

Frieder W. Lichtenthaler, Toshio Nakagawa¹⁾ und Abdu El-Scherbiney

Nitromethan-Kondensation mit Dialdehyden, XIV²⁾

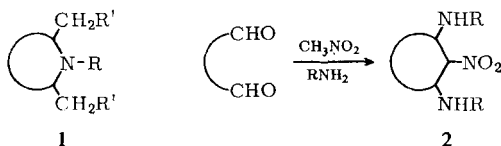
Synthese cyclischer Nitrodiamine durch Bis-aminoalkylierung von Nitromethan

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 1. Dezember 1967)

Glutardialdehyd läßt sich mit Nitromethan und einem primären oder sekundären Amin (Benzyl- und Dimethylamin) zu Nitrodiaminen (**4**, **5**) cyclisieren. Präparativ ergiebiger ist jedoch die stufenweise Durchführung dieser Reaktion, d.h. die Umsetzung des Glutardialdehyd-Nitromethan-Cyclisierungsprodukts **6** mit Aminen, die im Falle stark basischer Amine glatt die entsprechenden Nitrodiamine (**4**–**9**) liefert. Weniger geeignet sind schwach basische Amine, wie Anilin und Phenylhydrazin, deren Umsetzungen mit **6** Alkali erfordern. Dies führt zu Gemischen, aus denen die entsprechenden Nitrodiamine (**10** bzw. **11**) nur in mäßigen Ausbeuten isolierbar sind. — Die *all-trans*-Konfiguration (1*r*,2*t*,3*c*) der Nitrodiamine sowie der durch Hydrierung bzw. Alkoxy-methylierung erhaltenen Folgeprodukte ergab sich aus NMR-spektroskopischen Daten.

Die Umsetzung von 1,4- oder 1,5-Dialdehyden mit primärem Amin und durch Carboxy- oder Carbonyl-Gruppen aktivierter Methylen-Verbindung liefert Produkte des Typs **1** (Robinson-Schöpf-Synthese)³⁾. Mit Nitromethan als Methylen-Komponente werden dagegen nicht analoge Produkte (**1**, R' = NO₂) gebildet, sondern cyclische Nitrodiamine (**2**)⁴⁾. Im folgenden berichten wir zunächst über die Variabilität der Amin-Komponente am Beispiel Glutardialdehyd-Nitromethan.



¹⁾ Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology, Tokyo; Versuche Darmstadt 1966/67.

²⁾ XIII. Mitteil.: F. W. Lichtenthaler, H. Leinert und U. Scheidegger, Chem. Ber. 101, 1819 (1968), vorstehend.

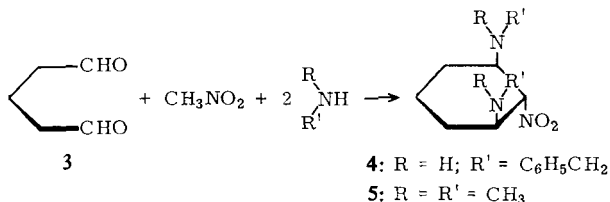
³⁾ R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 111, 762, 876 (1917); C. Schöpf, Angew. Chem. 50, 779, 797 (1937).

⁴⁾ Kurzmitteil.: F. W. Lichtenthaler, T. Nakagawa und A. El-Scherbiney, Angew. Chem. 79, 530 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 568 (1967).

Eine analoge Reaktion ist die zweifache Aminomethylierung des Nitromethans, die bei Anwendung sekundärer Amine wie Dimethylamin⁵⁻⁷⁾, Diäthylamin⁸⁾, Piperidin^{5,9)} und Morpholin¹⁰⁾ in guten Ausbeuten zu 2-Nitro-1.3-diamino-propan-Derivaten führt. Mit primären Aminen ist der Reaktionsablauf komplexer; es entstehen entweder nur schwer charakterisierbare Polymere (z. B. mit Ammoniak und Methylamin^{11,12)}), oder es werden Hexahydropyrimidin- bzw. Tetrahydro-1.3-oxazin-Derivate gebildet, wie am Beispiel von Benzyl-^{12, 13)}, Isopropyl-^{12, 14)} und Cyclohexylamin¹²⁾ gezeigt wurde.

1. Darstellung cyclischer Nitrodiamine

Nitromethan-Cyclisierung von Glutardialdehyd (3) in Gegenwart von Alkali (Natriumcarbonat oder 0.5 Moläquivv. Natronlauge) führt in 66proz. Ausbeute zu 2*r*-Nitro-cyclohexandiol-(1*r*.3*c*) (6)^{15,16)}. Ersatz des Alkali durch Benzylamin (4 Moläquivv.) führt ebenso glatt (60%) zu 2*r*-Nitro-1*r*.3*c*-bis-benzylamino-cyclohexan (4)¹⁷⁾. Mit Dimethylamin als Base verläuft diese Reaktion jedoch weniger einheitlich — 2*r*-Nitro-1*r*.3*c*-bis-dimethylamino-cyclohexan (5) läßt sich nur in 34proz. Ausbeute gewinnen.

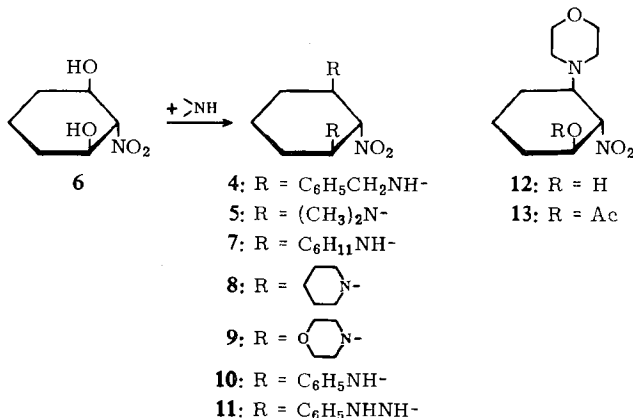


Entsprechende Umsetzungen mit einer Reihe anderer Amine verliefen noch ungünstiger. Es entstehen komplexe Gemische, in denen sich dünnschichtchromatographisch bis zu 8 Produkte nachweisen lassen, so daß diese „Eintopf-Reaktion“ zur Darstellung cyclischer Nitrodiamine keine universelle Anwendbarkeit besitzt.

Mechanistisch läßt sich diese nach Art einer Mannich-Kondensation verlaufende Reaktion als einen aus Nitromethan-Cyclisierung, Dehydratisierung und Michael-Addition des Amins bestehenden Dreistufenprozeß auffassen. Es liegt daher nahe, die Umsetzung stufenweise durchzuführen, d. h. zunächst aus Glutardialdehyd das Nitromethan-Cyclisierungsprodukt (6) darzustellen und dieses mit Amin umzusetzen.

- ⁵⁾ L. Henry, Bull. Akad. roy. Med. Belgique **33**, 412 (1897).
- ⁶⁾ L. Henry, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2027 (1905).
- ⁷⁾ P. Duden, K. Bock und H. J. Reid, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 2036 (1905).
- ⁸⁾ H. Cerf de Mauny, Bull. Soc. chim. France **4**, 1451 (1937).
- ⁹⁾ A. T. Blomquist und T. H. Shelley jr., J. Amer. chem. Soc. **70**, 147 (1948).
- ¹⁰⁾ M. Zief und J. P. Mason, J. org. Chemistry **8**, 1 (1943).
- ¹¹⁾ E. L. Hirst, J. K. N. Jones, S. Minahan, F. W. Ochinski, A. T. Thomas und T. Urbanski, J. chem. Soc. [London] **1947**, 924.
- ¹²⁾ S. Malinowski und T. Urbanski, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] **25**, 183 (1951), C. A. **46**, 7993 (1952).
- ¹³⁾ T. Urbanski und D. Gürne, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] **28**, 175 (1954), C. A. **49**, 8826 (1955).
- ¹⁴⁾ M. Senkus, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1611 (1946).
- ¹⁵⁾ F. W. Lichtenthaler, Chem. Ber. **96**, 945 (1963).
- ¹⁶⁾ T. Suami und S. Ogawa, Bull. chem. Soc. Japan **37**, 194 (1964), C. A. **60**, 10562 (1964).
- ¹⁷⁾ Zur *r.c.t.*-Notation vgl. Rules for IUPAC Notation for Organic Compounds S. 75, London 1961, sowie Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Bd. V, 1 (3. Erg.-Werk), S. XXXV und L—LII.

Tatsächlich verlaufen die Umsetzungen des Nitrodiols **6** mit Aminen, die genügend basisch sind (pK_B 2.8—5), um das Nitromethylen-H abzulösen, überaus glatt (vgl. Tabelle). Mit Benzylamin, Dimethylamin, Cyclohexylamin und Piperidin lassen sich die entsprechenden Nitrodiamine **4**, **5**, **7** und **8** in Ausbeuten von über 70% isolieren.



Umsetzungen von 2*t*-Nitro-cyclohexandiol-(1*r*,3*c*) (**6**) mit Aminen

Amin	Mol Amin pro Mol 6	Mol- äquivv. NaOH	Reaktions- zeit bei Raumtemp.	Produkt	Ausb. %	Lage (τ) des 10 Hz- t : 2 : 1-Triplets für H ² (Lösungsmittel)
Benzylamin	4	—	12 Std.	4	75	5.93 (CDCl ₃)
Dimethylamin	3	—	3 Std.	5	73	5.55 (CDCl ₃)
Cyclohexylamin	3	—	12 Std.	7	72	6.06 (CDCl ₃)
Piperidin	4	—	3 Std.	8	77	5.47 (CDCl ₃)
Morpholin	7	0.3	1 Tag	9	57	5.17 (DMSO-d ₆)
Morpholin	1	0.3	3 Std.	12	44	5.58 (DMSO-d ₆)
Anilin	4	0.5	2 Tage	10	16	5.45 (DMSO-d ₆)
Phenylhydrazin	4	0.5	2 Tage	11	15	?) (DMSO-d ₆)

*) Gibt zusammen mit den NH-Protonen ein komplexes Multiplett.

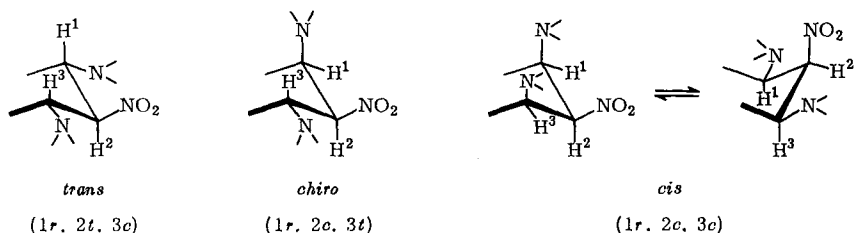
Morpholin ($pK_B = 5.6$) reagiert mit dem Nitrodiol **6** unter analogen Bedingungen nur äußerst langsam, wie sich aus der dünnschichtchromatographischen Verfolgung der Reaktion ergibt. Werden zur Begünstigung der Nitromethylen-H-Ablösung 0.3 Moläquivalente Natronlauge zugesetzt, entsteht ein Gemisch zweier Produkte: 2*t*-Nitro-3*c*-morpholino-cyclohexanol-(1*r*) (**12**) und 2*t*-Nitro-1*r*,3*c*-dimorpholino-cyclohexan (**9**), deren Mengenverteilung von den Bedingungen abhängt. In methanolischer Lösung — **12** ist methanollöslich — und einem Überschuß an Amin läßt sich das Nitrodiamin **9** in 57proz. Ausbeute isolieren. In wäßrigem oder wäßrig-äthanolischem Medium fällt dagegen auch bei Unterschuß an Amin (1 Moläquiv.) ein Gemisch von **9** und **12** aus, woraus sich **12** durch fraktionierte Kristallisation in 44proz. Ausbeute gewinnen läßt.

Als weniger geeignet für diese Reaktion erweisen sich schwach basische Amine wie Anilin und Phenylhydrazin ($pK > 8$). In Abwesenheit von Alkali tritt keine

Reaktion ein, in Gegenwart von 0.5 Moläquivv. Natronlauge entstehen Gemische, aus denen sich die Nitrodiamine **10** bzw. **11** nur in mäßigen Ausbeuten (vgl. Tabelle) isolieren lassen.

2. Konfigurationsermittlung

Die *all-trans*-Konfiguration (1*r*.2*t*.3*c*)¹⁷⁾ der dargestellten Produkte **4-13** geht in eindeutiger Weise aus NMR-spektroskopischen Daten hervor, und zwar aus dem Aufspaltungsmodus des für H² (CHNO₂) erhaltenen Signals. Es wird in allen Fällen als ein 1:2:1-Triplett erhalten — dies beweist bereits die sterische Identität von H¹ und H³ — mit einer Kopplungskonstante von $J_{12} = J_{23} \approx 10$ Hz (vgl. Tab.). Von den drei möglichen Stereoisomeren (*all-trans*-, *chiro*- und *all-cis*-Konfiguration) kann nur das *all-trans*-Isomere mit axialer Stellung der Ringprotonen an



C-1 bis C-3 die für H² beobachtete Aufspaltung geben. Somit besitzen die durch die Cyclisierung eingeführten Substituenten jeweils äquatoriale Orientierung. Entsprechendes läßt sich im Falle der Nitrodiamine **4** und **11** aus Folgeprodukten herleiten. Beide geben bei katalytischer Hydrierung und nachfolgender Acetylierung dasselbe Triacetat (**19**) (s. unten), dessen Acetamino-Gruppen auf Grund ihrer Signallage¹⁸⁾ (9H-Signal bei 8.10 τ in CDCl₃ bzw. 8.26 τ in DMSO-d₆) eindeutig äquatoriale Orientierung besitzen.

3. Reaktionen der Nitrodiamine

Hydrierung

Im Hinblick auf die leichte Überführung cyclischer Nitrodiole in Amino-dihydroxy-Verbindungen durch katalytische Hydrierung^{19, 20)} sind bei Nitrodiaminen für die entsprechende Reaktion keine Schwierigkeiten zu erwarten. Wir untersuchten daher nur die katalytische Hydrierung der Nitrodiamine **4** und **11**, die auf Grund ihrer gegenüber Hydrogenolyse labilen *N*-Substituenten (C₆H₅CH₂, C₆H₅NH) zur Darstellung der freien 1.2.3-Triamine von präparativem Interesse sind.

Da die Hydrogenolyse von Benzylamino-Gruppen wesentlich langsamer verläuft als die Reduktion einer Nitrogruppe²¹⁾, sollte letztere selektiv hydrierbar sein.

¹⁸⁾ F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 577; Carbohydrate Res. **6** (1968), im Druck.

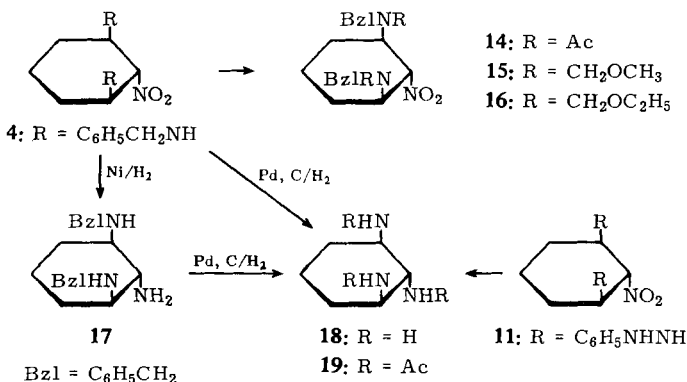
¹⁹⁾ F. W. Lichtenthaler, Angew. Chem. **76**, 84 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 211 (1964).

²⁰⁾ F. W. Lichtenthaler, H. Leinert und U. Scheidegger, Chem. Ber. **101**, 1815 (1968); F. W. Lichtenthaler und H. P. Albrecht, ebenda **99**, 575 (1966); **100**, 1845 (1967); F. W. Lichtenthaler und T. Nakagawa, ebenda **100**, 1833 (1967); F. W. Lichtenthaler und H. K. Yahya, ebenda **100**, 2389 (1967).

²¹⁾ H. O. House, Modern Synthetic Reactions, S. 9ff., W. A. Benjamin Inc., New York 1965.

Dies ist der Fall, wie die Hydrierung von 2*t*-Nitro-1*r*.3*c*-bis-benzylamino-cyclohexan (**4**) über Raney-Nickel in Wasser (3 Std.) zeigt. 2*t*-Amino-1*r*.3*c*-bis-benzylamino-cyclohexan (**17**) läßt sich als Trihydrochlorid in 70proz. Ausbeute isolieren. Obwohl das Reaktionsmedium hierbei basisch wird, läßt sich eine in Analogie zu den OH-Epimerisierungen bei Nitrodiolen²²⁾ erwartete Isomerisierung der Benzylamino-Gruppen nicht beobachtet.

Wird **4** dagegen über Palladium/Tierkohle in Methanol/1*n* Essigsäure (1 : 1) hydriert, tritt neben Reduktion der Nitrogruppe (Aufnahme von 3 Mol H₂ in 5 Std.) auch Hydrogenolyse der *N*-Benzyl-Reste (90 Std.) ein, unter Bildung von 1*r*.2*t*.3*c*-Triamino-cyclohexan (**18**), das sich als Trihydrochlorid und Triacetat (**19**) charakterisieren ließ. Hydrierung des Nitrodiamins **11** unter gleichen Bedingungen liefert dasselbe Triamin (**18**); die Reaktionszeit beträgt infolge der leichten Hydrogenolyse der Phenylhydrazino-Gruppierung nur 12 Std.



Umsetzung mit Formaldehyd

Die Nitrodiamine **4**, **7** und **10**, die jeweils zwei sekundäre Amin-Funktionen enthalten, sollten als Amin-Komponente einer Aminomethylierung fungieren können. Zwar entstehen bei Umsetzung von **4** (als Beispiel) mit Formaldehyd in wäßrigem Medium nur polymere Harze, jedoch lassen sich bei Arbeiten in alkoholisch-wäßriger Lösung die Bis-*N*-alkoxymethyl-Derivate **15** bzw. **16** in Ausbeuten von 85—90% isolieren.

Eine weitere Reaktionsmöglichkeit der Nitrodiamine mit Formaldehyd wäre eine Hydroxymethylierung an C-2, wie sie z. B. bei einigen offenkettigen Nitrodiaminen⁶⁾ beobachtet wurde. Versuche mit **5**, **8** und **10** lieferten jedoch nur Ausgangsmaterial zurück.

Herrn Dr. B. Hampel (E. Merck AG, Darmstadt) danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren. Unser Dank gilt außerdem der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Firma C. F. Boehringer & Soehne, Mannheim, für die Förderung dieser Untersuchungen.

²²⁾ F. W. Lichtenhaler, Chem. Ber. **94**, 3071 (1961); H. H. Baer, J. Amer. chem. Soc. **84**, 83 (1962); H. H. Baer und F. Kienzle, Liebigs Ann. Chem. **695**, 192 (1966).

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden in einem Bock-Monoscop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 125, die NMR-Spektren mit dem Varian A-60 aufgenommen; δ in ppm (τ -Skala).

1. Umsetzungen mit Benzylamin und Folgeprodukte

*2t-Nitro-cyclohexandiol-(1r.3c) (6)*²³⁾: Zu einem mit Eis gekühlten Gemisch von 190 ccm einer 25proz. wäbr. *Glutardialdehyd*-Lösung (0.50 Mol) sowie 600 ccm Methanol und 40 ccm (0.75 Mol) *Nitromethan* wurden unter Rühren 25 ccm *n NaOH* getropft. Nach 1 Stde. ließ man auf Raumtemp. kommen, rührte noch 4 Stdn. und entionisierte durch Einrühren von stark saurem Ionenaustauscher (Merck I, H[⊕]-Form). Nach Entfernen des Austauschers, der mit Methanol gewaschen wurde, dampfte man i. Vak. (40° Badtemp.) zur Trockne ein, unter mehrmaligem Nachdampfen mit Äthanol. Der Rückstand wurde zweimal aus Äthanol/Petroläther oder Äthanol/Benzol (1 : 4) umkristallisiert: 47.5 g (66%) farblose Nadeln vom Schmp. 154° (Lit.^{15,16)}: 153–154°).

2t-Nitro-1r.3c-bis-benzylamino-cyclohexan (4)

a) *Aus Glutardialdehyd (3), Nitromethan und Benzylamin:* Zu einem Gemisch von 38 ccm 25proz. *Glutardialdehyd*-Lösung (0.10 Mol) und 8.1 ccm (0.15 Mol) *Nitromethan* wurden bei –5 bis –7° im Verlauf 1 Stde. unter kräftigem Rühren 44 ccm (0.40 Mol) *Benzylamin* getropft. Man ließ auf Raumtemp. kommen und rührte noch weitere 4 Stdn. Danach wurde mit 200 ccm Wasser versetzt, der gebildete Niederschlag nach Stehenlassen über Nacht abgesaugt, zweimal mit kaltem 50proz. Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 20.4 g (60%) Nadeln vom Schmp. 90–91°.

IR (KBr): NH 3335, NO₂ 1547 und 1360/cm.

NMR (CDCl₃): 2.87 (10 H-s, 2 C₆H₅); 5.93 (1 H-t mit $J_{12} = J_{23} = 10$ Hz, CHNO₂); 6.34 τ (4H-m, Benzyl-CH₂).

C₂₀H₂₅N₃O₂ (339.4) Ber. C 70.77 H 7.43 N 12.38 Gef. C 71.10 H 7.39 N 12.36

b) *Aus 6 und Benzylamin:* 1.61 g (10 mMol) **6** wurden mit einem Gemisch von 4.4 ccm (40 mMol) *Benzylamin* und 5 ccm Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Bei Animpfen fiel ein Niederschlag aus, der abfiltriert wurde. Aus der Mutterlauge erhielt man nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank (eine Woche) weitere 1.01 g. Umkristallisation aus Methanol ergab 2.51 g (75%) **4**, Schmp. 90–91°.

2t-Nitro-1r.3c-bis-[benzyl-acetyl-amino]-cyclohexan (14): Zu 5.1 g (15 mMol) *Nitrodiamin 4* in 150 ccm Methanol wurden unter Eiskühlung 15 ccm *Acetanhydrid* gegeben und nach 3tägigem Stehenlassen bei Raumtemp. i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der sirupöse Rückstand wurde in wenig heißem Methanol aufgenommen, wonach sich bei langsamem Abkühlen Blättchen ausschieden. Aus Äthanol Ausb. 4.3 g (68%), Schmp. 168–169°.

NMR (CDCl₃): 2.82 (10 H-s, 2 C₆H₅); 7.95 τ (6 H-s, 2 COCH₃).

C₂₄H₂₉N₃O₄ (423.5) Ber. C 68.06 H 6.90 N 9.90 Gef. C 67.88 H 6.99 N 9.57

2t-Nitro-1r.3c-bis-[methoxymethyl-benzyl-amino]-cyclohexan (15): In eine siedende Lösung von 6.8 g (20 mMol) *Nitrodiamin 4* in 40 ccm *Methanol* wurden 8.0 g (0.1 Mol) 37.5proz. wäbr. *Formalin*-Lösung gegeben und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es wurde 4 Stdn. im Kühlschrank stehengelassen und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Aus Methanol 7.1 g (83%) Nadeln vom Schmp. 104–105°.

²³⁾ Die früher gegebene¹⁵⁾ Vorschrift wurde in einigen Punkten abgeändert und vereinfacht.

IR (KBr): Keine NH- oder OH-Absorption.

NMR (CDCl₃): 2.71 (10 H-s, 2 C₆H₅); 5.25 (1 H-t mit $J_{12} = J_{23} = 10$ Hz, CHNO₂); 6.04 (4 H-s, 2 -NCH₂O-); 6.15 (4 H-d, 2 Benzyl-CH₂), 6.88 τ (6H-s, 2 OCH₃).

Massenspektrum: Molekular-Peak bei m/e 427.

C₂₄H₃₃N₃O₄ (427.5) Ber. C 67.42 H 7.78 N 9.83 Gef. C 67.13 H 7.48 N 9.80

2t-Nitro-1r.3c-bis-[äthoxymethyl-benzyl-amino]-cyclohexan (16): In eine siedende Lösung von 6.8 g (20 mMol) **4** in 50 ccm Äthanol wurden 8.0 g (0.1 Mol) 37.5proz. Formalin-Lösung getropft und noch 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 4stdg. Stehenlassen bei 0° wurde abgessaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 7.95 g (88%) Nadeln vom Schmp. 132–143°.

NMR (CDCl₃): 2.73 (10 H-s, 2 C₆H₅); 5.24 (1 H-t mit $J_{12} = J_{23} = 10$ Hz); 6.01 (4H-s, 2 -NCH₂O-); 6.18 (4H-d, 2 Benzyl-CH₂); 8.89 τ (6H-t mit $J = 7$ Hz, Äthyl-CH₃).

C₂₆H₃₇N₃O₄ (455.6) Ber. C 68.54 H 8.19 N 9.22 Gef. C 68.50 H 8.03 N 9.18

2t-Amino-1r.3c-bis-benzylamino-cyclohexan-trihydrochlorid (17·3HCl): Eine Lösung von 33.9 g (0.1 Mol) **4** in 200 ccm Methanol wurden über Raney-Nickel bis zur Aufnahme von 3 Moläquivv. H₂ (6.7 l in 3 Stdn.) hydriert. Danach filtrierte man vom Katalysator ab, wusch gut mit Methanol und dampfte die vereinigten Filtrate, nach Zusatz von 20 ccm 0.3 n methanol. HCl-Lösung, i. Vak. bei 40° zur Trockne. Der Rückstand wurde zweimal aus Wasser/Äthanol umkristallisiert: 30.1 g (70%) farblose Substanz vom Schmp. 223–225°.

C₂₀H₃₀N₃]3Cl·1/2H₂O (427.8) Ber. C 56.14 H 7.30 Cl 24.86 N 9.82
Gef. C 56.44 H 7.45 Cl 24.42 N 10.01

1r.2t.3c-Triamino-cyclohexan-trihydrochlorid (18·3HCl)

a) *Durch Hydrierung von 4*: 3.39 g (10 mMol) Nitrodiamin **4** wurden in einem Gemisch von 50 ccm n Essigsäure und 50 ccm Methanol in Gegenwart von 0.5 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert (90 Stdn.), wobei 1100 ccm H₂ (ber. 1120 ccm) aufgenommen wurden. Danach wurde vom Katalysator filtriert, das Filtrat bei 40° i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen. Nach Zusatz von 0.5 ccm konz. Salzsäure wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und zur Entfernung der Essigsäure und überschüssigen Salzsäure mehrmals mit Methanol nachgedampft. Der verbleibende kristalline Rückstand wurde aus Methanol, das einige Tropfen konz. Salzsäure enthielt, umkristallisiert: 1.51 g (63%) farblose Substanz, die unterhalb 330° nicht schmolz.

C₆H₁₈N₃]3Cl (238.6) Ber. C 30.21 H 7.52 N 17.61 Gef. C 30.65 H 7.72 N 16.76

b) *Durch Hydrierung von 11*: 800 mg (2.35 mMol) **11** wurden in einem Gemisch von 1 ccm Eissig und 100 ccm Methanol in Gegenwart von 1.0 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach 12 Stdn. waren 500 ccm H₂ (ber. 510 ccm) verbraucht. Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben, ergab 320 mg (56%) **18·3HCl**.

1r.2t.3c-Tris-acetamino-cyclohexan (19): Eine Suspension von 3.45 g (14.5 mMol) Triamin-trihydrochlorid **18·3HCl** in 30 ccm absol. Methanol versetzte man mit 1.45 ccm 1 n Natrium-methylat-Lösung und ließ unter heftigem Rühren langsam 10 ccm Acetanhydrid zutropfen. Hierbei bildete sich ein Niederschlag, der nach Stehenlassen über Nacht filtriert und zweimal aus Äthanol/Äther umkristallisiert wurde: 2.32 g (63%) farblose Nadeln vom Schmp. 325 bis 336° (Zers.).

IR (KBr): NH 3290, CO 1630/cm.

NMR (D₂O): 9H-Singulett bei 8.10 τ , 3 äquat. NHAc.

C₁₂H₂₁N₃O₃ (255.3) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.60 H 8.26 N 16.36

2. Umsetzungen mit Cyclohexylamin, Anilin und Phenylhydrazin

2t-Nitro-1r.3c-bis-cyclohexylamino-cyclohexan (7): Zu 2.0 g (12.4 mMol) *Nitrodiol 6* in 20 ccm Äthanol wurden bei Raumtemp. unter Rühren 4.6 ccm (38 mMol) *Cyclohexylamin* und 4 ccm *n NaOH* gegeben. Nach kurzer Zeit bildete sich ein Niederschlag, der nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank abgesaugt und aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert wurde: 1.8 g (45%) farblose Blättchen; Schmp. 119–120°.

NMR (CDCl₃): 6.06 (1H-t mit $J = 10$ Hz, CHNO₂); 6.94 τ (2H-m, H¹, H³).

C₁₈H₃₈N₃O₂ (323.5) Ber. C 66.83 H 10.28 N 12.99 Gef. C 66.93 H 10.30 N 12.87

2t-Nitro-1r.3c-dianilino-cyclohexan (10): 2.0 g (12.4 mMol) **6** in 20 ccm Äthanol wurden bei Raumtemp. mit 4.5 ccm (50 mMol) frisch dest. *Anilin* und 6 ccm *n NaOH* versetzt. Nach 3tägigem Rühren hatte sich ein Niederschlag gebildet, der abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurde: 600 mg (16%) farblose Blättchen vom Schmp. 179–180°.

NMR (DMSO-d₆): 2.92 und 3.35 (4 bzw. 6H-m, 2C₆H₅); 4.40 (2H-d mit $J = 9.0$ Hz, 2NH); 5.45 τ (1H-t mit $J = 10$ Hz, CHNO₂).

C₁₈H₂₁N₃O₂ (311.4) Ber. C 69.43 H 6.80 N 13.50 Gef. C 69.37 H 6.84 N 13.42

2t-Nitro-1r.3c-bis-phenylhydrazino-cyclohexan (11)

a) *Aus Nitrodiol 6 und Phenylhydrazin*: 2.0 g (12.4 mMol) **6** in 40 ccm Wasser/Methanol (1:1) wurden mit 5.4 ccm (50 mMol) *Phenylhydrazin* und 6 ccm *n NaOH* 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, in Chloroform aufgenommen und durch Zugabe von Petroläther (40–60°) wieder ausgefällt. Aus wenig Methanol 610 mg (15%), Schmp. 138–139°.

IR (KBr): NH 3320, NO₂ 1545, 1360/cm.

NMR (DMSO-d₆): 2.87 (10H-s, 2C₆H₅); 5.38 τ (3H-m, CHNO₂ + 2NH).

C₁₈H₂₃N₅O₂ (341.4) Ber. C 63.32 H 6.79 N 20.52 Gef. C 63.22 H 6.80 N 20.39

b) *Aus Nitrodiamin 4 und Phenylhydrazin*: 6.8 g (20 mMol) **4** wurden in 50 ccm Methanol mit 21 g (0.20 Mol) *Phenylhydrazin* 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Zu der noch warmen Lösung wurde Wasser gegeben (ca. 100 ccm), wobei sich langsam ein Niederschlag bildete. Er wurde filtriert, ausgiebig mit Wasser/Methanol (1:1) gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: 4.0 g (57%) Blättchen vom Schmp. 139°; Misch-Schmp. mit dem aus **6** dargestellten Produkt zeigte keine Depression, ebenso stimmten die IR- und NMR-Spektren überein.

3. Umsetzungen mit sekundären Aminen (Dimethylamin, Piperidin und Morpholin)

2t-Nitro-1r.3c-bis-dimethylamino-cyclohexan (5)

a) *Aus Glutardialdehyd (3), Nitromethan und Dimethylamin*: Zu 27 g einer 33proz. wäbr. *Dimethylamin*-Lösung (0.2 Mol) wurde unter Kühlung und Rühren ein Gemisch aus 19 ccm (50 mMol) 25proz. wäbr. *Glutardialdehyd*-Lösung und 4.0 ccm (75 mMol) *Nitromethan* gegeben. Nach kurzer Zeit fiel ein Niederschlag, der nach 2 Stdn. abgesaugt und aus Petroläther (40–60°) umkristallisiert wurde: 3.5 g (34%) farblose Nadeln vom Schmp. 114–115°.

NMR (CDCl₃): 5.55 (1H-t mit $J = 10$ Hz, CHNO₂); 7.77 τ (12 H-s, 2 (CH₃)₂N).

C₁₀H₂₁N₃O₂ (215.3) Ber. C 55.79 H 9.83 N 19.52 Gef. C 56.00 H 9.90 N 19.60

b) *Aus 6 und Dimethylamin*: Zu 5.0 g einer 33proz. wäbr. *Dimethylamin*-Lösung (37 mMol) wurden 2.0 g (12.4 mMol) **6** gegeben. Aus der klaren Lösung fiel nach kurzer Zeit ein Niederschlag. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der Kristallbrei auf einem Tonteller abgepreßt

und sodann aus Petroläther (40–60°) umkristallisiert: 2.0 g (73%) farblose Nadeln, die im Schmp., IR- und NMR-Spektrum mit dem unter a) erhaltenen Produkt übereinstimmen.

2t-Nitro-1r,3c-dipiperidino-cyclohexan (8): 2.0 g (12.4 mMol) **6** in 20 ccm Äthanol wurden unter Rühren mit 5 ccm (50 mMol) *Piperidin* versetzt. Nach kurzer Zeit bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt und aus absol. Methanol umkristallisiert wurde: 2.8 g (77%) farblose Blättchen; Schmp. 193–194°.

NMR (CDCl₃): 5.47 τ (1H-t mit $J_{12} = J_{23} = 10$ Hz, CHNO₂).

C₁₆H₂₉N₃O₂ (295.4) Ber. C 65.05 H 9.90 N 14.23 Gef. C 64.97 H 9.81 N 14.41

2t-Nitro-3c-morpholino-cyclohexanol-(1r) (12)

a) Aus *Glutardialdehyd* (3), *Morpholin* und *Nitromethan*: Zu einem Gemisch von 38 ccm (0.10 Mol) 25proz. wäbr. *Glutardialdehyd*-Lösung und 7.0 ccm (0.13 Mol) *Nitromethan* wurden unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise 20 ccm (0.23 Mol) *Morpholin* gegeben. Es bildete sich ein Niederschlag, der nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank abgesaugt und aus absol. Äthanol umkristallisiert wurde: 10.0 g (43%) farblose Nadeln. Schmp. 198 bis 200°.

NMR (DMSO-d₆): 4.72 (1H-d mit $J = 5.5$ Hz, OH, verschwindet bei Zusatz von CF₃CO₂H; 5.58 (1H-t mit $J = 10$ Hz, CHNO₂); 6.58 (4H-m, OCH₂); um 7.5 τ (4H-m, NCH₂).

C₁₀H₁₈N₂O₄ (230.3) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17 Gef. C 52.26 H 7.98 N 12.12

b) Aus *Nitrodiol 6* und *Morpholin*: Zu 2.0 g (12.4 mMol) **6** in 20 ccm Äthanol wurden 1.2 ccm (14 mMol) *Morpholin* und 4 ccm *n NaOH* gegeben. Nach Rühren über Nacht hatte sich ein Niederschlag gebildet, der abgesaugt und aus Wasser/Methanol (1:1) umkristallisiert wurde: 1.25 g (44%) Nadeln, übereinstimmend im Schmp. und NMR-Spektrum mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

2t-Nitro-3c-morpholino-1r-acetoxy-cyclohexan (13): 1.0 g (43 mMol) **12** wurden in 10 ccm *Acetanhydrid* suspendiert und unter Kühlung 1 ccm *Acetanhydrid*, das einige Tropfen konz. *Schwefelsäure* enthielt, zugegeben. Man ließ auf Raumtemp. kommen, rührte 1 Stde. und goß die nun klare Lösung in Eiswasser. Es wurde mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Aus Cyclohexan 0.3 g (25%) farblose Prismen vom Schmp. 125–126°.

NMR (CDCl₃): 5.42 (1H-t mit $J = 10$ Hz, CHNO₂); 6.35 (4H-t, OCH₂); 7.42 (4H-m, NCH₂); 7.99 τ (3H-s, OAc).

C₁₂H₂₀N₂O₅ (272.3) Ber. C 52.93 H 7.40 N 10.29 Gef. C 53.04 H 7.42 N 10.37

Umsetzung von **13** mit *Benzylamin* ergab nicht das erwartete Benzylamino-morpholino-Produkt (**13**, C₆H₅CH₂NH statt OR), sondern infolge gleichzeitiger Abspaltung des Morpholin-Restes das *Nitrodiamin 6* in 55proz. Ausb.

2t-Nitro-1r,3c-dimorpholino-cyclohexan (9): 1.61 g (10 mMol) *Nitrodiol 6* in 50 ccm Methanol, 6 ccm (70 mMol) *Morpholin* und 1.7 ccm 0.5*n NaOH* wurden 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Die klare Lösung wurde mit verd. Essigsäure neutralisiert, zur Trockne eingedampft. Aus Äthanol 1.70 g (57%) Blättchen vom Schmp. 218–219°.

NMR (DMSO-d₆): 5.17 τ (1H-t mit $J = 10$ Hz, CHNO₂).

C₁₄H₂₅N₃O₄ (299.4) Ber. C 56.17 H 8.42 N 14.04 Gef. C 56.37 H 8.49 N 13.83

Umsetzung von **12** mit *Morpholin* unter analogen Bedingungen lieferte **9** in 27proz. Ausb.

[528/67]