

Synthese und konformative Eigenschaften stereoisomerer 1,3-Cyclohexandiol- und 3-Aminocyclohexanol-Derivate. Röntgenstrukturanalyse von *trans*-1,3-Dihydroxy-1,5,5-trimethylcyclohexan und *c*-3-Amino-*r*-1-hydroxy-1,5,5-trimethylcyclohexan

Franz W. Nader*, Wolfgang Heinrich, Monika Baar-Schäfer und Elfriede Hangel

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 21. Januar 1985

Die Solvomercurierungsreaktion der Cyclohexenole **3** und **4** liefert die *cis/trans*-Dirole **1a** bzw. reines *trans*-Diol **2a**. Über die Monotosylate lassen sich das *cis*-Diol **2a** sowie die *cis*-Aminoalkohole **1b** und **2b** diastereomerenrein durch S_N2 -Reaktionen mit $\text{KHCO}_3/18$ -Krone-6 bzw. $\text{KN}_3/18$ -Krone-6 und Reduktion mit LiAlH_4 in guten Ausbeuten herstellen. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß in der *cis*-Reihe in aprotischen Medien die bisaxialen (*cis*-1-*sc-sc*) bzw. trisaxialen (*cis*-2-*sc-sc*) Konformationen — stabilisiert durch intramolekulare H-Brücken — vorliegen, während in protischen Medien die jeweiligen inversen Sesselkonformationen (*cis*-1-*ap-ap* bzw. *cis*-2-*ap-ap*) dominieren. Die konformativen Wechselwirkungen in den höher substituierten Cyclohexanderivaten **2** werden durch Röntgenstrukturanalyse eines *cis*- (*cis*-**2b**) und eines *trans*-Vertreters (*trans*-**2a**) untersucht.

Syntheses and Conformational Properties of Stereoisomeric 1,3-Cyclohexanediol and 3-Aminocyclohexanol Derivatives.

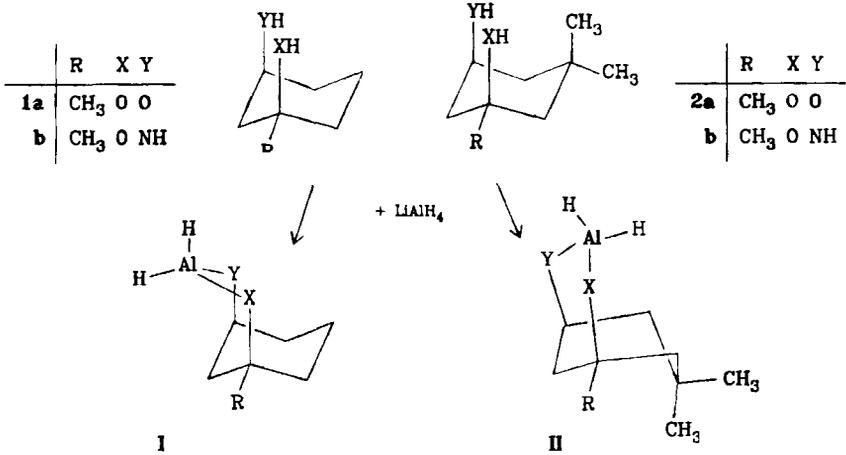
X-Ray Structure Analysis of *trans*-1,3-Dihydroxy-1,5,5-trimethylcyclohexane and *c*-3-Amino-*r*-1-hydroxy-1,5,5-trimethylcyclohexane

Solvomercuration of cyclohexenols **3** and **4** yields the respective *cis/trans*-diols **1a** and pure *trans*-diol **2a**. Via the monotosylates the analogous *cis*-diol *cis*-**2a** as well as the *cis*-amino alcohols *cis*-**1b** and *cis*-**2b** are prepared diastereomerically pure in good yields by S_N2 reaction with $\text{KHCO}_3/18$ -crown-6 and $\text{KN}_3/18$ -crown-6, resp., followed by LiAlH_4 reduction. NMR spectroscopic investigations show that in the *cis*-series the bisaxial (*cis*-1-*sc-sc*) or the trisaxial (*cis*-2-*sc-sc*) conformations — stabilized by an intramolecular H-bond — exist in aprotic solvents, while in protic media the inverted chair conformations (*cis*-1-*ap-ap* and *cis*-2-*ap-ap*) dominate. The conformational interactions in the higher substituted compounds **2** are investigated by X-ray structure analyses of a *cis* (*cis*-**2b**) and a *trans* (*trans*-**2a**) representative.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen zur asymmetrischen Reduktion prochiraler Ketone mit chiral modifizierten Lithiumalanat-Komplexen¹⁾ haben wir uns mit der Synthese chiraler, bidentaler Liganden beschäftigt²⁾, die über günstige Voraussetzungen für die Bildung von Hydridoalanat-Komplexen mit einheitlicher

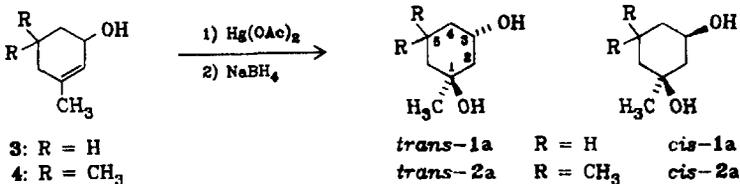
Konstitution und Konformation verfügen. Damit würden systematische Untersuchungen zur Relation zwischen Chiralität des Komplexes und seiner induzierenden Wirkung mit konventionellen strukturanalytischen Methoden möglich. Cyclohexanderivate mit *syn*-axialer Anordnung komplexierungsfähiger funktioneller Gruppen (X,Y = OH, NH₂, NHR, SH) wie **1** und **2** sollten diesen Anforderungen entsprechen. Nach dem Reaktionsschema sind mit LiAlH₄ Hydridoalanat-Komplexe mit einem zusätzlichen Chelat-Sechsring zu erwarten, die in einer starren Sessel-Boot- (**I**) bzw. Boot-Sessel-Konformation (**II**) vorliegen dürften.

Reaktionsschema



Synthesen

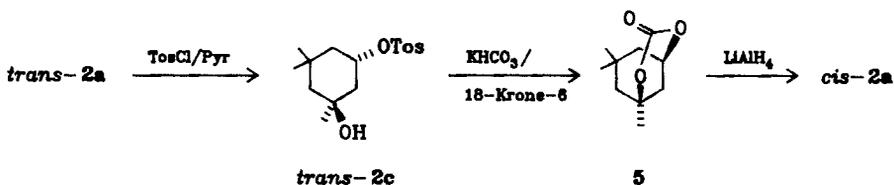
Zur Synthese der beiden bipolar 1,3-substituierten Cyclohexane **1** und **2**, die isomerenrein nicht bekannt waren³⁾, gingen wir von den Cyclohexenolen Seudanol (**3**) bzw. Isophorol (**4**) aus. Durch Hydroxymercurierungs/Demercurierungsreaktionen⁶⁾ erhielten wir daraus in guten Ausbeuten die entsprechenden 1,3-Diole **1a** und **2a**.



1a bestand aus einem 2:3-Gemisch von *cis*- und *trans*-**1a**, das durch Säulen chromatographie getrennt werden konnte. Dagegen wurde mit **4** nur *trans*-**2a** erhalten. Die kristallinen Verbindungen sind durch ihre analytischen und spektroskopischen Daten eindeutig charakterisiert.

Zur Darstellung des Diols *cis*-**2a** wurde die *trans*-Verbindung in das Monotosylat *trans*-**2c** übergeführt und versucht, die Tosylgruppe unter S_N2-Bedingun-

gen⁷⁾, d. h. unter Inversion, zu substituieren. Mit Hydroxyl als Nucleophil trat ausschließlich doppelte Eliminierung ein. Das schwächer basische Formiat (in DMF) und Acetat (in DMSO oder DMF) lieferten im wesentlichen Monoeliminierungsprodukte. Mit Kaliumhydrogencarbonat in DMSO⁸⁾ entstand bei 115°C neben olefinischen Produkten eine kristalline Substanz mit 43% Ausbeute, deren analytische und spektroskopische Eigenschaften mit der Struktur **5** des cyclischen Carbonats von *cis*-**2a** übereinstimmen.

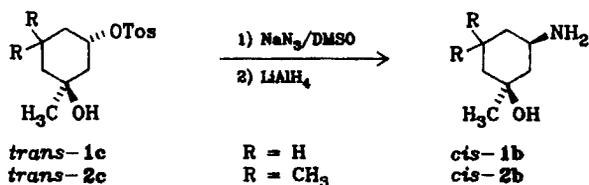


Die Bildung von Eliminierungsprodukten bei dieser Reaktion ließ sich vollständig vermeiden, als die Substitution bei 70–80°C in Gegenwart von äquimolaren Mengen 18-Krone-6 durchgeführt wurde. Dabei wurden 75% **5** erhalten.

Am Methylether von *trans*-**2c** trat dagegen unter sonst gleichen Bedingungen keine Substitutionsreaktion ein. Offensichtlich ist die Bildung des cyclischen Carbonats – vielleicht primär über den Kohlensäurehalbester und anschließender intramolekularer Substitution – Voraussetzung für diese S_N2-Reaktion.

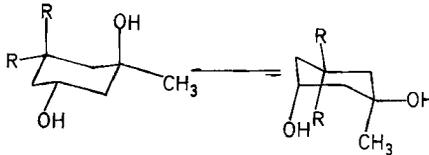
Das gewünschte Diol *cis*-**2a** konnte aus **5** durch Spaltung mit LiAlH₄ erhalten werden (90%).

Versuche, auf analogem Wege zu den Amino-Derivaten *cis*-**1b** und *cis*-**2b** zu gelangen, waren nicht erfolgreich. Weder mit Harnstoff noch mit dem Kaliumsalz des Monochlorurethans in Gegenwart von 18-Krone-6 gelang es, den zu **5** analogen Carbamidsäureester nachzuweisen. Es wurden nur Eliminierungsprodukte erhalten. Die gewünschten *cis*-Aminoalkohole konnten schließlich durch Substitution der Monotosylate *trans*-**1c** bzw. *trans*-**2c** mit NaN₃/DMSO⁹⁾ oder besser mit KN₃/DMSO/18-Krone-6 und anschließende Reduktion mit LiAlH₄ in 35 bis 40proz. Ausbeute erhalten werden. *cis*-**1b** fiel als ölige, leicht zersetzliche Substanz an. Die Charakterisierung erfolgte über das stabile Hydrochlorid. *cis*-**2b** wurde als stabile kristalline Verbindung erhalten. Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit der Struktur überein.



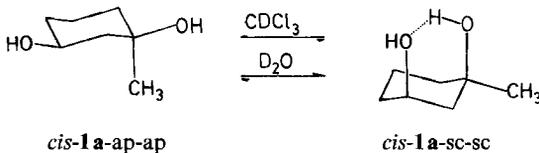
Konformationen

Die *trans*-Diole **1a** und **2a** sollten auf Grund der energetischen Situation konformativ einheitlich als monoaxiales Konformeres *trans-1a-sc-ap*¹⁰⁾ bzw. in der bisaxialen Konformation *trans-2a-sc-ap* vorliegen. Dies wird durch die ¹H-NMR-Spektren bestätigt. In beiden Verbindungen entspricht das Aufspaltungsmuster und die Intensitätsverteilung des H-Atoms an C-3 dem Triplet eines Triplets. Der Abstand zwischen den äußeren Linien beträgt jeweils 31.4 Hz, was mit zwei *gauche*- und zwei *anti*-Kopplungen des axial-ständigen 3-H der *sc-ap*-Konformationen zu vereinbaren ist.



R = H:	<i>trans-1a-sc-ap</i> $\Delta G_{\text{OH}} = 0.87 \text{ kcal/mol}^{11)}$	<i>trans-1a-ap-sc</i> $\Delta G_{\text{Me/OH}} = 2.4 \text{ kcal/mol}^{12)}$
R = CH ₃ :	<i>trans-2a-sc-ap</i> $\Delta G_{\text{Me/OH}} = 2.4 \text{ kcal/mol}$	<i>trans-2a-ap-sc</i> $\Delta G_{\text{Me/Me/OH}} < 4.5 \text{ kcal/mol}^{13)}$

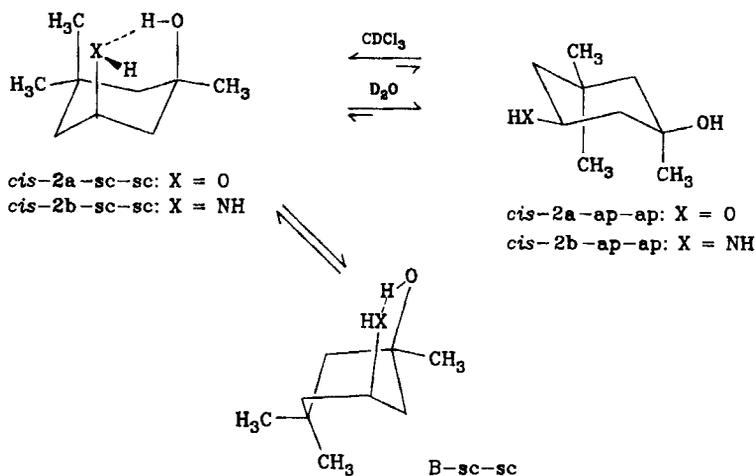
In der *cis*-Reihe ist die energetische Situation a priori nicht mehr so eindeutig, so daß mit Konformationsgleichgewichten zu rechnen ist. Bei *cis-1a* ist neben der monoaxialen Form *cis-1a-ap-ap* ($\Delta G_{\text{Me}} = 1.7 \text{ kcal/mol}^{14)}$ noch das inverse, bisaxiale Konformere *cis-1a-sc-sc* ($\Delta G_{\text{OH/OH}} = 1.9 \text{ kcal/mol}^{15)}$ in Betracht zu ziehen,



dessen Energieinhalt durch Ausbildung einer intramolekularen H-Brücke ganz wesentlich vermindert werden kann. Tatsächlich wird das Konformationsgleichgewicht durch diesen Faktor entscheidend bestimmt, wie die ¹H-NMR-Spektren von *cis-1a* eindeutig zeigen. Auch hier erweist sich das Multipllett für 3-H als beweiskräftiger konformativer Indikator. In aprotischen Lösungsmitteln wie C₆D₆ oder CDCl₃ findet man ein 5-Liniensignal mit einer Breite von 13.6 Hz (nach Eliminierung der Kopplung des CH – OH-Systems), was vier *gauche*-Kopplungen eines äquatorial-ständigen 3-H und damit der *sc-sc*-Konformation entspricht. Dies ist nur dann sinnvoll, wenn in der *sc-sc*-Konformation die dominante *syn*-axiale O ... O-Wechselwirkung durch die attraktive Wechselwirkung einer intramolekularen OH ... O-Brücke ersetzt ist. Diese ließ sich im IR-Spektrum nachweisen. *cis-1a* besitzt in verdünnter CCl₄-Lösung ($c = 10^{-3} \text{ mol/l}$) zwei relativ scharfe Banden gleicher Intensität bei 3620 und 3540 cm⁻¹ im Bereich der OH-Streckschwingung. Die höherfrequente Bande ist der unverbrückten OH-Gruppe zu-

zuordnen, für die ein Bereich von $3600-3650\text{ cm}^{-1}$ angegeben wird¹⁶); die gleiche Bande besitzen auch *trans-1a* und *trans-2a* unter vergleichbaren Aufnahmebedingungen. Der intramolekularen H-Brücke ist dann die Bande bei 3540 cm^{-1} zuzuordnen.

In protischen Lösungsmitteln wie D_2O oder CD_3OD liefert 3-H ein 7-Liniensignal mit einer Breite von 28,3 Hz, was mit zwei *anti*- und zwei *gauche*-Kopplungen, d. h. mit axialer Stellung von 3-H und damit dem Vorliegen der inversen Konformation *cis-1a-ap-ap* zu vereinbaren ist. Unter diesen Bedingungen wird die intramolekulare H-Brücke durch intermolekulare zum Lösungsmittel ersetzt, so daß die größere konformative Energie der *syn*-axialen OH/OH-Kontakte den Konformationswechsel bewirkt.



Die analoge Situation existiert für das höhersubstituierte Diol *cis-2a* sowie für den entsprechenden Aminoalkohol *cis-2b*. Die NMR-Spektren der CDCl_3 -Lösungen zeigen für 3-H ein 6- bzw. 7-Liniensignal mit einer Breite von 16,3 (nach Eliminierung der Kopplung des CH—OH-Systems) bzw. 21,3 Hz, während in D_2O in beiden Fällen 9-Liniensignale mit einer Breite von 30,1 bzw. 31,0 Hz auftreten. Im IR-Spektrum von *cis-2a* in verdünnter CCl_4 -Lösung ist wiederum neben der Bande der freien OH-Gruppe (3620 cm^{-1}) das Signal für die intramolekulare H-Brücke bei 3560 cm^{-1} zu beobachten. Auch hier überwiegen also im aprotischen Medium die *sc-sc*-Konformationen mit *syn*-axialer Anordnung der beiden polaren Gruppen, zwischen denen eine intramolekulare H-Brücke besteht. Auf Grund der hier existierenden trisaxialen Wechselwirkungen Me/OH/OH bzw. Me/OH/NH₂ muß als Alternative zu den Sesselkonformationen *cis-2a-sc-sc*- bzw. *cis-2b-sc-sc* noch die starre Bootkonformation *B-sc-sc* in Betracht gezogen werden, in der die intramolekulare H-Brücke beibehalten werden kann. Im protischen Medium liegen dagegen wiederum die energetisch weniger belasteten ($\Delta G_{\text{Me/Mc}} = 3,7\text{ kcal/mol}^{17}$) Sesselkonformationen *cis-2a-ap-ap* bzw. *cis-2b-ap-ap* vor.

Röntgenstrukturanalysen

In den höhersubstituierten *cis*- und *trans*-Cyclohexanderivaten **2** kann auf Grund der beträchtlichen *syn*-axialen Wechselwirkungen mit erheblichen Deformationen der Sesselkonformationen gerechnet werden. Um die exakte Geometrie des resultierenden Cyclohexanringes und damit die Wege der Minimalisierungen dieser sterischen Wechselwirkungen kennenzulernen, wurde von jeweils einem Vertreter der *cis*- und *trans*-2-Reihe eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Die Hoffnung, die für die *cis*-2-Verbindungen diagnosti-

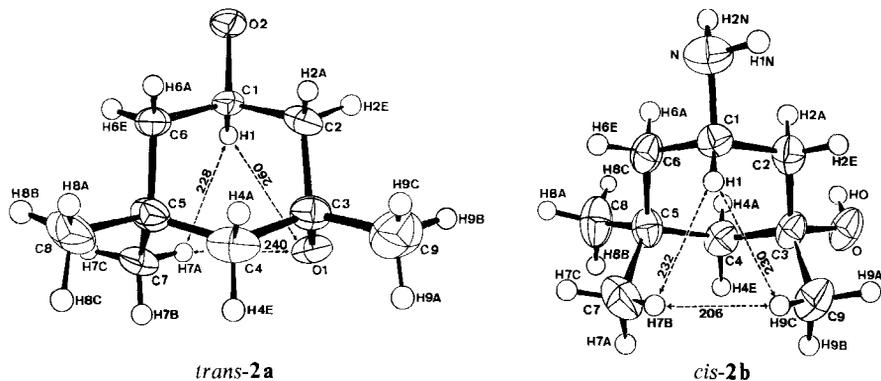


Abb. 1. ORTEP-Zeichnungen von *trans*-**2a** und *cis*-**2b** mit Bezifferungsschema und den jeweiligen kurzen *syn*-axialen Abständen

Tab. 1. Relative Atomkoordinaten ($\times 10^4$, H-Atome $\times 10^3$) und Temperaturfaktoren ($\times 10^3$, H-Atome $\times 10$) von *trans*-**2a**. Anisotroper Temperaturfaktor: $t_{\text{an}} = \exp[-2\pi^2(u_{11}h^2a^{*2} + u_{22}k^2b^{*2} + u_{33}l^2c^{*2} + 2(u_{12}hka^*b^* + u_{13}hla^*c^* + u_{23}klb^*c^*))]$. Standardabweichungen in Klammern

Atom	X	Y	Z	u_{11}	u_{22}	u_{33}	u_{12}	u_{13}	u_{23}
C1	3819(3)	1179(2)	9210(4)	23(1)	34(2)	27(2)	10(1)	-2(1)	-3(2)
C2	4047(3)	2078(2)	9074(4)	23(1)	49(2)	29(2)	1(1)	8(1)	-3(2)
C3	2938(3)	2514(2)	8069(4)	35(2)	41(2)	30(2)	3(1)	13(1)	8(2)
C4	2479(3)	2055(3)	6753(4)	28(1)	66(2)	27(2)	11(2)	14(1)	11(2)
C5	2304(3)	1120(2)	6796(4)	28(2)	59(2)	21(2)	8(2)	5(1)	-7(2)
C6	3436(3)	746(2)	7896(4)	30(2)	56(2)	34(2)	13(2)	4(1)	-11(2)
C7	1198(3)	905(3)	7040(4)	27(2)	54(2)	42(2)	2(2)	3(2)	-2(2)
C8	2145(4)	750(3)	5456(4)	48(2)	107(3)	29(2)	17(2)	3(2)	-21(2)
C9	3228(4)	3406(3)	7912(5)	65(2)	54(3)	73(3)	3(2)	20(2)	24(2)
O1	2059(2)	2501(1)	8623(2)	36(1)	47(1)	30(1)	17(1)	12(1)	6(1)
O2	4911(2)	824(2)	10178(3)	37(1)	53(1)	33(2)	22(1)	-14(1)	-11(1)
O3	5000(0)	1540(2)	12500(0)	32(1)	36(2)	22(2)	0(0)	1(1)	0(0)
H1	317(3)	112(2)	954(3)	3(1)					
H2A	464(2)	214(2)	877(3)	2(1)					
H2E	436(3)	238(2)	998(3)	3(1)					
H4A	316(3)	218(3)	643(4)	6(1)					
H4E	171(3)	231(2)	611(4)	5(1)					
H6A	414(3)	81(2)	766(4)	6(1)					
H6E	334(4)	18(3)	804(5)	8(2)					
H7A	124(3)	115(2)	795(4)	6(1)					
H7B	102(3)	30(2)	692(3)	5(1)					
H7C	53(3)	118(2)	645(3)	4(1)					
H8A	275(3)	86(3)	521(4)	8(1)					
H8B	206(4)	14(3)	553(5)	9(2)					
H8C	139(4)	95(3)	471(4)	8(1)					
H9A	253(4)	369(3)	730(4)	8(1)					
H9B	348(4)	374(3)	878(4)	8(1)					
H9C	383(4)	342(3)	761(4)	8(1)					

Tab. 2. Relative Atomkoordinaten ($\times 10^4$, H-Atome $\times 10^3$) und Temperaturfaktoren ($\times 10^3$, H-Atome $\times 10$) von *cis-2b*. Standardabweichungen in Klammern

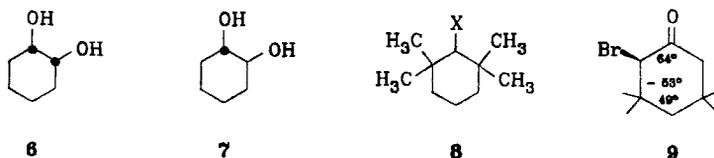
Atom	X	Y	Z	u_{11}	u_{22}	u_{33}	u_{12}	u_{13}	u_{23}
C1	4974(2)	2690(2)	3931(2)	32(1)	35(1)	34(1)	-6(1)	4(1)	0(1)
C2	3542(2)	3432(2)	3224(2)	33(1)	38(1)	44(1)	0(1)	10(1)	-7(1)
C3	3686(2)	4246(2)	2076(2)	32(1)	33(1)	39(1)	4(1)	0(1)	-1(1)
C4	4251(2)	3473(2)	1104(2)	41(1)	41(1)	35(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C5	5643(2)	2633(2)	1718(2)	36(1)	48(1)	36(1)	8(1)	7(1)	0(1)
C6	5410(2)	1911(2)	2900(2)	33(1)	39(1)	41(1)	6(1)	2(1)	0(1)
C7	7150(2)	3358(2)	2179(2)	40(1)	81(1)	61(1)	1(1)	17(1)	7(1)
C8	5735(2)	1733(2)	612(2)	71(1)	73(1)	50(1)	28(1)	17(1)	-4(1)
C9	4639(2)	5381(2)	2624(2)	57(1)	38(1)	57(1)	6(1)	8(1)	1(1)
N	4828(2)	1896(1)	5032(1)	45(1)	45(1)	39(1)	-9(1)	8(1)	2(1)
O	2222(1)	4753(1)	1333(1)	41(1)	39(1)	60(1)	11(1)	-4(1)	-3(1)
H1	581(1)	327(1)	435(1)	3(0)					
H2E	320(2)	392(2)	387(1)	5(0)					
H2A	270(2)	285(1)	287(1)	4(0)					
H4E	448(2)	402(2)	44(1)	5(0)					
H4A	341(2)	292(1)	65(1)	4(0)					
H6E	629(2)	144(2)	332(1)	4(0)					
H6A	460(2)	130(2)	256(1)	5(1)					
H7A	725(2)	387(2)	142(2)	9(1)					
H7B	722(2)	391(2)	300(2)	8(1)					
H7C	798(2)	277(2)	244(2)	8(1)					
H8A	587(2)	216(2)	-22(2)	8(1)	Atom	X	Y	Z	u_{11}
H8B	481(2)	122(2)	30(2)	8(1)	H9C	564(2)	515(2)	326(2)	7(1)
H8C	655(2)	112(2)	95(2)	7(1)	H1N	415(2)	134(2)	471(2)	5(1)
H9A	408(2)	589(2)	312(2)	7(1)	H2N	450(2)	236(2)	561(2)	7(1)
H9B	483(2)	584(2)	191(2)	8(1)	HO	166(2)	420(2)	109(2)	7(1)

zierten Konformeren durch Wahl der Kristallisationsbedingungen in Form von zwei Kristallmodifikationen aufzufinden, bestätigte sich nicht. Sowohl das Diol *cis-2a* als auch der Aminoalkohol *cis-2b* lieferten stets nur eine Kristallform. Nur von *cis-2b* konnten dabei Kristalle genügender Qualität erhalten werden. In der *trans*-Reihe lieferte das Diol *trans-2a* geeignete Einkristalle.

Die Kristallstruktur von *trans-2a* zeigt die erwartete bisaxiale Konformation mit sc-ap-Stellung der polaren Substituenten und eine deformierte Sesselgeometrie.

Für *cis-2b* wird trotz der unpolaren Kristallwachstumsbedingungen nicht die Vorzugskonformation *cis-2b-sc-sc* gefunden, sondern die bisaxiale inverse Sesselkonformation mit ap-ap-Anordnung der beiden polaren Gruppen. Vermutlich ist das sich im Kristallverband ausbildende H-Brückenbindungssystem in der ap-ap-Konformation günstiger.

Die räumliche Darstellung der beiden Moleküle *trans-2a* und *cis-2b* ist in Abb. 1 gezeigt, Atomkoordinaten, Temperaturfaktoren und Bindungslängen sind in Tab. 1–3 enthalten. In Tab. 4 sind die Bindungswinkel miteinander und mit den



entsprechenden Daten der *cis*- und *trans*-1,2-Cyclohexandiole¹⁸⁾ **6** und **7** – Referenzen für weitgehend ideale Sesselgeometrien – verglichen.

Tab. 3. Bindungslängen (pm) von *cis*-**2b** und *trans*-**2a**; berechnete Standardabweichungen in Klammern

	<i>cis</i> - 2b	<i>trans</i> - 2a		<i>cis</i> - 2b	<i>trans</i> - 2a
C1–C2	152.7(2)	150.4(5)	C5–C7	154.0(3)	151.8(6)
C2–C3	152.3(3)	152.4(4)	C5–C8	153.2(3)	152.7(6)
C3–C4	152.7(3)	151.4(5)	C3–C9	151.9(3)	151.7(6)
C4–C5	154.2(2)	153.7(6)	C1–N	147.3(2)	–
C5–C6	152.8(3)	153.7(4)	C3–O1	143.9(2)	143.3(5)
C1–C6	151.6(3)	149.8(5)	C1–O2	–	143.8(2)

Tab. 4. Bindungswinkel (°) von *cis*-**2b** und *trans*-**2a**; Standardabweichungen in Klammern; Vergleich mit den Daten des *cis*- und *trans*-1,2-Cyclohexandiols (**6** bzw. **7**)

	<i>cis</i> - 2b	<i>trans</i> - 2a	6	7
a) endocyclisch				
C2–C1–C6	109.9(1)	111.0(3)	111.1	110.6
C1–C2–C3	113.9(2)	112.2(2)	112.0	111.7
C2–C3–C4	109.2(1)	109.4(3)	110.9	110.9
C3–C4–C5	118.0(1)	117.3(3)	111.1	110.4
C4–C5–C6	109.0(2)	108.9(3)	111.5	110.6
C5–C6–C1	114.5(2)	113.2(3)	111.5	111.6
b) exocyclisch				
X–C1–C2	113.8(2)	107.8(2)	111.0*)	111.5
			110.4	108.0
X–C1–C6	109.2(1)	110.8(3)	107.4*)	108.0
			109.1	111.7
O1–C3–C2	109.9(1)	106.4(3)*)		
O1–C3–C4	108.6(1)	110.5(3)*)		
C8–C5–C6	109.1(2)	108.5(3)		
C8–C5–C4	107.9(1)	108.9(3)		
C7–C5–C4	112.3(2)*)	112.2(3)*)		
C7–C5–C6	111.0(1)*)	110.2(3)*)		
C7–C5–C8	107.5(1)	107.9(3)		
C9–C3–C4	114.6(2)*)	111.9(4)		
C9–C3–C2	111.3(1)*)	110.3(3)		
C9–C3–O1	103.0(1)	108.2(3)		

X = O2: *trans*-**2a**, **6**, **7**; X = N: *cis*-**2b**. – *) Bindungswinkel zu einem axialen Substituenten.

Alle Bindungslängen beider Verbindungen können als normal betrachtet werden. Für die Bindungswinkel sind dagegen z. T. beträchtliche Deformationen zu konstatieren, die, wie der Vergleich mit **6** und **7** zeigt, auf die Wechselwirkungen der *syn*-axial-ständigen Substituenten zurückgeführt werden müssen. Diese Deformationen betreffen die Ringwinkel (endocyclische Winkel) und die Winkel zu den Substituenten (exocyclische Winkel). Größenordnungsmäßig entsprechen sie den Deformationen, die von Schneider¹⁹⁾ für die dem *cis*-**2b** analogen 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexan-Derivate **8** berechnet worden sind.

Charakteristisch für den Bereich des Cyclohexanringes sind die Winkelaufweitungen an den unsubstituierten C-Atomen (C2, C4, C6), während die substituierten eine geringfügige Winkelkontraktion erfahren. Ein Effekt, der auch in anderen Kristallstrukturen mit analogen *syn*-axialen Wechselwirkungen auftritt^{20,21}). Die stärkste Aufweitung liegt mit 118.0 (*cis*-**2b**) bzw. 117.3° (*trans*-**2a**) im Bereich der dominierenden Me/Me- bzw. Me/OH-Wechselwirkungen. Überraschend ist, daß die beiden Verbindungen sich in den endocyclischen Winkeln nur geringfügig unterscheiden, obwohl die *syn*-axialen Wechselwirkungen beträchtlich differieren (*trans*-**2a**: $\Delta G_{OH/Me} = 2.4$ kcal/mol¹²); *cis*-**2b**: $\Delta G_{Me/Me} = 3.7$ kcal/mol¹⁷).

Der „Herausbiegeeffekt“ der axialen Substituenten durch exocyclische Winkelaufweitung²²) ist geringer ausgeprägt. Für die axiale Methylgruppe an C5 (C7) in *cis*-**2b** 112.3°/111.0° bzw. in *trans*-**2a** 112.2°/110.2° reflektieren diese geringfügigen Aufweitungen wohl den „Stützeffekt“ (Allinger-butressing²³) der geminalen Methylgruppe (C8). Der Me—C5-Me-Winkel wird dadurch auf 107.5° bzw. 107.9° (für **8** ist 106.1° berechnet¹⁹) vermindert. Für die axiale Methylgruppe (C9) an C3 von *cis*-**2b** ist dieser „Stützeffekt“ durch die sterisch weniger anspruchsvolle OH-Gruppe geringer, so daß hier das exocyclische Herausbiegen mit 114.6° (C9—C3—C4) stärker zur Geltung kommt. Dies erfolgt im wesentlichen auf Kosten des Me—C3—O-Winkels, der auf 103.0° kontrahiert ist.

Für die axial-ständige OH-Gruppe in *trans*-**2a** ist demgegenüber kein „Herausbiegeeffekt“ festzustellen. Vielmehr erfolgt ein Wegbiegen im Ringbereich, das mit einer Winkelkontraktion einhergeht (O1—C3—C2 106.4°), ein Effekt, der — in geringerem Ausmaß — auch für die axial-ständige OH-Gruppe von **6** zutrifft.

Die konformativen Veränderungen am Cyclohexanring durch die axialen Substituenten in *cis*-**2b** und *trans*-**2a** werden durch die Torsionswinkel am besten wiedergegeben (Tab. 5). Zum Vergleich sind wiederum die Daten der Cyclohexandiole **6** und **7**, deren Ringkonformationen den abgeflachten Sessel mit Torsionswinkeln von 56° ideal repräsentieren, angegeben.

Tab. 5. Torsionswinkel (°) von *cis*-**2b** und *trans*-**2a**; berechnete Standardabweichung in Klammern; Vergleich mit den Daten von **6** und **7**

	<i>cis</i> - 2b	<i>trans</i> - 2a	6	7
a) endocyclisch				
C1—C2—C3—C4 ($\Phi_{1,4}$)	51.8(2)	—53.5(5)	—56.6	56.4
C2—C3—C4—C5 ($\Phi_{2,5}$)	—48.4(2)	49.8(4)	55.2	—56.7
C3—C4—C5—C6 ($\Phi_{3,6}$)	47.6(2)	—47.9(5)	—55.0	56.7
C4—C5—C6—C1 ($\Phi_{4,1}$)	—50.4(2)	50.3(5)	54.8	—56.5
C5—C6—C1—C2 ($\Phi_{5,2}$)	56.1(2)	—57.6(4)	—54.5	55.5
C6—C1—C2—C3 ($\Phi_{6,3}$)	—56.6(2)	58.9(4)	55.3	—55.3
b) exocyclisch				
C7—C5—C4—C3 ($\Phi_{7,3}$)	—75.8(2)	74.5(4)		
C7—C5—C6—C1 ($\Phi_{7,1}$)	73.8(2)	—73.2(4)		
C9—C3—C2—C1 ($\Phi_{9,1}$)	—75.7(2)	—177.1(4)		
C9—C3—C4—C5 ($\Phi_{9,5}$)	77.2(2)	172.4(3)		
O1—C3—C2—C1 ($\Phi_{O1,1}$)	170.8(1)	65.8(4)	—64.1	—175.4
O1—C3—C4—C5 ($\Phi_{O1,5}$)	—168.3(2)	—67.0(4)	67.0	177.7

Für die beiden hier untersuchten Verbindungen treten im Bereich der axialen Substituenten — also zwischen C2 und C6 — erhebliche Abflachungen auf. Während im Vergleich

der endocyclischen Winkel keine signifikanten Unterschiede zwischen *cis-2b* und *trans-2a* festzustellen sind, zeigen die Torsionswinkel deutliche Unterschiede (insbesondere $\Phi_{1,4}$ und $\Phi_{2,5}$) auf, die die unterschiedlichen Konformationsenergien Me/Me versus Me/OH dokumentieren. Die Abflachung in der Sesselgeometrie ist zwischen den axialen Substitutionspositionen (C3 und C5) erwartungsgemäß am größten ($\Phi_{2,5}$ und $\Phi_{3,6}$). Sie bewirkt die Aufweitung der *syn*-axialen Me/Me- bzw. Me/OH-Abstände. Die benachbarten Torsionswinkel $\Phi_{1,4}$ und $\Phi_{4,1}$, die die *syn*-axialen Me/H- bzw. OH/H-Abstände bestimmen, sind deutlich geringer abgeflacht²⁴), wobei für *trans-2a* die Seite des axialen Hydroxyls mit einem fast normalen Torsionswinkel $\Phi_{1,4} = 53.5^\circ$) die geringe transannulare Spannung der OH-Gruppe reflektiert.

Auf der der axialen Substitution abgewandten Seite des Cyclohexanringes sind die Torsionswinkel ($\Phi_{5,2}$, $\Phi_{6,3}$) von *cis-2b* normal. Die Struktur zeigt demnach keinen „Reflex-Effekt“²⁵), der für eine Aufweitung *syn*-axialer Abstände auf der einen Seite des Ringes eine Verminderung *syn*-axialer Distanzen (zwischen H-Atomen) auf der anderen fordert²⁶). Dieser Reflexeffekt ist z. B. durch die Struktur **9** experimentell belegt.

Im Gegensatz zu *cis-2b* ist ein „Reflexeffekt“ für *trans-2a* deutlich festzustellen (Torsionswinkel $57.6^\circ/58.9^\circ$).

Die exocyclischen Torsionswinkel zeigen als Summation von Ringabflachung und exocyclischer Winkeldeformation ein beträchtliches Herausbiegen der axialen Methylgruppen ($\Delta\Phi = 8.7 - 12.7^\circ$ ²⁷) aus dem Ringbereich. Die axiale Hydroxylgruppe von *trans-2a* ($\Phi_{O1,1}$ und $\Phi_{O1,5}$) ist demgegenüber nur unwesentlich aus dem Ring herausgebogen ($\Delta\Phi = 1.3$ bis 2.5°).

Die in beiden Strukturen beobachteten Deformationen, die exo- und endocyclische Bindungs- und Torsionswinkel betreffen, sind Folgen der Minimalisierung der in den Molekülen existierenden transannularen Spannungen. In *cis-2b* wird dadurch der *syn*-axiale Me/Me-Abstand von einem für die unverzerrte Sesselgeometrie berechneten Wert²⁸) von 271 auf 334 pm und in *trans-2a* der Me/O-Abstand von 270 auf 306 pm aufgeweitet. Verbleibende sterische Spannungen werden an den kurzen intramolekularen Abständen, die in Abb. 1 gezeigt sind, deutlich.

Kristallpackungen

cis-2b: Die Kristallpackung weist zwei Arten von H-Brückenbindungen auf, die die Moleküle in zwei Raumrichtungen miteinander verknüpfen: Eine kürzere O–H \cdots N-Brücke (N \cdots O = 283.7 pm; N \cdots H(O) = 208 pm) resultiert aus der n-Gleitoperation, und eine längere N–H1 \cdots O-Brücke (N \cdots O = 303.0 pm, (N)H1 \cdots O = 221 pm) wird durch die Drehschraubenachsen hervorgerufen. Die sonstigen intermolekularen Kontakte liegen außerhalb der Summen der Van der Waals-Radien. Der kürzeste Kontakt besteht mit 245 pm zwischen dem nicht H-verbrückten H2(N) und einem der Methyl-H-Atome (H9A).

trans-2a: Hier existiert ein ausgesprochenes Fehlorderungsphänomen der polar gebundenen H-Atome (HO1, HO2, HO3), das bei Betrachtung der Kristallpackung erklärlich wird. Beide Hydroxylgruppen O1 und O2 liegen nahe an Symmetriezentren, wodurch kurze O \cdots O-Kontakte, die H-Brückenbindungen entsprechen müssen, resultieren: O1 \cdots O1* = 272.8 pm und O2 \cdots O2* = 276.0 pm. Da derartige, über Symmetriezentren erzeugte H-Brücken bei Alkoholen

aus geometrischen Gründen nicht möglich sind, kann dies nur bedeuten, daß den Symmetriezentren und damit der auf Grund der systematischen Abwesenheiten abgeleiteten Raumgruppe $C2/c$ nur Pseudocharakter zukommt. Diese leitet sich aus den Positionen der Schweratome ab, wird aber durch das H-Brückenbindungssystem zerstört.

Neben den beiden erwähnten H-Brückenbindungen zeigt die Kristallpackung noch zwei weitere H-Brückenbindungskontakte, die vom Kristallwasser ausgehen: $O3 \cdots O1 = 276.2$ pm und $O3 \cdots O2 = 277.5$ pm.

Die vorliegende Anordnung der Moleküle liefert ein ideales dreidimensionales H-Brückenbindungssystem, wenn die Raumgruppe $C2$ vorliegt. Die Zelle enthält dann zwei unabhängige Moleküle gegensätzlicher Chiralität, die sich zusätzlich noch in der Konformation der OH-Gruppen unterscheiden müssen. Das auf den C_2 -Achsen liegende Wasser verknüpft Moleküle gleicher Chiralität zu Dimeren, wobei Paare gegensätzlicher Chiralität unterschiedliche H-Brücken besitzen: Moleküle der 1. Art sind über $O1 \cdots H-O3$ -, Moleküle der 2. Art über $O1-H \cdots O3$ -Brücken assoziiert. Durch die Operation der Drehschraubenachsen werden diese Dimeren zu einem dreidimensionalen H-Brückenbindungssystem verknüpft, das die Abb. 2 als Projektion in der b/c -Ebene mit den sinnvollen H-Atompositionen zeigt. Die Packung enthält sechs unterschiedliche H-Brücken: $O3-H \cdots O1$, $O3-H-O2^*$, $O3^*-H \cdots O2$, $O3^* \cdots H-O1^*$, $O1-H \cdots O1^*$ und $O2-H \cdots O2^*$.

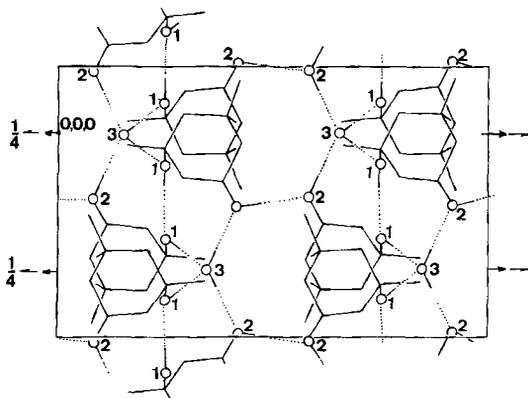


Abb. 2. H-Brückenbindungssystem von *trans*-2a in der mutmaßlichen Raumgruppe $C2$, dargestellt in der b/c -Ebene (Sauerstoffatome = \circ)

Für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen danken wir dem *Fonds der Chemischen Industrie*, für großzügige Überlassung von Chemikalien der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen. Herrn Prof. Dr. H. Irgartinger sei herzlich für die Benutzung des Diffraktometers gedankt.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin Elmer 377 und Beckman 4240. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM 390 und Bruker WH 300. — GC-Analysen: Varian 3700. — Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Fa. Büchi nach Dr. Tottoli. — Elementaranalysen: Mikroanalytische Abteilung der Chemischen Institute der Universität Heidelberg.

cis/trans-1-Methyl-1,3-cyclohexandiol (cis/trans-1a): Die Hydroxymercurierungs-Demercurierungsreaktion von Seudenol (**3**)³¹ erfolgt in Analogie zur Literaturvorschrift⁶⁾. 30 min nach Beendigung der Substratzugabe wird demercuriert. Zur Isolierung des Isomerengemisches sättigt man die wäßrige Phase mit NaCl, trennt die organische Phase ab und extrahiert noch zweimal mit THF und einmal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und nach Trocknen (MgSO₄) i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Aus 68 g **3** erhält man 78 g *cis/trans-1a* (quantitat.) als farblosen, öligen Rückstand. Nach GC-Analyse (2-m-Glassäule, Carbowax 20 M, 120–180°C, 3°/min) sind 61.3% *trans-1a* (Ret.-Zeit 12.08 min) und 38.7% *cis-1a* (10.95 min) entstanden. Die säulenchromatographische Trennung von 4.0 g der Isomerenmischung an 160 g desaktiviertem Kieselgel (behandelt mit 5 Gew.-% Triethylamin) mit Cyclohexan/Aceton (7:3, v/v) liefert:

cis-1a: $R_F = 0.18$, 1.3 g (32.5%), farblose Kristalle aus Diisopropylether, Schmp. 67–68°C. – IR ($c = 9 \times 10^{-4}$ mol/l, CCl₄): 3620, Schulter 3625 (OH, unverbrückt), 3540 cm⁻¹ (OH, intramolekular verbrückt). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.07$ (5-Liniensignal, Breite 13.6 Hz³²), 1H, Methin-H), 3.68 (d, $J = 6$ Hz, 1H, sek. OH), 3.52 (s, 1H, tert. OH), 1.26–2.19 (überlappende m, 8H, 4 CH₂), 1.15 (s, 3H, CH₃). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 3.77$ (7-Liniensignal, Breite 28.3 Hz, 1H, Methin-H), 1.22–1.93 (4 m, 8H, 4 CH₂), 1.21 (s, 3H, CH₃).

trans-1a: $R_F = 0.09$, 2.2 g (55%), farblose Kristalle aus Benzol/Aceton, Schmp. 86–87°C. – IR ($c = 1.0 \times 10^{-3}$ mol/l, CCl₄): 3620 (OH, unverbrückt). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 3.86$ (9-Liniensignal, Breite 31.4 Hz, 1H, Methin-H), 1.15–1.93 (4 überlappende m, 8H, 4 CH₂), 1.25 (s, 3H, CH₃).

C₇H₁₄O₂ (130.2) Ber. C 64.58 H 10.84 *cis*: Gef. C 64.35 H 10.78

trans: Gef. C 64.31 H 10.63

trans-1-Methyl-3-(4-methylphenylsulfonyloxy)cyclohexanol (trans-1c): Zu einer Lösung von 14.3 g *trans-1a* (110 mmol) in 50 ml absol. Pyridin werden bei 10°C 25.0 g *p*-Toluolsulfonylchlorid (130 mmol) in 35 ml absol. Pyridin getropft. Dann wird 12 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. bei max. 40°C abdestilliert. Zur Entfernung von Pyridinresten wird noch zweimal mit je 30 ml absol. Toluol versetzt und abdestilliert. Zum Rückstand gibt man gesättigte NaCl-Lösung und extrahiert mit Ether. Nach Trocknen (MgSO₄) wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 29 g (93%). Farblose Kristalle, Schmp. 62–63°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.54$ (dd, 4H, Aromaten-H), 4.73 (7-Liniensignal, Breite 30 Hz, 1H, Methin-H), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.13–1.17 (überlappende m, 9H, 4 CH₂, tert. OH, austauschbar mit D₂O), 1.17 (s, 3H, CH₃).

C₁₄H₂₀O₄S (284.4) Ber. C 59.13 H 7.09 S 11.28 Gef.³³⁾ C 59.43 H 7.52 S 10.85

Gef.³⁴⁾ C 58.98 H 7.20 S 11.32

trans-1,5,5-Trimethyl-1,3-cyclohexandiol (trans-2a): Die Darstellung erfolgt analog zu *cis/trans-1a* durch Hydroxymercurierungs-Demercurierungsreaktion von Isophorol (**4**)³⁵. Nach Verdampfen des Lösungsmittels fällt das Produkt (laut GC-Analyse einheitlich, kein *cis*-Isomeres nachzuweisen) gewöhnlich kristallin an. Wird es ölig erhalten, führt die Zugabe von etwas Diisopropylether zur Kristallisation. 14 g **4** (100 mmol) ergeben 14 g *trans-2a* (88%). Farblose Kristalle (Aceton), Schmp. 138–139°C. – IR ($c = 1.2 \times 10^{-3}$ mol/l, CCl₄): 3620 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 4.06$ (9-Liniensignal, Breite 31.4 Hz, 1H, Methin-H), 1.24–1.96 (3 m, 6H, 3 CH₂), 1.23, 1.06, 0.93 (3 s, 9H, CH₃).

C₉H₁₈O₂ (158.2) Ber. C 68.31 H 11.47 Gef. C 68.30 H 11.43

trans-1,5,5-Trimethyl-3-(4-methylphenylsulfonyloxy)cyclohexanol (trans-2c): Die Darstellung erfolgt wie für *trans-1c* beschrieben. 17.4 g *trans-2a* (110 mmol) ergeben 29 g (85%). Farblose Kristalle (Diisopropylether), Schmp. 88–89°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.57 (dd, 4H, Aromaten-H), 4.93 (9-Liniensignal, Breite 33 Hz, 1H, Methin-H), 2.70 (s, 1H, tert. OH, austauschbar mit D₂O), 2.40 (s, 3H, CH₃), 1.24–2.16 (3 m, 6H, 3CH₂), 1.18, 1.03, 0.87 (3 s, 9H, 3CH₃).

C₁₆H₂₄O₄S (312.4) Ber. C 61.51 H 7.74 S 10.26 Gef. C 61.41 H 8.02 S 10.10

1,7,7-Trimethyl-2,4-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (5): Eine Lösung von 31.2 g *trans-2c* (100 mmol) und 26.4 g 18-Krone-6³⁶ (100 mmol) in 200 ml absol. DMSO wird mit 40 g KHCO₃ (400 mmol) versetzt und 6 h bei 75°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 200 ml gesättigte KCl-Lösung gegossen und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert. 13.8 g (75%) farblose Nadeln, Schmp. 101–102°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.79 (7-Liniensignal, Breite 11.8 Hz, 1H, Methin-H), 2.23–1.56 (3 m, 6H, 3CH₂), 1.40, 1.07, 1.00 (3 s, 9H, 3CH₃). — IR (KBr): 1720 cm⁻¹ (C=O).

C₁₀H₁₆O₃ (184.2) Ber. C 65.19 H 8.75 Gef. C 65.46 H 9.02

cis-1,5,5-Trimethyl-1,3-cyclohexandiol (cis-2a): Zu einer Suspension von 4.0 g LiAlH₄ (110 mmol) in 100 ml absol. THF werden 18.4 g **5** (100 mmol) in 70 ml absol. THF bei Raumtemp. getropft. Anschließend wird 1 h zum Sieden erhitzt. Unter Eiskühlung tropft man langsam 4.0 ml Wasser, 4.0 ml 15proz. Natronlauge und 12.0 ml Wasser nacheinander zu. Zur Vervollständigung der Hydrolyse wird noch 1 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit THF digeriert, die organische Phase mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird aus Benzol umkristallisiert. 14.3 g (90%) farblose Kristalle, Schmp. 84–85°C. — IR (c = 9 × 10⁻⁴ mol/l, CCl₄): 3620 mit Schulter 3625 (OH, unverbrückt), 3560 cm⁻¹ (OH, verbrückt). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.12 (6-Liniensignal, Breite 16.8 Hz³², 1H, Methin-H), 3.0 (d, J = 6.0 Hz, 1H, sek. OH), 2.85 (s, 1H, tert. OH), 1.40–1.80 (3 m, 6H, 3CH₂), 1.24, 1.20, 0.94 (3 s, 9H, 3CH₃); die OH-Absorptionen sind stark konzentrationsabhängig, der Austausch mit D₂O erfolgt langsam. — ¹H-NMR (D₂O): δ = 3.89 (9-Liniensignal, Breite 30.1 Hz, 1H, Methin-H), 1.15–2.00 (3 m, 6H, 3CH₂), 1.32, 1.00, 0.98 (3 s, 9H, 3CH₃).

C₉H₁₈O₂ (158.2) Ber. C 68.31 H 11.47 Gef. C 68.34 H 11.60

c-3-Amino-1-methyl-r-1-cyclohexanol (cis-1b): 17.0 g *trans-1c* (60 mmol) und 15.9 g 18-Krone-6 (60 mmol) werden in 100 ml absol. DMSO gelöst und 19.5 g Kaliumazid³⁷ (240 mmol) zugegeben. Die Suspension wird 16 h bei 50–55°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 100 ml gesätt. KCl-Lösung gegossen, mit Ether extrahiert, die vereinigten Extrakte werden getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand (7.8 g) enthält nach ¹H-NMR-Analyse ca. 86% des Azids [charakteristische Signale (CDCl₃): δ = 3.56 (m, 1H, Methin-H), 1.17 (s, 3H, CH₃)] neben wenig Ausgangsprodukt (2%) und ca. 12% Eliminierungsprodukten. Die Lösung von 2.5 g dieser Produktmischung (ca. 14 mmol Azid enthaltend) in 25 ml absol. THF wird unter Rühren bei Raumtemp. zu einer Suspension von 1.8 g LiAlH₄ (48 mmol) in 50 ml absol. THF getropft. Anschließend erhitzt man noch 1 h auf 60–70°C. Unter Kühlung mit Eiswasser werden nacheinander 1.8 ml Wasser, 1.8 ml 15proz. Natronlauge und 5.4 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird zur Vervollständigung der Hydrolyse noch 1 h unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals gründlich mit THF extrahiert. Der nach Abziehen des

Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand wird mit 50 ml gesätt. KHSO_4 -Lösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert. Die saure Phase wird durch Zugabe von 25 ml 3 M NaOH alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt, die freigesetzte Base dreimal mit THF und einmal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen (MgSO_4) wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der ölige, bräunliche Rückstand (1 g) im Ölpumpenvak. (0.1 Torr) destilliert. Sdp. 36–38°C/0.1 Torr, 0.60 g (33%) farbloses Öl, das sich beim Steheplassen unter Braunfärbung innerhalb weniger Tage zersetzt. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.40$ (5-Liniensignal, Breite 13.5 Hz, 1H, Methin-H), 2.3–3.2 (breite Bande, 3H, NH_2 und OH, austauschbar mit D_2O), 0.82–2.32 (überlappende m, 8H, 4 CH_2), 1.13 (s, 3H, CH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 2.80$ (9-Liniensignal, Breite 27 Hz, 1H, Methin-H), 0.79–1.88 (überlappende m, 8H, 4 CH_2), 1.14 (s, 3H, CH_3).

Hydrochlorid von cis-1b: Eine Lösung von 0.13 g *cis-1b* in wenig Ethanol wird mit ethanol. HCl versetzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand aus wenig Ethanol unter Zugabe von THF ausgefällt. Farblose Kristalle, Schmp. 197°C.

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (165.7) Ber. C 50.75 H 9.73 Cl 21.40 N 8.45
Gef. C 50.63 H 9.92 Cl 21.33 N 8.60

c-3-Amino-1,5,5-trimethyl-r-1-cyclohexanol (cis-2b): Eine Lösung von 31.2 g *trans-2c* (100 mmol) und 26.4 g 18-Krone-6 (100 mmol) in 100 ml absol. DMSO wird mit 8.4 g Kaliumazid (200 mmol) versetzt und unter Rühren 24 h auf 70–75°C erwärmt. Obwohl das Substrat noch nicht vollständig umgesetzt ist, wird wie für *cis-1b* beschrieben aufgearbeitet. Das anfallende ölige Produkt [charakteristische Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Azids (CDCl_3): $\delta = 3.53$ (9-Liniensignal, Breite 28.5 Hz, 1H, Methin-H), 1.30, 1.07, 0.99 (3 s, 9H, 3 CH_3)] wird ohne weitere Reinigung in 60 ml absol. THF mit 3.0 g LiAlH_4 (80 mmol) reduziert und wie bei *cis-1b* beschrieben aufgearbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt wird mit 100 ml Petrolether (Sdp. 90–100°C) versetzt und fünfmal mit 30 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase liefert nach Trocknen (MgSO_4) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. 4.2 g ölige Substanz (30%), die nach $^1\text{H-NMR}$ eine Mischung zweier isomerer Olefine darstellt. Der wäßrige Extrakt wird mit NaCl gesättigt, dreimal mit je 50 ml THF und einmal mit 50 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen (MgSO_4) wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Farblose, derbe Kristalle aus Benzol, Schmp. 83–84°C. Ausb. 5.0 g (32%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.32$ (7-Liniensignal, Breite 21.2 Hz, 1H, Methin-H), 2.39 (breites s, 3H, NH_2 , OH, austauschbar mit D_2O), 1.62–1.29 (3 überlappende m, 6H, 3 CH_2), 1.23, 1.17, 0.94 (3 s, 9H, 3 CH_3). — $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 2.90$ (9-Liniensignal, Breite 31.0 Hz, 1H, Methin-H), 1.15–1.89 (3 m, 6H, 3 CH_2), 1.32 (s, 3H, CH_3), 0.97 (s, 6H, 2 CH_3).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}$ (157.3) Ber. C 68.74 H 12.18 N 8.90 Gef. C 69.00 H 12.38 N 8.71

N-Methyl-cis-2b: 1,5,5-Trimethyl-cis-3-(methylamino)-r-1-cyclohexanol: Die Lösung von 3.1 g *cis-2b* (20 mmol) und 7.4 g Ameisensäure-ethylester (100 mmol) in 30 ml absol. Ethanol wird 6 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden alle flüchtigen Bestandteile i. Vak. entfernt, der ölige Rückstand wird in 20 ml absol. THF aufgenommen und die Lösung unter Rühren zu einer Suspension von 1.2 g LiAlH_4 (31 mmol) in 50 ml absol. THF getropft. Der Ansatz wird wie bei *cis-2b* aufgearbeitet. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus Petrolether (Sdp. 40–60°C) umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (61.5%) farblose Kristalle, Schmp. 79–80°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.97$ (5-Liniensignal, Breite 15.8 Hz, 1H, Methin-H), 2.42 (s, 3H, CH_3N), 1.31–1.74 (3 m, 6H, 3 CH_2), 1.21, 1.18, 0.92 (3 s, 9H, 3 CH_3), NH und OH liefern ein extrem breites Signal zwischen ca. 2.6 und 4.0 ppm. — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 2.60$ (9-Liniensignal, Breite

29.0 Hz, 1H, Methin-H), 2.35 (s, 3H, CH₃N), 1.02–1.89 (3 m, 6H, 3CH₂), 1.28, 1.00, 0.94 (3 s, 9H, 3CH₃).

C₁₀H₂₁NO (172.3) Ber. C 70.12 H 12.36 N 8.18 Gef. C 70.01 H 12.41 N 8.02

Röntgenstrukturanalyse von trans-2a und cis-2b^{3b}: Die Bestimmung der Zellkonstanten (25 Reflexe mit $\Theta > 21^\circ$) sowie der Beugungsintensitäten erfolgte mit einem Nonius CAD-4 Diffraktometer ($\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 71.069 \text{ pm}$, Graphitmonochromator). Das Phasenproblem wurde für beide Verbindungen mit dem Programm MULTAN³⁹ gelöst.

trans-2a: Einkristalle aus Diisopropylether beim langsamen Verdunsten. Ein Kristall der Größe $0.5 \times 0.4 \times 0.15 \text{ mm}$ diente für alle Messungen.

C₉H₁₆O₂ · 1/2 H₂O, Molmasse 167.2, Schmp. 146°C, Raumgruppe C2/c, $a = 1218.4(5)$, $b = 1624.5(5)$, $c = 1097.1(4) \text{ pm}$, $\beta = 114.21(3)^\circ$, $Z = 8$, $V = 1980 \times 10^6 \text{ pm}^3$, $D = 1.06 \text{ g/cm}^3$.

Nach der LP-Korrektur und anschließender Mittelung wurde ein Datensatz ($\Theta \leq 23^\circ$) mit 1203 unabhängigen Reflexen erhalten, wovon 17 Reflexe mit $I \leq 3.0 \times \sigma(I)$ unbeobachtet waren. Der Phasensatz mit den höchsten Wahrscheinlichkeitskriterien lieferte in der Elektronendichteberechnung die Positionen aller erwarteten 11 Schweratome (C₉O₂) in vernünftigen Lagen. Nach drei Verfeinerungszyklen mit isotropen Temperaturfaktoren sank der Übereinstimmungsfaktor jedoch nur auf $R = 0.299$. Eine Differenz-Fourier-Synthese ergab noch eine starke Elektronendichte an einer C₂-Achse, was auf Kristallwasser hindeutete. Unter Einbeziehung dieses zusätzlichen O-Atoms (Besetzung 1/2) fiel der R-Wert in drei weiteren Cyclen auf 0.125, was die Richtigkeit der obigen Annahme bestätigte. Eine weitere Differenz-Fourier-Synthese lieferte die Positionen der neun Methyl-H-Atome; die sieben Ring-H-Atome wurden mit dem Programm HYDRO berechnet. In drei weiteren Verfeinerungszyklen aller bisher bestimmten Parameter – anisotrop für die Schweratome – sank der R-Wert auf 0.062. Eine weitere Differenz-Fourier-Synthese lieferte zwar Elektronendichten für die noch fehlenden polar gebundenen H-Atome HO1, HO2 und HO3, die Verteilung wies jedoch auf ein ausgeprägtes Fehlordnungsphänomen hin (s. Diskussion der Kristallpackung), so daß auf die Einbeziehung dieser H-Atome in die Verfeinerung verzichtet wurde. Der R-Faktor konvergierte nach drei weiteren Cyclen bei 0.060 und $R_w \{ = \sum w(k^2 F_o^2 - |F_c|^2)^2 / wk^4 F_o^4 \} = 0.098$ (Gewichteschema $w = F_o^2 / \sigma(F_o^2)$).

cis-2b: Einkristalle erhielten wir aus Diisopropylether beim langsamen Abkühlen. Für sämtliche Messungen wurde ein Kristall der Größe $0.5 \times 0.35 \times 0.15 \text{ mm}$, eingeschmolzen in einer Glaskapillare, verwendet.

C₉H₁₉NO, Molmasse 157.3, Schmp. 83.5°C, Raumgruppe P2₁/n, $a = 925.0(1)$, $b = 1088.0(1)$, $c = 1037.1(2) \text{ pm}$, $\beta = 108.46(2)^\circ$, $Z = 4$, $V = 989.9 \times 10^6 \text{ pm}^3$, $D = 1.05 \text{ g/cm}^3$.

Die Verfeinerung mit dem Datensatz von 2390 unabhängigen Reflexen, von denen 1803 $I > 2.5 \times \sigma(I)$ besitzen, konvergierte bei $R = 0.031$ bzw. $R_w = 0.031$.

¹) H. Haubenstock, Top. Stereochem. **14**, 231 (1983).

²) W. Heinrich, Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1980, Dissertation 1985; U. Leikauf, Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1984; R. Karge, Staatsexamensarbeit, Univ. Heidelberg 1984; M. Hofmann, Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1978.

³) **1a** ist als *cis-trans*-Mischung beschrieben⁴), von **2a** wird ein Diacetat ohne Konfigurationsfestlegung beschrieben⁵); die Aminoalkohole waren bisher unbekannt.

⁴) M. Brault, R. M. Pollack und Ch. L. Bevins, J. Org. Chem. **41**, 346 (1976).

- ⁵ T. Okada, K. Shibata, M. Kawanisi und H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 859.
- ⁶ H. C. Brown und P. J. Geoghegan, *J. Org. Chem.* **35**, 1844 (1970).
- ⁷ Zur Problematik von S_N2-Reaktionen am Cyclohexanring s. E. L. Eliel in *Conformational Analysis*, S. 86ff., Herausgeber E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Interscience Publishers, New York 1967.
- ⁸ J. M. Whelan jr. und W. P. Samuels jr., US-Pat. 2935494, 1960 [Chem. Abstr. **54**, P 17961 b (1960)]; G. Hamisch und G. Henseke, *Chem. Ber.* **100**, 3225 (1967); N. Bosworth, P. Magnus und R. Moore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2694.
- ⁹ J. Mielczarek und F. Rulko, *Pol. J. Chem.* **54**, 673 (1980).
- ¹⁰ Kennzeichnung der konformativen Orientierung der Substituenten höchster Priorität bezüglich der Ringatome (sc = synclinal, ap = antiperiplanar).
- ¹¹ J. A. Hirsch, *Top. Stereochem.* **1**, 199 (1967).
- ¹² E. L. Eliel und H. Haubenstock, *J. Org. Chem.* **26**, 3504 (1961).
- ¹³ Durch Addition der einzelnen konformativen Beiträge der *syn*-axialen Wechselwirkungen resultiert eine konformative Energie von 4.3 kcal/mol ohne Berücksichtigung von „Stützeffekten“.
- ¹⁴ E. L. Eliel und Th. J. Brett, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5039 (1965).
- ¹⁵ S. J. Angyal und D. J. Mc Hugh, *Chem. Ind. (London)* **1956**, 1147.
- ¹⁶ M. Tichy, *Adv. Org. Chem.* **5**, 115 (1965).
- ¹⁷ N. L. Allinger und M. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2145 (1961).
- ¹⁸ R. Silanpää, M. Leskelä und L. Hiltunen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **38**, 249 (1984).
- ¹⁹ H. J. Schneider und W. Freitag, *Chem. Ber.* **112**, 16 (1979).
- ²⁰ R. L. R. Towns, T. W. Toulx und B. L. Shapiro, *Cryst. Struct. Commun.* **3**, 31 (1974).
- ²¹ H. van Koningsveld, *Cryst. Struct. Commun.* **2**, 491 (1973).
- ²² Einen „Herausbiegeeffekt“ durch exocyclische Winkelaufweitung von 7–8° für 2-axial-substituierte 1,3-Dioxane: F. W. Nader, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1591; F. W. Nader, Habilitationssarbeit, Univ. Heidelberg 1976.
- ²³ N. L. Allinger, M. A. Miller, F. A. Van Catledge und J. A. Hirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4345 (1967).
- ²⁴ Für diesen Bereich gibt es die einzigen gravierenden Unterschiede zu den für **8** berechneten Werten¹⁹) ($\Phi = 49^\circ$ gegenüber 51.8° für *cis-2b*).
- ²⁵ C. Sandris und G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1524; J. F. Billmann, R. Hanna, G. Ourisson, C. Sandris und B. Waegell, ebenda **1960**, 1429.
- ²⁶ R. Bucourt, *Top. Stereochem.* **8**, 159 (1974).
- ²⁷ Im Cyclohexan mit abgeflachter Sesselgeometrie (Ringtorsionswinkel 56°) weisen die axialen H-Atome eine *gauche*-Orientierung mit Torsionswinkeln von 64.5° auf²⁹). Obige Werte beziehen sich auf diesen Winkel.
- ²⁸ Berechnet nach Hendrickson³⁰) mit den Daten des abgeflachten Sessels: C–C = 152 pm, C–CH₃ = 153.5 pm, C–C–C = 111° , $\Phi_{\text{Ring}} = 56^\circ$, $\Phi_{\text{Me/Ring}} = 64^\circ$.
- ²⁹ C. Altona und M. Sundaralingham, *Tetrahedron* **26**, 925 (1970).
- ³⁰ J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4547 (1961).
- ³¹ M. Mousseron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1952**, 1042, 1051.
- ³² Nach Eliminierung der CH–OH-Kopplung.
- ³³ Die Substanz hält hartnäckig Lösungsmittelreste fest, die auch nach mehrwöchigem Trocknen nicht zu entfernen waren.
- ³⁴ Analyse des aus der Racematspaltung von Seudenol (**3**) erhaltenen (1*S*,3*S*)-(–)-*trans*-**1c**.
- ³⁵ H. Rubinstein, *J. Org. Chem.* **27**, 3886 (1962).
- ³⁶ G. W. Gockel und D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **39**, 2445 (1974).
- ³⁷ M. W. Miller und L. F. Andrieth, *Inorg. Synth.* **2**, 139 (1946).
- ³⁸ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 51 478, des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- ³⁹ J. P. Declerc, G. Germain, P. Main und M. M. Woolfson, *Acta Crystallogr., Sect. A* **29**, 231 (1973).