zwei Isomere nachweisbar sind. Hieraus läßt sich das Hauptprodukt 1-Nitro-1*r*-methyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*) (**22**) in 52proz. Ausbeute als Nadeln vom Schmp. 121–123°²⁶⁾ isolieren. Saure Acetylierung führt zum Diacetat (**23**), katalytische Hydrierung liefert 1-Amino-1*r*-methyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*), das sich als Hydroacetat (**26**·AcOH), *N*-Acetat (**27**) und Triacetat (**28**) charakterisieren läßt.



Das zweite Isomere (**24**) ließ sich als solches nicht rein gewinnen, konnte jedoch als Diacetat (**25**) dünn-schichtchromatographisch einheitlich in 4proz. Ausbeute isoliert werden.

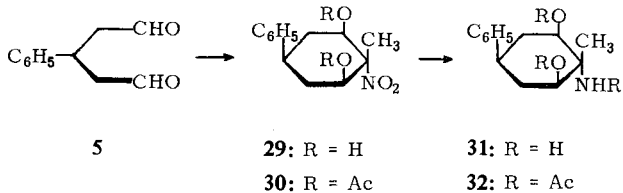
Die Konfiguration von **22** und seiner Folgeprodukte ergab sich aus NMR-spektroskopischen Daten in CDCl_3 : **23** und **28** zeigten für die Methylprotonen der Acetoxy-Gruppen jeweils ein 6H-Signal bei 8.03 bzw. 7.97 τ , was auf deren sterische Äquivalenz hinweist und auf Grund der Signallage²²⁾ die äquatoriale Orientierung der Acetoxy- bzw. OH-Gruppen beweist. Die Konfiguration am tertiären Zentrum ergab sich aus der Methylprotonen-Signallage der Acetamino-Gruppe (8.17 τ) in **27**, deren diamagnetische Verschiebung aus dem für CH-NHAc -Gruppen erhaltenen Bereich²⁴⁾ nur durch Vorliegen einer äquatorial orientierten Gruppe interpretiert werden kann.

Das zweite Isomere, als Diacetat (**25**) isoliert, lieferte im CDCl_3 -Spektrum — im Gegensatz zu **23** — zwei Acetoxy-Resonanzen bei 7.93 und 7.99 τ . Aufgrund der unterschiedlichen Signallage sind beide Acetyl-Gruppen sterisch verschieden, woraus sich zwangsläufig die unsymmetrische Konfiguration (**24**) für das Nebenprodukt der Cyclisierung ergibt.

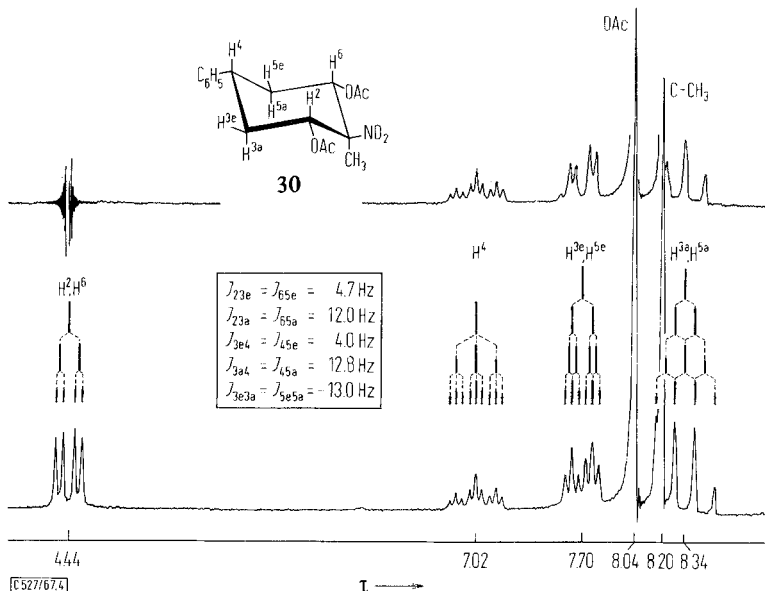
²⁵⁾ Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄ (E. Merck AG, Darmstadt), Schichtdicke 0.2 mm, mit Chloroform/Methanol (20:1) als Laufmittel. Nachweis durch Entwicklung in Jod-Dampf.

²⁶⁾ Nach Erscheinen unserer vorläufigen Mitteilung¹⁵⁾ ist von *Umezawa et al.*¹⁷⁾ über die Glutardialdehyd-Nitroäthan-Cyclisierung berichtet worden. Diese Autoren erhielten ein Produkt vom Schmp. 135–136°, das jedoch auf Grund der Identität der Folgeprodukte mit dem unseren identisch ist.

Die Nitroäthan-Cyclisierung von β -Phenyl-glutarialdehyd (**5**) mit Natrium-methylat in Methanol (3 Stdn. bei 25°) verlief sterisch analog der von **21**. So ließ sich 1-Nitro-1*r*-methyl-4*c*-phenyl-cyclohexandiol-(2*c*,6*c*) (**29**) in 50proz. Ausbeute, bezogen auf **9**, isolieren. Acetylierung führte glatt (90%) zum Diacetat (**30**), Hydrierung über Platin zu 1-Amino-1*r*-methyl-4*c*-phenyl-cyclohexandiol-(2*c*,6*c*) (**31**), das als Hydroacetat und Triacetat (**32**) charakterisiert wurde.



Die 2*c*.4*c*.6*c*-Konfiguration relativ zum Bezugssubstituenten (CH₃) ließ sich aus dem 100 MHz-Spektrum des Nitrodiacetates **30** in CDCl₃ ableiten (Abbild. 4): Die Methyl-Resonanzen der beiden Acetoxy-Gruppen ergeben — analog dem Nitrodiacetat **23** (s. oben) — ein 6H-Signal bei 8.04 τ , das auf Grund der Signallage das Vorliegen zweier äquatorialer Acetoxy-Gruppen beweist. Entsprechend wird für die beiden Ringprotonen H² und H⁶ das für den X-Teil eines AMX-Systems zu erwartende Quartett gleicher Intensität mit großer ($J_{aa} = 12.0$ Hz) und kleiner ($J_{ac} = 4.7$ Hz) Kopplung erhalten, das noch durch Doppelresonanz (Abbild. 4, Ausschnitt) bewiesen werden kann.



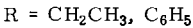
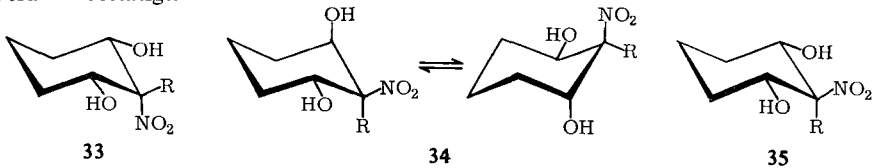
Abbild. 4. 100 MHz-Spektrum in CDCl₃ von 1-Nitro-2*c*,6*c*-diacetoxy-1*r*-methyl-4*c*-phenyl-cyclohexan (**30**) und Spinertkopplung (Ausschnitt)

Die in Analogie zur Nitromethan-Cyclisierung von **5** erwartete äquatoriale Orientierung des Phenyl-Restes geht eindeutig aus dem Aufspaltungsmodus für H^4 hervor, das die für ein A_2M_2X -System mit axialem H^4 (Fall I, S. 1824) zu fordernde Nonett-Feinstruktur (7.02τ in Abbild. 4) aufweist.

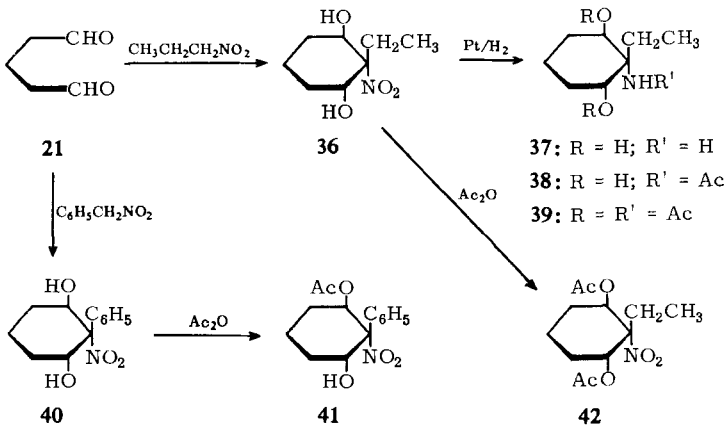
Das 100 MHz-Spektrum des Amindiol-triacetats **32** ist hinsichtlich der Aufspaltung der Ringprotonen, abgesehen von minimalen Unterschieden der J -Werte, analog. Allerdings treten bei 4.65 (NH) und 8.15τ (NHAc) zwei weitere Signale auf, deren letzteres auf Grund der diamagnetischen Verschiebung²⁴⁾ die äquatoriale Orientierung der Acetamino-Gruppe erweist und somit die Konfiguration am tertiären Zentrum festlegt.

3. Glutardialdehyd-Cyclisierung mit 1-Nitro-propan und Phenylnitromethan

Vergrößert man die sterische Raumbeanspruchung des Nitromethan-Substituenten weiter, so z. B. von H und CH_3 zu CH_3CH_2 und C_6H_5 , so ist zu erwarten, daß infolge sterisch annähernd gleicher Größe dieser Substituenten und der Nitrogruppe die äquatoriale Orientierung letzterer im Cyclisierungsschritt nicht mehr bevorzugt ist. Wie sich anhand von Kalottenmodellen zeigen läßt, weisen von den jeweils drei möglichen Glutardialdehyd-Cyclisierungsprodukten (**33**–**35**) die der Konfiguration **34** die geringste sterische Hinderung auf und sollten somit bevorzugt gebildet werden. Diese Folgerungen werden durch die im folgenden beschriebenen experimentellen Befunde bestätigt.



Bei Kondensation von Glutardialdehyd mit 1-Nitro-propan (in Gegenwart von $2n$ NaOH) bzw. Phenylnitromethan (in Gegenwart von methanolischer $NaOCH_3$ -Lösung) entstehen sterisch identische Produkte, und zwar DL-1-Nitro-1 α -äthylcyclohexandiol-(2c.6t) (**36**) bzw. DL-1-Nitro-1 α -phenylcyclohexandiol-(2c.6t) (**40**), die sich in Ausbeuten von 36 bzw. 50% isolieren lassen.



Das äthyl-verzweigte Nitrodiol konnte durch saure Acetylierung glatt in das Diacetat (**42**), durch Hydrierung über Platin in das entsprechende Amin — als Hydroacetat (**37**·AcOH), *N*-Acetat (**38**) und Triacetat (**39**) charakterisierbar — übergeführt werden. Im Gegensatz hierzu lieferte das phenyl-substituierte Nitrodiol **40** bei saurer Acetylierung nur ein Monoacetat (**41**) und bei katalytischer Hydrierung (Pt in Methanol/Essigsäure, Raney-Nickel) Benzylamin als einzig nachweisbares Reaktionsprodukt.

Die Konfigurationszuordnung ergab sich aus NMR-spektroskopischen Daten. Das äthyl-verzweigte Nitrodiol zeigte im NMR-Spektrum in CDCl_3 neben einem breiten, unstrukturierten 2H-Multiplett für H^2 und H^6 (um 5.5τ) zwei scharfe 1H-Dubletts bei 6.91 ($J = 3.0$ Hz) und 7.33τ ($J = 6.0$ Hz). Sie verschwinden bei Zusatz von Trifluoressigsäure und sind somit auf OH-Protonen zurückzuführen, die auf Grund ihrer verschiedenen chemischen Verschiebung sowie der unterschiedlichen Kopplungskonstanten sterisch nicht identisch sind. Entsprechend werden im NMR-Spektrum des Nitrodiacetats **42** zwei Acetoxy-Resonanzen (3H-Signale bei 7.94 und 7.99τ) erhalten, sowie für zwei Ringprotonen zwei 1H-Multipletts bei 4.25 und 4.54τ mit Bandenbreiten von 17 bzw. 8 Hz. Da beide Ringprotonen hinsichtlich ihres Aufspaltungsmodus als X-Teil eines ABX-Typs aufzufassen sind, sollte bei äquatorialer Orientierung von H_X die Bandenbreite $W = J_{AX} + J_{BX} = J_{ae} + J_{ce} = 6 \pm 3$ Hz²⁷⁾ betragen, bei axialem H_X dagegen, infolge $W = J_{aa} + J_{ac} = 14 \pm 4$ Hz²⁷⁾. Somit ist das 4.25τ -Multiplett ($W = 17$ Hz) einem axialen, das 4.54τ -Signal mit $W = 8$ Hz einem äquatorialen Wasserstoffatom zuzuordnen.

Diese Befunde zeigen eindeutig die sterische Nichtäquivalenz der OH- bzw. OAc-Gruppen, wodurch die sterisch symmetrischen Isomeren **33** bzw. **35** ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) ausgeschlossen werden können. Das phenyl-verzweigte Nitrodiol lieferte neben den C_6H_5 - und Ring- CH_2 -Protonen zwei 1H-Multipletts bei 4.42 und 4.87τ mit Bandenbreiten von 13 bzw. 6 Hz, wie sie für das X-Proton eines ABX-Systems für axiale ($W = 14 \pm 4$ Hz) bzw. äquatoriale Orientierung von H_X ($W = 6 \pm 3$ Hz) zu erwarten sind. Auf Grund der Nichtäquivalenz der beiden Ringprotonen lassen sich von den drei theoretisch möglichen Verbindungen wieder die symmetrischen Isomeren **33** und **35** ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) eindeutig ausschließen.

Die Entscheidung, welche der beiden OH-Gruppen in **40** bei Umsetzung mit Acetanhydrid acetyliert wurde, läßt sich auf Grund der chemischen Verschiebung der beiden Ring-CH-Multipletts des Acetylierungsproduktes **41** treffen. Hierin zeigt das CH-Multiplett mit 13 Hz-Bandenbreite (H_a) eine im Vergleich zu **40** praktisch identische Signallage (4.40 bzw. 4.42τ). Das H_e -Multiplett mit 6 Hz-Bandenbreite ist dagegen paramagnetisch um 0.87 ppm (von 4.87 nach 4.00τ) verschoben — ein Effekt, wie er für das CH-Proton eines sekundären Alkohols bzw. dessen Acetat zu erwarten ist²⁹⁾. Es ist somit die axiale OH-Gruppe acetyliert worden.

²⁷⁾ Abgeleitet unter Zugrundelegung der von *Bothner-By*²⁸⁾ für Cyclohexan- und Pyranose-Derivate zusammengestellten Kopplungskonstanten: $J_{aa} = 8.1 - 12.4$ Hz (29 Beispiele), $J_{ae} = 2.0 - 6.5$ Hz (20) und $J_{ee} = 1.2 - 3.0$ Hz (9).

²⁸⁾ *A. Bothner-By* in „Advances in Magnetic Resonance“, Vol. I, S. 228–232, Academic Press, New York 1965.

²⁹⁾ *L. M. Jackman*, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, S. 55, Pergamon Press, London, New York 1959.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Fa. C. F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim, sind wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrisch beheizten Bock-Monoscop bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Aufnahme der IR-Spektren diente ein Perkin-Elmer-Gitterspektrometer 125. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian A-60 bzw. Varian HA-100 aufgenommen, Tetramethylsilan (CDCl_3 , DMSO-d_6) und Natrium-3-trimethylsilyl-propan-sulfonat (D_2O) als innere Standards, δ in ppm (τ -Skala).

Nitromethan-Cyclisierung von β -Phenyl-glutardialdehyd

β -Phenyl-glutardialdehyd (**5**): 15.0 g (74 mMol) 2-Äthoxy-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran (**9**)¹⁸ wurden in einem Gemisch von 45 ccm Dioxan, 8 ccm Wasser und 3 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. bei 45–60° gehalten. Danach gab man langsam 3.3 g Natriumhydrogencarbonat zu. Die untere Phase wurde verworfen, die obere i. Vak. zu einem Sirup¹⁹ eingedampft, der in 200 ccm Methanol aufgenommen und direkt zur Cyclisierung verwendet wurde.

4t-Nitro-1r-phenyl-cyclohexandiol-(3t.5t) (**8**): Der oben erhaltenen methanol. Lösung von **5** (Rohprodukt) wurden 5.2 g Nitromethan zugefügt und im Verlauf einer Stde. unter Rühren 50 ccm methanol. *n* Natriummethylat-Lösung zugetropf. Gegen Ende der Zugabe schied sich ein Niederschlag ab, der nach 2stdg. Rühren abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurde (Mutterlauge = „Filtrat A“). Das *aci*-Nitrosalz (**11**) suspendierte man in 50 ccm Methanol und versetzte langsam mit 5 ccm Eisessig, wobei Lösung eintrat, jedoch nach wenigen Min. sich Stäbchen abschieden. Man ließ einen Tag bei 0° stehen und kristallisierte aus Methanol um: 2.0 g (10%, bez. auf **9**); Schmp. 139–140°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.3) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90 Gef. C 60.96 H 6.36 N 6.14

4t-Nitro-1r-phenyl-cyclohexandiol-(3c.5c) (**6**): Das vorstehend erhaltene „Filtrat A“ wurde mit Eisessig auf pH 4–5 angesäuert und i. Vak. bei 40° eingedampft. Hierbei setzte Kristallisation ein, zu deren Vervollständigung 1 Tag im Kühlschrank stehengelassen wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 3.7 g (18%, bez. auf **9**) blättchenartige Kristalle vom Schmp. 190–191°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (237.3) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90 Gef. C 60.53 H 6.50 N 5.98

4t-Nitro-3c.5c-diacetoxy-1r-phenyl-cyclohexan (**12**): 0.50 g Nitrodiol **6** wurden in 5 ccm Acetanhydrid, das einen Tropfen konz. Schwefelsäure enthielt, 30 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wurde in Eiswasser eingerührt. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert: 0.51 g (72%) seidig glänzende Nadeln; Schmp. 131–132°.

NMR: s. Abbild. 1 und 2.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (321.3) Ber. C 59.80 H 5.96 N 4.36 Gef. C 59.58 H 6.10 N 4.25

4t-Amino-1r-phenyl-cyclohexandiol-(3c.5c)-hydrochlorid (**13**·HCl): Zu einer vorhydrierten Suspension von 500 mg PtO_2 in 60 ccm einer 5proz. Lösung von Eisessig in Methanol gab man 1.0 g Nitrodiol **6** in 20 ccm Methanol und setzte die Hydrierung fort. Nach 24 Stdn. war die ber. Menge H_2 (330 ccm) aufgenommen. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde mit 2 ccm konz. Salzsäure versetzt und mehrmals nach Zugabe von Äthanol eingedampft. Der Rückstand wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert: 950 mg (90%); Schmp. 222–225° (nach vorherigem Sintern).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$ (243.7) Ber. C 59.30 H 7.40 N 5.75 Gef. C 59.07 H 7.43 N 5.52

4t-Acetamino-3c.5c-diacetoxy-1r-phenyl-cyclohexan (15): 1.0 g **13-Hydrochlorid** wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* und 15 ccm *Pyridin* 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde i. Vak. bei 45° auf 3 ccm eingeeengt und in Wasser gegossen. Der Niederschlag gab aus Cyclohexan/Essigester 1.1 g (81%) Nadeln; Schmp. 178–179°.

$C_{18}H_{23}NO_5$ (333.4) Ber. C 64.85 H 6.95 N 4.20 Gef. C 64.65 H 7.18 N 4.04

NMR (100 MHz in $CDCl_3$): 2.75 (5H-m, C_6H_5), 3.95 (1H-d, $J = 9.8$ Hz, NH), 5.05 (2H-sx mit $J_{34} = J_{45} = 10.5$, $J_{2a3} = J_{56a} = 11.0$ und $J_{2e3} = J_{56e} = 4.5$ Hz, H^3 und H^5), 5.74 (1H-q mit $J_{34} = J_{45} = 10.5$ und $J_{4,NH} = 9.8$ Hz, H^4), 7.21 (1H-n mit $J_{12a} = J_{16a} = 12.2$ und $J_{12e} = J_{16e} = 3.2$ Hz, H^1), 7.81 (2H-sx mit $J_{gem} = -12.0$ Hz, H^{2e} und H^{6e}), 7.98 (6H-s, 2 äquat. OAc), 8.08 (3H-s, äquat. NHAc), 8.18 τ (2H-q, H^{2a} und H^{6a}).

4t-Acetamino-1r-phenyl-cyclohexandiol-(3c.5c) (14): Zu 0.5 g *Triacetat 15* in 10 ccm absol. Methanol gab man einen Tropfen *n Natriummethylat*-Lösung und erhitzte 10 Min. auf 50–60°. Der nach dem Eindampfen erhaltenen Rückstand wurde aus Essigester/Cyclohexan umkristallisiert: 0.36 g (90%); Schmp. 217–218° (nach vorherigem Sintern).

$C_{14}H_{19}NO_3$ (265.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.19 H 7.68 N 5.69

4-Nitro-5t-acetoxy-1r-phenyl-cyclohexen-(3) (16): Zu einer Lösung von 300 mg *cis-Nitrodiol 8* in 5 ccm *Acetanhydrid* wurde unter Kühlung ein Tropfen konz. *Schwefelsäure* gegeben und 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde in Eiswasser eingerührt und der gebildete Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert: 250 mg (76%); Schmp. 110–112°.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.19 H 5.83 N 5.29

NMR ($CDCl_3$): 2.47 (1H-q mit $J_{2a3} = 6.0$ und $J_{2e3} = 2.5$ Hz; olefin. H), 2.83 (5H-m, C_6H_5), 4.92 (1H-t mit $J = 3.5$ Hz, H^5), 7.96 τ (3H-s, OAc).

4t-Amino-1r-phenyl-cyclohexandiol-(3t.5t)-hydroacetat (17·AcOH): Zu einer vorhydrierten Suspension von 500 mg PtO_2 in 70 ccm einer 5proz. Lösung von Eisessig in Methanol wurden 1.5 g *cis-Nitrodiol 8* in 30 ccm Methanol gegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach etwa 2 Stdn. war die ber. Menge H_2 (550 ccm) verbraucht. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde zur Entfernung der Essigsäure mehrmals mit Äthanol abgedampft und der Rückstand aus Methanol/Essigester umkristallisiert: 1.5 g (90%) Nadeln, Schmp. 169–171°.

$C_{12}H_{18}NO_2[CH_3CO_2]$ (267.3) Ber. C 62.90 H 7.92 N 5.24 Gef. C 63.08 H 8.16 N 5.20

4t-Acetamino-3t.5t-diacetoxy-1r-phenyl-cyclohexan (19): 900 mg **17-Hydroacetat** wurden mit 15 ccm *Acetanhydrid* und 500 mg frisch geschmolzenem *Natriumacetat* durch 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß acetyliert. Der nach dem Abdampfen erhaltene Rückstand wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten Chloroformauszüge wurden eingedampft. Umkristallisation aus Äthanol/Cyclohexan ergab 1.0 g (71%) blätchenartige Kristalle, die mit einem halben Mol Cyclohexan kristallisieren. Schmp. 160–161°.

NMR: s. Abbild. 3.

$C_{18}H_{23}NO_5 \cdot 1/2 C_6H_{12}$ (375.5) Ber. C 67.18 H 7.79 N 3.73 Gef. C 67.08 H 7.60 N 3.84

Acetylierung mit *Acetanhydrid*/*Pyridin* ergab ein identisches *Triacetat*.

4t-Acetamino-1r-phenyl-cyclohexandiol-(3t.5t) (18): 500 mg *Triacetat 19* wurden in 10 ccm absol. Methanol mit einem Tropfen *n Natriummethylat*-Lösung 10 Min. auf 50–60° erhitzt. Der nach Abdampfen erhaltene Rückstand wurde aus Äthylacetat/Cyclohexan umkristallisiert: 380 mg (80%); Schmp. 197°.

$C_{14}H_{19}NO_3$ (265.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.61 H 7.59 N 5.76

Nitroäthan-Cyclisierungsprodukte

a) *Glutardialdehyd* (21)

1-Nitro-1r-methyl-cyclohexandiol-(2c.6c) (22): Ein Gemisch von 120 g (0.3 Mol) 25proz. wäbr. *Glutardialdehyd*-Lösung, 30 ccm (0.42 Mol) *Nitroäthan* und 150 ccm Methanol wurde bei Eiskühlung unter Rühren mit 20 ccm 2 *n* NaOH (0.04 Mol) versetzt. Nach Entfernen der Eiskühlung blieb das Reaktionsgemisch 4 Tage bei Raumtemp. stehen und wurde anschließend mit stark saurem Ionenaustauscher („Merck I“) neutralisiert. Man filtrierte, wusch mit 100 ccm Methanol und dampfte Filtrat und Waschflüssigkeit i. Vak. (40° Badtemp.) auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens ein. Nach Reinigung der Lösung mit Aktivkohle wurde i. Vak. (40° Badtemp.) zur Trockne eingedampft. Der sirupöse Rückstand kristallisierte bei mehrfachem Nachdampfen mit Äthanol und wurde abgesaugt. Aus der Mutterlauge ließ sich durch Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. und Verreiben des Rückstandes mit wenig Chloroform eine weitere Kristallfraktion gewinnen. Gesamtausb. 39.1 g (75%). Umkristallisation aus Äthanol/Petroläther (1 : 4) ergab 27.4 g (52%) farblose Nadeln vom Schmp. 121–123°.

$C_7H_{13}NO_4$ (175.2) Ber. C 47.99 H 7.48 N 8.00 Gef. C 47.79 H 7.36 N 8.10

1-Nitro-2c.6c-diacetoxy-1r-methyl-cyclohexan (23): 2.0 g *Nitrodiole* 22 wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* suspendiert und unter Kühlung und Rühren 1 Tropfen konz. *Schwefelsäure* zugegeben, wobei Lösung eintrat. Nach 30 Min. Stehenlassen bei Raumtemp. rührte man in Eiswasser ein und kristallisierte den ausgeschiedenen Niederschlag aus Methanol/Wasser um: 2.5 g (82%) Spieße vom Schmp. 86–87°.

NMR (CDCl₃): 4.70 (2H-m, H² und H⁶); 8.03 (6H-s, 2 äquat. OAc); 8.32 τ (3H-s, C–CH₃).

$C_{11}H_{17}NO_6$ (259.3) Ber. C 50.96 H 6.61 N 5.40 Gef. C 50.89 H 6.59 N 5.59

1-Nitro-2c.6t-diacetoxy-1r-methyl-cyclohexan (25): Die bei der Umkristallisation von 22 (Rohprodukt) anfallende Mutterlauge wurde i. Vak. (40° Badtemp.) eingedampft und der verbleibende sirupöse Rückstand mit wenig Chloroform verrieben. Die ausgeschiedenen Kristalle³⁰ wurden abgesaugt und das Filtrat³¹ i. Vak. erneut eingedampft. Bei Zugabe von 10 ccm *Acetanhydrid* und 2 Tropfen konz. *Schwefelsäure* ging der Rückstand unter Erwärmen in Lösung. Nach 1 Stde. Stehenlassen wurde in Eiswasser eingerührt und weitere 2 Stdn. stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle gaben aus Essigester/Petroläther (1 : 3) 3.1 g (4%, bez. auf eingesetzten *Glutardialdehyd*) farblose rhombische Blättchen vom Schmp. 91°.

NMR (CDCl₃): 4.16 (1H-q mit $J_{aa} = 10.5$ und $J_{ea} = 5.0$ Hz, H²); 4.58 (1H-m mit $W = 8$ Hz, H⁶); 7.93 und 7.99 (zwei 3H-s, 2- und 6-OAc); 8.26 τ (3H-s, 1-CH₃).

$C_{11}H_{17}NO_6$ (259.3) Ber. C 50.96 H 6.61 N 5.40 Gef. C 51.02 H 6.58 N 5.34

1-Amino-1r-methyl-cyclohexandiol-(2c.6c)-hydroacetat (26 · AcOH): Zu einer vorhydrierten Suspension von 1.0 g PtO₂ in 50 ccm einer 10proz. Lösung von Eisessig in Methanol wurden 2.7 g (15.4 mMol) 22 in 20 ccm Methanol gegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach Aufnahme der ber. Menge H₂ (8 Stdn.) wurde vom Katalysator abfiltriert, unter mehrmaligem Zusatz von Äthanol i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Essigester filtriert und mit wenig kaltem Äthanol gewaschen: 2.6 g (77%); Schmp. 212–214° (Zers.), nach Sintern um 190°.

$C_7H_{16}NO_2CH_3CO_2$ (205.3) Ber. C 52.66 H 9.33 N 6.82 Gef. C 53.21 H 9.39 N 7.08

³⁰ Die Kristallfraktion besteht weitgehend aus dem Hauptprodukt 22.

³¹ Im Filtrat ist 24 stark angereichert, wie dünnschichtchromatographisch²⁵ nachgewiesen wurde. Auch durch mehrmalige Umkristallisation ließ es sich jedoch nicht von 22 trennen.

l-Acetamino-2*c*.6*c*-diacetoxy-1*r*-methyl-cyclohexan (**28**): 1.5 g **26**-Hydroacetat und 0.5 g frisch geschmolzenes Natriumacetat wurden in 30 ccm Acetanhydrid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und sodann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit ca. 50 ccm Chloroform extrahiert, wobei nach dessen Abziehen das Triacetat als Kristallbrei anfiel. Aus Cyclohexan/Äthanol (Zugabe von Äthanol zu einer Suspension in heißem Cyclohexan bis zur Lösung) 1.8 g (90%) längliche Blättchen; Schmp. 176–177°.

$C_{13}H_{21}NO_5$ (271.3) Ber. C 57.55 H 7.80 N 5.16 Gef. C 57.64 H 7.80 N 5.21

NMR: a) In $CDCl_3$: 4.47 (2H-q gleicher Intensität mit $J_{aa} = 11.0$ und $J_{ae} = 4.5$ Hz, H^2 und H^6), 7.97 (6H-s, 2 äquat. OAc), 8.17 (3H-s, äquat. NHAc), 8.68 (3H-s, C— CH_3), um 8.48 τ (6H-m, Ring- CH_2). b) In $DMSO-d_6$: 2.90 (1H-s, NH), 4.50 (2H-q, H^2 und H^6), 8.04 (6H-s, 2 äquat. OAc), 8.34 (3H-s, äquat. NHAc), 8.45 (6H-m, Ring- CH_2), 8.86 τ (3H-s, C— CH_3).

l-Acetamino-1*r*-methyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*) (**27**): 0.9 g Triacetat **28** wurden in 30 ccm mit Ammoniak gesättigtem Methanol 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Der nach dem Abdampfen erhaltene Rückstand wurde aus Aceton/Äthanol umkristallisiert: 450 mg (73%); Rhomben vom Schmp. 154–156°.

$C_9H_{17}NO_3$ (187.2) Ber. C 57.73 H 9.15 N 7.48 Gef. C 57.74 H 9.04 N 7.70

b) β -Phenyl-glutarialdehyd (**5**)

l-Nitro-1*r*-methyl-4*c*-phenyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*) (**29**): 15.0 g Pyrannderivat **9** wurden, wie S. 1831 im Falle des Nitromethan-Cyclisierungsproduktes beschrieben, umgesetzt und der hierbei anfallende sirupöse β -Phenyl-glutarialdehyd (**5**) in 200 ccm Methanol aufgenommen. Hierzu gab man 5.5 g Nitroäthan und ließ während einer Stde. eine Lösung von 2.3 g Natrium in 50 ccm Methanol einlaufen. Die Reaktionslösung färbte sich hierbei dunkel. Man ließ noch weitere 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen und säuerte dann vorsichtig unter Rühren mit Eisessig auf pH 4.5 an, löste den nach Eindampfen i. Vak. zurückbleibenden rotbraunen Sirup zur Ausfällung der anorganischen Salze in Aceton, versetzte mit Salzsäure und ließ einige Stdn. im Kühlschrank stehen. Nach Absaugen des Niederschlages wurde die Lösung wiederum bei 40° i. Vak. eingedampft und der zurückbleibende Sirup mit Petroläther (40–60°) angerieben, wobei Kristallisation einsetzte. Man ließ mehrere Stdn. im Kühlschrank stehen und filtrierte dann ab. Beim Abdampfen der Mutterlauge wurde eine zweite Fraktion erhalten. Umkristallisation beider Fraktionen aus Essigester/Cyclohexan ergab 4.0 g (50%) Nadeln vom Schmp. 133°.

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3) Ber. C 62.14 H 6.82 N 5.52 Gef. C 62.03 H 6.69 N 5.48

l-Nitro-2*c*.6*c*-diacetoxy-1*r*-methyl-4*c*-phenyl-cyclohexan (**30**): Zu 0.60 g Nitrodilol **29** gab man vorsichtig eine Mischung aus 10 ccm Acetanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure. Die Substanz ging unter schwacher Wärmenwicklung in Lösung. Man ließ noch 1 Stde. bei Raumtemp. stehen, goß in Eiswasser und kristallisierte die ausgeschiedenen Kristalle aus Äthanol um: 700 mg (90%) längliche Blättchen vom Schmp. 142–143°.

NMR ($CDCl_3$): s. Abbild. 4.

$C_{17}H_{21}NO_6$ (333.4) Ber. C 60.88 H 6.31 N 4.18 Gef. C 60.68 H 6.21 N 4.28

l-Amino-1*r*-methyl-4*c*-phenyl-cyclohexandiol-(2*c*.6*c*)-hydroacetat (**31**·AcOH): Zu einer vorhydrierten Suspension von 500 mg PtO_2 in 60 ccm einer 5proz. Lösung von Eisessig in Methanol gab man eine Lösung von 1.2 g **29** in 30 ccm Methanol und setzte die Hydrierung fort. Nach 18 Stdn. war die ber. Menge H_2 (350 ccm) aufgenommen. Man trennte vom Katalysator ab und dampfte mehrmals unter Zugabe von Äthanol zur Entfernung der Essigsäure ab. Aus Äthanol 1.2 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 202–203°.

$C_{13}H_{20}NO_2ICH_3CO_2$ (281.3) Ber. C 64.03 H 8.24 N 4.98 Gef. C 64.13 H 8.19 N 4.87

1-Acetamino-2c.6c-diacetoxy-1r-methyl-4c-phenyl-cyclohexan (32): Zu einer Lösung von 900 mg **31** · AcOH in 10 ccm *Acetanhydrid* gab man 500 mg frisch geschmolzenes *Natriumacetat* und erhitze 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Abdampfen des überschüssigen Acetanhydrids wurde der Rückstand mehrmals mit warmem Chloroform extrahiert und der nach Abziehen des Chloroforms erhaltene Kristallbrei aus Cyclohexan/Äthylacetat umkristallisiert: 550 mg (46%) Nadeln vom Schmp. 192°.

$C_{19}H_{25}NO_5$ (374.4) Ber. C 65.69 H 7.25 N 4.03 Gef. C 65.69 H 7.16 N 3.89

NMR (CDCl₃): 2.87 (5H-m, C₆H₅); 4.23 (2H-q mit $J_{aa} = 11.0$ und $J_{ae} = 5.0$ Hz, H² und H⁶), 4.65 (1H-s, NH), 7.98 (6H-s, 2 äquat. OAc), 8.15 (3H-s, äquat. NHAc), 8.60 τ (3H-s, C—CH₃).

Glutardialdehyd-Cyclisierung mit 1-Nitro-propan und Phenylnitromethan

DL-1-Nitro-1r-äthyl-cyclohexandiol-(2c.6t) (36): Ein Gemisch aus 120 g (0.3 Mol) 25proz. wäßr. *Glutardialdehyd*-Lösung und 40 ccm (0.425 Mol) *1-Nitro-propan* (94proz.) wurde unter Eiskühlung mit 20 ccm 2*n* NaOH versetzt und 4 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wurde mit stark saurem Ionenaustauscher („Merck I“, H[⊕]-Form) neutralisiert und der abfiltrierte Ionenaustauscher mit 200 ccm Methanol gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden zusammen i. Vak. bei 40° bis auf ca. 100 ccm eingedampft. Nach Zugabe von 100 ccm Äthanol reinigte man die gelbbraune Lösung mit 2 g Aktivkohle, zog das Lösungsmittel i. Hochvak. bei 40° vollständig ab, dampfte mit Äthanol nach und rieb den Rückstand mit wenig Chloroform an. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt³²⁾: 21.7 g Rohprodukt. Aus Chloroform/Petroläther (1 : 2) 20.2 g (36%) farblose Kristalle vom Schmp. 90—91°; R_F 0.45²⁵⁾.

NMR (CDCl₃): 5.50 (2H-m mit $W = 31$ Hz, H² und H⁶); 6.91 (1H-d mit $J = 3$ Hz, axiales OH); 7.33 (1H-d mit $J = 6$ Hz, äquat. OH); 7.91 (2H-q mit $J = 7.5$ Hz, Äthyl-CH₂); 8.30 (6H-m, Ring-CH₂); 9.03 τ (3H-t mit $J = 7.5$ Hz, Äthyl-CH₃). Zusatz von Trifluoressigsäure eliminiert die beiden OH-Dubletts.

$C_8H_{15}NO_4$ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.40 Gef. C 50.96 H 7.91 N 7.69

1-Nitro-2c.6t-diacetoxy-1r-äthyl-cyclohexan (42): 2.0 g **36** wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* suspendiert. Nach Zugabe von einem Tropfen konz. *Schwefelsäure* ging die Substanz unter Wärmeentwicklung in Lösung. Nach einer Stde. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde in Eiswasser gegossen und 2 Stdn. gerührt. Die ausgeschiedenen Kristalle gaben aus Essigester/Petroläther (1 : 3) 2.15 g (75%) farblose Rhomben vom Schmp. 99—100°.

NMR (CDCl₃): 4.25 (1H-m mit $W = 17$ Hz, axiales Ring-CH); 4.54 (1H-m mit $W = 8$ Hz, äquat. Ring-CH); 7.94 und 7.99 (zwei 3H-s, OAc an C-2 und C-6); 8.93 τ (3H-t, Äthyl-CH₃).

$C_{12}H_{19}NO_6$ (273.3) Ber. C 52.74 H 7.01 N 5.13 Gef. C 53.01 H 6.97 N 4.95

1-Amino-1r-äthyl-cyclohexandiol-(2c.6t)-hydroacetat (37 · AcOH): Zu einer vorhydrierten Suspension von 2 g PtO₂ in 15 ccm Eisessig wurde eine Lösung von 4.0 g **36** in 60 ccm Eisessig gegeben und die Hydrierung fortgesetzt. Nach Aufnahme der ber. Menge H₂ (1530 ccm) wurde der Katalysator abgesaugt und mit 40 ccm Eisessig gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden zusammen i. Vak. bei 40° eingedampft, mehrmals mit Äthanol nachge-

³²⁾ In der Mutterlauge ist ein zweites Isomeres mit R_F 0.62²⁵⁾ angereichert. Über dessen Isolierung sowie die thermisch oder durch Spuren Alkali ausgelösten Epimerisierungen³³⁾ soll an anderer Stelle berichtet werden.

³³⁾ H. Zinke, Teil der laufenden Dissertat., Techn. Hochschule Darmstadt 1968,

dampft, der Rückstand anschließend mit Essigester aufgenommen und filtriert. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser (20:1) Ausb. 4.0 g (86%) farblose Prismen vom Schmp. 192–195° (ab 180° Sintern und Sublimation).

$C_8H_{18}NO_2$ (219.3) Ber. C 54.77 H 9.65 N 6.39 Gef. C 54.80 H 9.47 N 6.14

1-Acetamino-2c.6t-diacetoxy-1r-äthyl-cyclohexan (39): 3.0 g 37·AcOH wurden in 50 ccm *Pyridin* suspendiert und nach Zugabe von 8 ccm *Acetanhydrid* über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Hochvak. bei 40° abgezogen und der Rückstand mit 70 ccm Eiswasser aufgenommen. Die ausgeschiedenen Kristalle ergaben aus Methanol/Wasser (1:10) 2.7 g (69%) farblose Prismen vom Schmp. 136–137°.

NMR: a) In $CDCl_3$: 4.25 (2H-m mit $W = 13$ Hz, NH und äquat. Ring-CH); 4.73 (1H-m mit $W = 15$ Hz, axiales Ring-CH); 7.93 (6H-s, 2 OAc); 8.04 (3H-s, NHAc); 9.12 τ (3H-t, Äthyl- CH_3). b) In $DMSO-d_6$: 3.00 (1H-s, NH); 4.46 (1H-m mit $W = 9$ Hz, äquat. Ring-CH); 4.87 (1H-m mit $W = 15$ Hz, axiales Ring-CH); 7.98 und 8.00 (zwei 3H-s, OAc an C-2 und C-6); 8.13 (3H-s, NHAc); 8.35 (8H-m, Ring- und Äthyl- CH_2); 9.20 τ (3H-t, Äthyl- CH_3).

$C_{14}H_{23}NO_5$ (285.3) Ber. C 58.93 H 8.13 N 4.91 Gef. C 58.61 H 8.10 N 4.77

1-Acetamino-1r-äthyl-cyclohexandiol-(2c.6t) (38): 1.2 g 39 wurden in 40 ccm mit *Ammoniak* gesättigtem Methanol 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. (40° Badtemp.) verbleibende Rückstand wurde aus Aceton/Äthanol (1:4) umkristallisiert; 650 mg (77%) farblose Prismen vom Schmp. 195–196°.

$C_{10}H_{19}NO_3$ (201.3) Ber. C 59.67 H 9.52 N 6.96 Gef. C 59.58 H 9.37 N 6.91

dL-1-Nitro-1r-phenyl-cyclohexandiol-(2c.6t) (40): Zu einem Gemisch aus 80 ccm 25proz. wäbr. *Glutarialdehyd*-Lösung, 21.0 g *Phenylnitromethan* und 100 ccm Methanol wurden 6 ccm *n Natriummethylat* gegeben und 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Hierbei schieden sich feine verfilzte Nadeln ab, die aus Äthanol umkristallisiert wurden: 20.2 g (50%); Schmp. 133–135°.

NMR ($DMSO-d_6 + CF_3CO_2H$): 2.61 (5H-m, C_6H_5); 4.42 (1H-q mit $J_{aa} = 10$ und $J_{ea} = 5$ Hz, axiales Ring-CH); 4.87 (1H-m mit $W = 6$ Hz, äquat. Ring-CH); um 8.5 τ (6H-m, Ring- CH_2).

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237.3) Ber. C 60.75 H 6.37 N 5.90

Gef. C 60.90 H 6.56 N 5.94 Mol.-Gew. 236 (osmometr. in Benzol)

dL-1-Nitro-6t-hydroxy-2c-acetoxy-1r-phenyl-cyclohexan (41): 2.0 g *Nitrodiol* 40 wurden in 10 ccm *Acetanhydrid*, einen Tropfen konz. Schwefelsäure enthaltend, 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Man goß in Eiswasser und kristallisierte den erhaltenen Niederschlag aus Äthanol um: 1.1 g (47%); Schmp. 143–145°.

NMR ($DMSO-d_6 + CF_3CO_2H$): 2.67 (5H-m, C_6H_5); 4.00 (1H-m mit $W = 6$ Hz, äquat. Ring-CH); 4.40 (1H-q mit $J_{aa} = 10$ und $J_{ea} = 2$ Hz, axiales Ring-CH); 7.90 (3H-s, OAc); 8.5 τ (6H-m, Ring- CH_2).

$C_{14}H_{17}NO_5$ (279.3) Ber. C 60.20 H 6.14 N 5.02

Gef. C 60.36 H 6.37 N 4.93 Mol.-Gew. 280 (osmometr. in Benzol)