

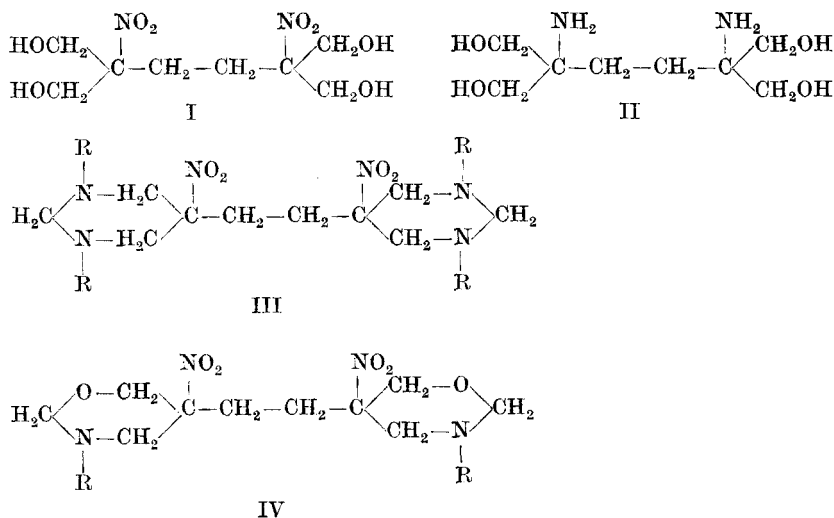
## Reaktionen mit 1,4-Dinitrobutan

VON G. REMBARZ UND B. ERNST

### Inhaltsübersicht

1,4-Dinitrobutan läßt sich mit Formaldehyd zum 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-dinitro-hexan-1,6-diol (**I**) umsetzen. Durch katalytische Hydrierung konnte daraus das 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-diamino-hexan-1,6-diol (**II**) gewonnen werden. Mit Formaldehyd und primären Aminen liefert **I** 1,2-Bis-[5'(5'-nitro-1',3'-dialkyl-hexahydro-pyrimidyl)]-äthane (**III**) und 1,2-Bis-[5'(5'-nitro-3'-alkyl-tetrahydro-1',3'-oxaziny)]-äthane (**IV**).

Wie H. FEUER und Mitarb.<sup>1)</sup> fanden, läßt sich 1,4-Dinitrobutan mit Formaldehyd bei Gegenwart von Natronlauge zum 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-dinitro-hexan-1,6-diol (**I**) umsetzen. Wir konnten die gleiche Verbindung mit Wofatit SBW als Katalysator erhalten und als Tetraacetat<sup>1)</sup>, Tetrabenzoat und Tetratosylat charakterisieren. Durch katalytische Hydrierung ließ sich **I** in das 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-diamino-hexan-1,6-diol (**II**) überführen. Die besten Ausbeuten wurden erzielt, wenn man



<sup>1)</sup> H. FEUER, A. T. NIELSEN u. C. E. COLWELL, *Tetrahedron* **19**, Suppl. 1, 57 (1963).

im oxalsauren Medium mit Palladium als Katalysator arbeitete; aus dem zunächst anfallenden Oxalat konnte **II** durch Behandeln mit Bariumhydroxid in Freiheit gesetzt werden. Hydrierungen mit RANEY-Nickel und Wasserstoff oder mit RANEY-Nickel und Hydrazin ergaben **II** in weniger guten Ausbeuten.

In der Literatur<sup>2-5</sup>) ist mehrfach beschrieben worden, daß sich Substanzen vom Typ des 2-Methyl-2-nitro-propan-1,3-diols durch Erwärmen mit Formaldehyd und Ammoniak bzw. primären Aminen zu Gemischen von Hexahydro-pyrimidin- und Tetrahydro-oxazin-derivaten umsetzen lassen. Wir versuchten, diese Reaktion auf **I** nicht nur aus rein präparativem Interesse zu übertragen, sondern vor allem deshalb, weil bei Tetrahydro-5-nitro-1,3-oxazinen eine bemerkenswerte carcinostatische Aktivität gefunden worden war<sup>6</sup>).

Setzt man **I** mit Formaldehyd und primären Alkylaminen im Molverhältnis 1:2:4 um, so lassen sich in guter Ausbeute die 1,2-Bis-[5'(5'-nitro-1',3'-dialkyl-hexahydro-pyrimidyl)]-äthane (**III**) gewinnen. Läßt man die Komponenten im Molverhältnis 1:10:4 miteinander reagieren, so entstehen als Hauptprodukte die 1,2-Bis-[5'(5'-nitro-3'-alkyl-tetrahydro-1',3'-oxazinyl)]-äthane (**IV**). Diese Substanzen ließen sich durch fraktionierte Kristallisation z. T. in zwei Isomere auftrennen; wahrscheinlich handelt es sich um Diastereomere.

Für die Richtigkeit der angegebenen Strukturen spricht die weitgehende Übereinstimmung der IR-Spektren der hier beschriebenen Substanzen des Typs **III** und **IV** mit den von Z. ECKSTEIN u. a.<sup>7</sup>) angegebenen IR-Spektren des 5-Nitro-1,3,5-trimethyl-hexahydro-pyrimidins und des 5-Nitro-3,5-dimethyl-tetrahydro-oxazins.

## Beschreibung der Versuche

### 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-dinitro-hexan-1,6-diol (**I**)

Zu einem Gemisch von 1,48 g (0,01 Mol) 1,4-Dinitrobutan, 3 cm<sup>3</sup> frisch aktivierten Wofatit SBW und 20 cm<sup>3</sup> Wasser läßt man bei 40° unter Rühren 5 cm<sup>3</sup> (0,05 Mol) 30proz. Formalin innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Nach dreistündigem Rühren wird schnell auf 100° erhitzt, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Wasser gewaschen. Die vereinigt-

<sup>2</sup>) D. GRÜNE u. T. URBANSKI, J. chem. Soc. London **1959**, 1912.

<sup>3</sup>) Z. ECKSTEIN, P. GLUZINSKI, W. HOFMANN u. T. URBANSKI, J. chem. Soc. London **1961**, 489.

<sup>4</sup>) Z. ECKSTEIN, A. SACHA u. T. URBANSKI, Tetrahedron **16**, 30 (1961).

<sup>5</sup>) M. SENKUS, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1611 (1946).

<sup>6</sup>) T. URBANSKI, D. GRÜNE, S. SLOPEK, H. MOĐARSKA u. M. MODARSKI, Nature **187**, 426 (1960).

<sup>7</sup>) Z. ECKSTEIN, P. GLUZINSKI u. T. URBANSKI, Bull. acad. polon. sci., ser. chim. **12**, 623 (1964).

ten Filtrate werden im Vakuum auf 10 cm<sup>3</sup> eingengt und zur Kristallisation im Kühl-  
schrank aufbewahrt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert.  
Ausbeute 67% d. Th., Schmp. 178—180°; Lit.<sup>1)</sup>: Schmp. 180—182°.

Tetraacetat: Aus **I** und Acetanhydrid in Pyridin. Ausbeute 80% d. Th., Schmp. 120 bis  
121°; Lit.<sup>1)</sup>: Schmp. 122—123°.

Tetrabenzoat: Aus **I** und Benzoylchlorid in Pyridin. Ausbeute 95% d. Th., Schmp. 184  
bis 186°.

$C_{36}H_{32}O_{12}N_2$  (687,7) ber.: C 63,15; H 4,71; N 4,09;  
gef.: C 63,05; H 5,07; N 4,29.

Tetratosylat: Aus **I** und Tosylchlorid in Pyridin. Ausbeute 60% d. Th., Schmp. 221 bis  
223°.

$C_{36}H_{40}N_2S_4O_{16}$  (885,0) ber.: C 48,85; H 4,56; N 3,16;  
gef.: C 48,64; H 4,60; N 3,41.

### 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-diamino-hexan-1,6-diol-oxalat

1,34 g (0,005 Mol) **I** werden in einer Lösung von 0,54 g Oxalsäure in 200 cm<sup>3</sup> Wasser  
suspendiert, mit 100 mg vorhydriertem Palladiumdioxid versetzt und so lange hydriert, bis  
die berechnete Menge Wasserstoff (672 cm<sup>3</sup>) aufgenommen ist. Nach dem Absaugen des  
Katalysators wird das Filtrat bis zur beginnenden Trübung mit Aceton versetzt; nach  
mehrstündigem Stehen im Kühlschrank wird abgesaugt. Ausbeute 96% d. Th., Schmp.  
216°.

$C_{10}H_{22}N_2O_8$  (298,3) ber.: C 40,26; H 7,44; N 9,39;  
gef.: C 40,26; H 7,73; N 9,58.

### 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-2,5-diamino-hexan-1,6-diol (II)

a) 0,75 g des vorstehend beschriebenen Oxalates werden unter Erwärmen in 25 cm<sup>3</sup>  
Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Bariumhydroxidlösung versetzt. Nach mehr-  
stündigem Stehen wird abgesaugt, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der anfallende  
Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 87% d. Th., Schmp. 156—158°.

b) 1,34 g (0,005 Mol) **I** werden in 30 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert, mit 1 cm<sup>3</sup> vorhydriertem  
RANEY-Nickel versetzt und bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert.  
Nach Absaugen des Katalysators wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 20 cm<sup>3</sup>  
Methanol aufgenommen, angeimpft und einige Tage zur Kristallisation aufbewahrt. Aus-  
beute 48% d. Th.

c) 1,34 g (0,005 Mol) **I** werden in 20 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert und mit 1 cm<sup>3</sup> RANEY-  
Nickel und 20 cm<sup>3</sup> 25proz. Hydrazin versetzt. Nach Abklingen der heftigen Gasentwicklung  
wird 1 Stunde geschüttelt und wie nach b) aufgearbeitet. Ausbeute 61% d. Th.

$C_8H_{20}N_2O_4$  (208,3) ber.: C 46,12; H 9,68; N 13,45;  
gef.: C 45,96; H 9,98; N 13,19.

### 1,2-Bis-[5' (5'-nitro-1',3'-di-n-butyl-hexahydro-pyrimidyl)]-äthan

1,34 g (0,005 Mol) **I** werden in 40 cm<sup>3</sup> heißem Methanol gelöst und unter Rühren nach-  
einander mit 1 cm<sup>3</sup> (0,01 Mol) 30proz. Formalin und 1,98 cm<sup>3</sup> (0,02 Mol) n-Butylamin ver-  
setzt. Danach wird die Reaktionsmischung 5 Stunden unter Rühren gekocht und anschlie-  
ßend langsam mit 40 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Die sich abscheidenden Nadeln werden abge-

saugt, getrocknet und aus einem Gemisch von Methanol und Wasser (3:1) umkristallisiert. Ausbeute 74% d. Th., Schmp. 78—80°.

$C_{26}H_{52}N_6O_4$  (512,8) ber.: C 60,89; H 10,22; N 16,39;  
gef.: C 61,00; H 10,00; N 16,48.

### 1,2-Bis-[5' (5'-nitro-1',3'-dicyclohexyl-hexahydro-pyrimidyl)]-äthan

Die Darstellung erfolgt wie bei vorstehender Verbindung beschrieben aus 1,34 g I, 1 cm<sup>3</sup> 30proz. Formalin und 2,26 cm<sup>3</sup> Cyclohexylamin. Umkristallisiert wird aus einem Gemisch von Dioxan und Methanol. Ausbeute 58% d. Th., Schmp. 220—223°.

$C_{34}H_{60}N_6O_4$  (616,9) ber.: C 66,19; H 9,80; N 13,63;  
gef.: C 66,26; H 9,56; N 13,78.

### 1,2-Bis-[5' (5'-nitro-3'-n-butyl-tetrahydro-1',3'-oxazinyl)]-äthan

1,34 g (0,005 Mol) I werden in 40 cm<sup>3</sup> heißem Methanol gelöst und unter Rühren mit 10 cm<sup>3</sup> (0,1 Mol) 30proz. Formalin und 1 cm<sup>3</sup> (0,01 Mol) n-Butylamin versetzt. Es wird dann 7 Stunden unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit 30 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle schmelzen nach dem Trocknen zwischen 80 und 145°. Durch fraktionierte Kristallisation aus Gemischen von Methanol und Wasser läßt sich das Rohprodukt in zwei Isomere A und B zerlegen.

Ausbeute an A 65% d. Th., Schmp. 102—104°.

$C_{18}H_{31}N_4O_6$  (402,5) ber.: C 53,71; H 8,51; N 13,92;  
gef.: C 53,92; H 8,23; N 14,14.

Ausbeute an B 17% d. Th., Schmp. 155—157°.

$C_{18}H_{31}N_4O_6$  (402,5) ber.: C 53,71; H 8,51; N 13,92;  
gef.: C 53,81; H 8,30; N 13,65.

Dihydrochlorid von A: Schmp. 148—150° (Zers.)

$C_{18}H_{36}Cl_2N_4O_6$  (475,4) ber.: C 45,47; H 7,64; N 11,79;  
gef.: C 45,37; H 7,75; N 11,71.

Dihydrochlorid von B: Schmp. 163—167° (Zers.)

$C_{18}H_{36}Cl_2N_4O_6$  (475,4) ber.: C 45,47; H 7,64; N 11,79;  
gef.: C 45,40; H 7,87; N 11,87.

### 1,2-Bis-[5' (5'-nitro-3'-isopropyl-tetrahydro-1',3'-oxazinyl)]-äthan

Die Darstellung erfolgt wie bei vorstehender Verbindung beschrieben aus 1,34 g I 10 cm<sup>3</sup> 30proz. Formalin und 0,82 cm<sup>3</sup> Isopropylamin. Durch fraktionierte Kristallisation lassen sich zwei Isomere C und D gewinnen.

Ausbeute an C 22% d. Th., Schmp. 118—121°.

$C_{22}H_{44}N_6O_4$  (456,6) ber.: C 51,31; H 8,08; N 14,96;  
gef.: C 51,23; H 8,30; N 14,87.

Ausbeute an D 15% d. Th., Schmp. 185—187°.

$C_{22}H_{44}N_6O_4$  (456,6) ber.: C 51,31; H 8,08; N 14,96;  
gef.: C 51,23; H 8,30; N 14,87.

**1,2-Bis-[5' (5'-nitro-3'-cyclohexyl-tetrahydro-1',3'-oxaziny)]-äthan**

1,34 g **I**, 10 cm<sup>3</sup> 30proz. Formalin und 1,13 cm<sup>3</sup> Cyclohexylamin werden in 40 cm<sup>3</sup> Methanol unter Rühren 7 Stunden gekocht. Der sich dabei bildende Niederschlag wird nach mehrstündigem Stehen abgesaugt, getrocknet und mit heißem Methanol extrahiert. Beim Abkühlen scheiden sich aus der methanolischen Lösung 1,05 g (46% d. Th.) Kristalle ab; Schmp. 215–217°. Das erwartete zweite Isomere konnte nicht in analysenreiner Form gewonnen werden.

$C_{22}H_{38}N_4O_6$  (454,6)      ber.: C 58,12; H 8,43; N 12,32;  
gef.: C 58,20; H 8,17; N 12,20.

Rostock, Institut für Organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 22. Juni 1967.