

107. Der massenspektrometrische Zerfall isomerer Diacetamido-cyclohexane, ihrer *N*-Phenäthyl-Derivate und Bis(acetamidomethyl)cyclohexane

32. Mitteilung über massenspektrometrische Untersuchungen¹⁾²⁾

von Hans Süess und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Professor Dr. A. Dreiding zum 60. Geburtstag gewidmet

(1.11.79)

The Mass Spectral Decomposition of Isomeric Diacetamido-cyclohexanes, their *N*-Phenethyl-Derivatives and Bis(acetamidomethyl)cyclohexanes

Summary

In the mass spectra of the six isomeric diacetamidocyclohexanes **2–4** (*cis* and *trans* each, *Scheme 2*) as well as of the six isomeric bis(acetamidomethyl)cyclohexanes **6–8** (*cis* and *trans* each, *Scheme 5*) are clear differences between the constitutional isomers, whereas *cis/trans* isomers show very similar spectra. The lack of stereospecific fragmentations is explained by loss of configurational integrity of the molecular ion before fragmentation.

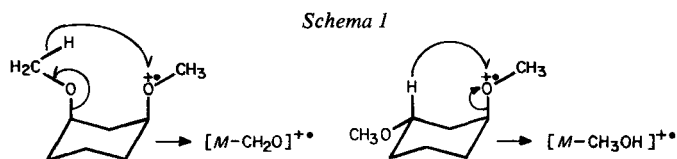
However, the mass spectral fragmentation of epimeric diamidocyclohexanes becomes very stereospecific by the introduction of a phenethyl group on one of the nitrogen atoms: this group avoids epimerization of the molecular ion prior to fragmentation. In the *N*-phenethyl derivatives **10**, **11**, **13** and **14** (*Scheme 8*) the typical fragmentations of the *cis*-isomer after loss of $\cdot\text{C}_7\text{H}_7$ from the molecular ion are the elimination of CH_2CO by formation of cyclic ions, and the loss of *p*-toluenesulfonic acid or benzoic acid, respectively, with subsequent elimination of CH_3CN (*Scheme 9*). In the *trans*-isomer the typical fragmentations are the loss of the side chain bearing a tertiary nitrogen atom, and the elimination of the tosyl or benzoyl radical, respectively, with subsequent loss of CH_3CONH_2 (*Scheme 10*).

Bisherige Untersuchungen über den massenspektrometrischen Zerfall von substituierten Cycloalkanen betrafen hauptsächlich Alkohole, Äther sowie Carbonsäuren und deren Ester [2]. Aus diesen Arbeiten geht hervor, dass Fragmentierungen, die durch Umlagerung über einen cyclischen Übergangszustand entstehen,

¹⁾ 31. Mitt. s. [1].

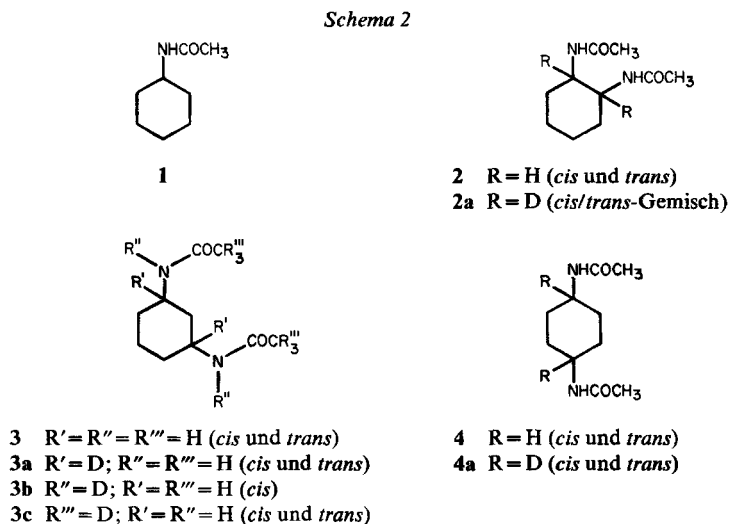
²⁾ Teil der Dissertation von H. S., Universität Zürich.

zum Teil mit grosser Stereospezifität verlaufen: Eine Umlagerungsfragmentierung tritt bevorzugt bei demjenigen Stereoisomeren ein, bei dem sich die an der Umlagerung beteiligten Atome oder Gruppen leicht nähern können. So spaltet nur das *cis*-Isomere von 1,3-Dimethoxycyclohexan CH_2O aus dem Molekel-Ion ab, während das *trans*-Isomere ein intensiveres Signal für den Verlust von CH_3OH aus dem Molekel-Ion zeigt als das *cis*-Isomere (vgl. *Schema 1* [3]).



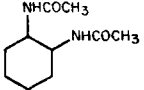
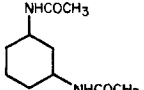
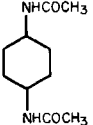
Es ist offensichtlich, dass das unterschiedliche Fragmentierungsverhalten von Diastereomeren eng mit den bifunktionellen Wechselwirkungen beim massenspektrometrischen Zerfall zusammenhängt [4]. Da einerseits wenig über das Fragmentierungsverhalten isomerer, stickstoffhaltiger Cycloalkanderivate bekannt ist [2] [5] [6] und andererseits offenkettige Diamine und deren Derivate ausgeprägte Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen zeigen [4] [7], werden im folgenden die Massenspektren von drei alicyclischen, stickstoffhaltigen Verbindungsklassen – Diacetamidocyclohexane, Bis(acetamidomethyl)cyclohexane sowie Acetamido-(*N*-phenäthylacetylamo)cyclohexane – diskutiert.

1. Diacetamidocyclohexane. – Untersucht wurden die *cis*- und *trans*-Isomeren der 1,2-, 1,3- und 1,4-Diacetamidocyclohexane **2**, **3** bzw. **4** (*Schema 2*). Von der 1,3-Verbindung wurden die deuterierten Derivate **3a-c**, und von den beiden anderen Isomeren die dideuterierten Derivate **2a** bzw. **4a** hergestellt. Ferner wurde



das MS. des (monofunktionellen) Acetamidocyclohexans (**1**, Fig. 1) zu Vergleichszwecken herangezogen. Die Massenspektren sind in *Tabelle 1* zusammengefasst; die Verschiebungen der Signale in den Spektren der deuterierten Derivate sind dem exper. Teil zu entnehmen. Zur Illustration sind die Massenspektren der monofunktionellen Modellverbindung Acetamidocyclohexan (**1**, Fig. 1) und von *trans*-1,3-Diacetamidocyclohexan (*trans*-**3**, Fig. 2) abgebildet. Ein Vergleich der Daten in *Tabelle 1* zeigt, dass die Spektren von Konstitutionsisomeren deutliche Unterschiede aufweisen, diejenigen der *cis*- und *trans*-Isomeren dagegen einander sehr ähnlich sind. Der Zerfall der Diacetamidocyclohexane wird im wesentlichen durch drei verschiedene Prozesse a) b) und c) bestimmt.

Tabelle 1. Intensitäten (rel. %) der charakteristischen Signale in den Massenspektren der Diacetamidocyclohexane **2–4** bei 70 eV³⁾

<i>m/z</i>						
	<i>cis</i> - 2	<i>trans</i> - 2	<i>cis</i> - 3	<i>trans</i> - 3	<i>cis</i> - 4	<i>trans</i> - 4
198 (<i>M</i> ⁺)	5	9	2	17	14	1
155	5	5	11	14	8	7
139	100	100	96	43	80	100
113	7	9	14	11	2	2
112	30	40	3	2	2	1
111	4	5	15	10	5	3
98	11	15	13	10	10	9
97	40	51	42	50	20	18
96	43	56	46	66	25	24
85	4	4	25	15	30	25
80	6	9	20	17	44	42
70	18	26	15	15	3	3
69	15	20	38	32	15	16
60	10	15	59	45	100	99
58	4	5	3	4	25	27
56	38	64	26	25	21	20
43	60	85	100	100	75	76

a) *Ringöffnung durch α -Spaltung*. Durch diese Reaktion werden Ionen mit den Massen *m/z* 112, 98 und 85 (*Schema 3*) und daraus durch Ketenabspaltung *m/z* 70, 56 und 43⁴⁾ gebildet. Da die gleichen Ionen auch beim Zerfall der monofunktionellen Verbindung **1** beobachtet werden und an anderer Stelle beschrieben sind [8], wird in dieser Arbeit auf deren Bildung nicht eingegangen.

b) *McLafferty-Umlagerung*. Unter dem Einfluss der beiden Amid-Carbonylgruppen können aufeinanderfolgend zwei *McLafferty*-Umlagerungen ablaufen, die

³⁾ Die 15eV-Spektren zeigen keine signifikanten Unterschiede zu den 70eV-Spektren.

⁴⁾ Der Pik *m/z* 43 entspricht einem Gemisch aus den Ionen [C₂H₅N]⁺ und [COCH₃]⁺, wie die Hochauflösung und die Aufspaltung in *m/z* 43 und 44 in den Spektren der deuterierten Derivate **2a**, **3a** und **4a** zeigen.

Schema 3

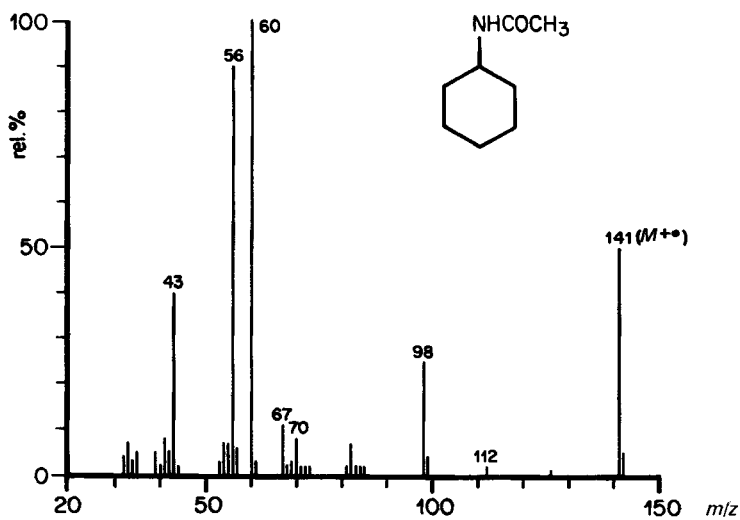
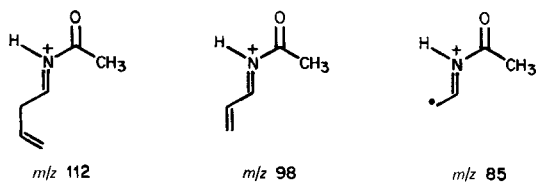


Fig. 1. Massenspektrum von Acetamidocyclohexan (1) bei 70 eV³

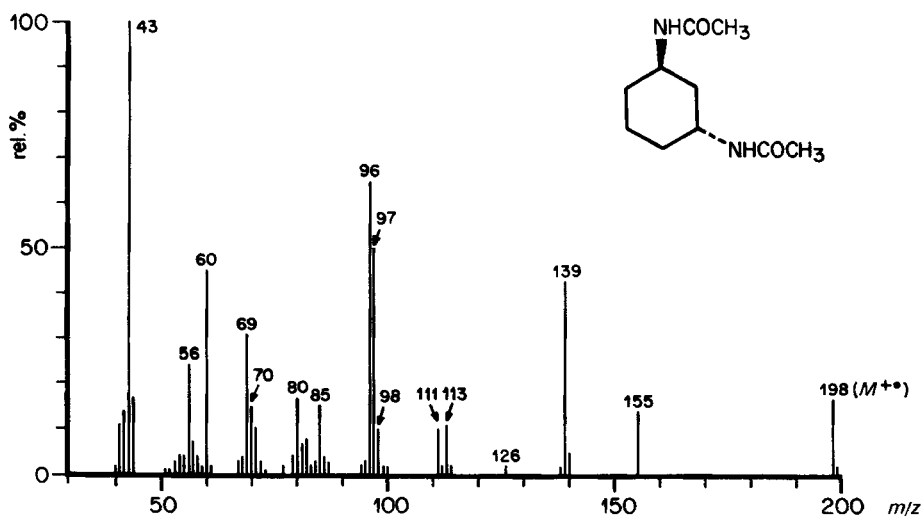
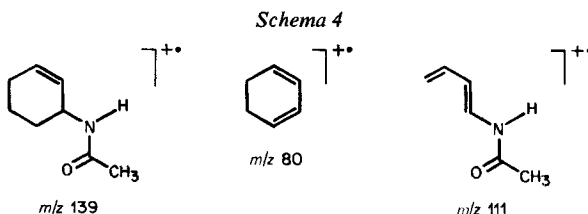


Fig. 2. Massenspektrum von trans-1,3-Diacetamidocyclohexan (trans-3) bei 70 eV³

zu den Ionen m/z 139 bzw. 80 führen. Das schwerere Ion kann auch unter Ketenverlust ($\rightarrow m/z$ 97) oder Äthylenabspaltung (*retro-Diels-Alder-Reaktion*, $\rightarrow m/z$ 111) gefolgt von Ketenabspaltung ($\rightarrow m/z$ 69) weiterzerfallen, *Schema 4*. Ferner ist das für Acetamide typische Ion m/z 60 ($[H_2NCOHCH_3]^+$) zu erwähnen. Auch diese Reaktionen bedürfen keines Kommentares, da sie – wenn auch teilweise in unterschiedlichem Ausmass – bei allen sechs Isomeren und der Modellverbindung **1** auftreten.



c) *Bifunktionelle Wechselwirkungsreaktionen*. Zwei Ionensorten, m/z 155 ($[M-43]^+$) und 96, verdanken ihre Entstehung bifunktioneller Wechselwirkung. Das Ion m/z 155 entsteht bei den 1,2- und 1,4-Isomeren durch Verlust von $\cdot COCH_3$ aus dem Molekel-Ion; bei den 1,3-Isomeren ist dieses Signal ein Dublett, entsprechend der Abspaltung von $\cdot COCH_3$ bzw. $\cdot C_3H_7$, wie aus der Hochauflösung dieser Pike sowie deren Verschiebungen im Spektrum des deuterierten Derivates **3c** hervorgeht. Während der Verlust von $\cdot C_3H_7$ in alicyclischen Systemen eine übliche Reaktion ist⁵), so ist die Abspaltung von $\cdot COCH_3$ eine typische Folge bifunktioneller Wechselwirkung [7]. (Der Pik $[M-43]^+$ im Spektrum von **1** entspricht hauptsächlich dem Verlust von $\cdot C_3H_7$ aus dem Molekel-Ion [8].) Abspaltung von H_2NCOCH_3 aus m/z 155 führt zu m/z 96, das in den Spektren aller Isomeren ein Signal mittlerer Intensität ergibt.

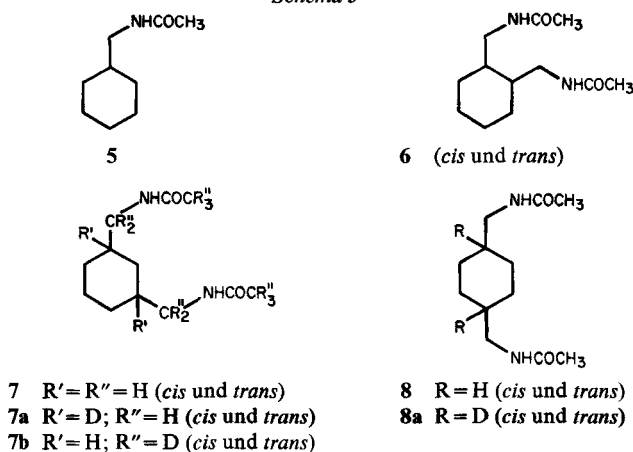
Bei der Bildung beider Ionen – m/z 155 und 96 – liessen sich Intensitätsunterschiede aufgrund der räumlichen Anordnung der Substituenten zwischen den *cis*- und *trans*-Verbindungen der drei Isomerenpaare erwarten. Da die Pike m/z 155 und 96 in den Spektren der *cis*- und der *trans*-Isomeren je ungefähr gleiche Intensitäten aufweisen, und da ferner die Spektren der deuterierten Derivate **3a** und **4a** für die *cis*- und *trans*-Isomeren weitgehend die gleichen Aufspaltungsmuster für den Pik m/z 96 zeigen, muss angenommen werden, dass der grösste Teil der Molekel-Ionen die ursprüngliche Konfiguration vor der Acetylabsplattung verliert.

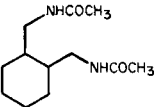
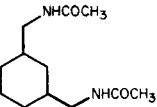
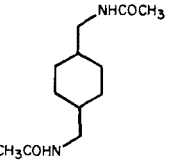
2. Bis(acetamidomethyl)cyclohexane. – Eine mögliche Erklärung für die fehlende Abhängigkeit der Fragmentierung von der Konfiguration der Diacetamidocyclohexane **2–4** (vgl. Kap. 1) ist die Isomerisierung der Molekel-Ionen (z. B. durch α -Spaltung bezüglich des N-Atoms gefolgt von Recyclisierung). Es lag deshalb nahe, durch Einbau einer Methylen-Gruppe zwischen dem Cyclohexanring und den Acetamido-Gruppen einen Verbindungstyp, die Bis(acetamidomethyl)cyclohexane,

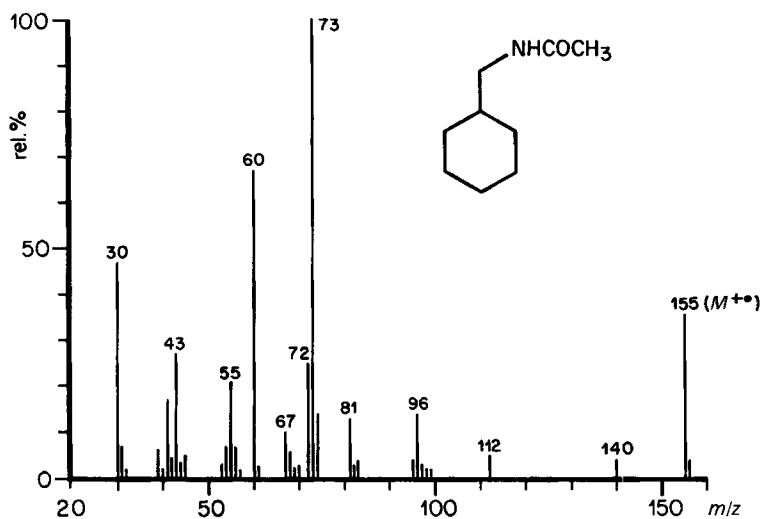
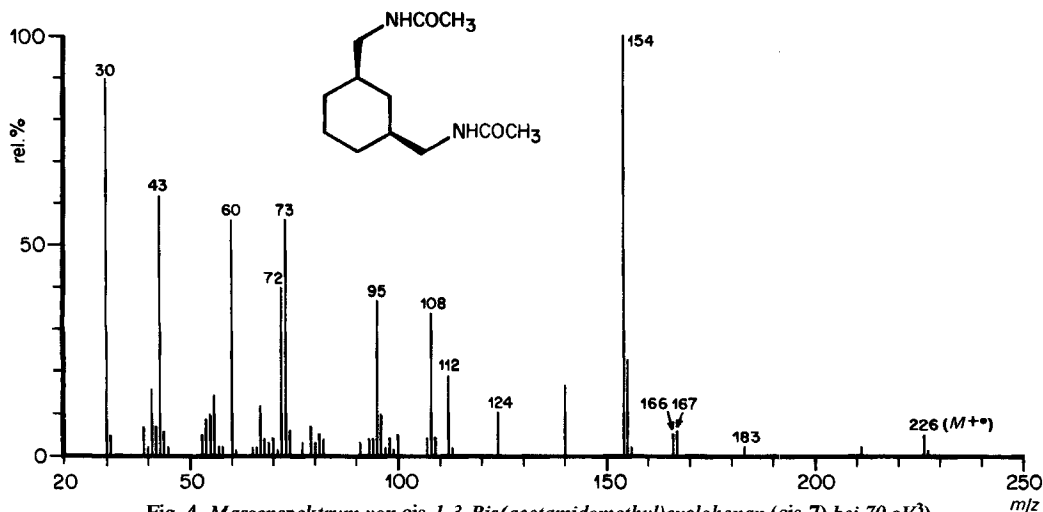
⁵) Im vorliegenden Fall tritt diese Reaktion bei den 1,4-Isomeren nicht ein, weil die strukturellen Voraussetzungen nicht gegeben sind (mindestens 3 benachbarte CH_2 -Gruppen), und bei den 1,2-Isomeren deshalb nicht, weil dort die Ringöffnung offenbar nur durch Spaltung der doppelt aktivierten C(1), C(2)-Bindung, nicht aber der C(1), C(6)-Bindung erfolgt.

zu erhalten, bei dem eine solche Isomerisierung nicht zu erwarten ist. Auch bei dieser Verbindungsklasse wurden neben dem «monofunktionellen» (Acetamidomethyl)cyclohexan (**5**, für MS. s. Fig. 3) die *cis*- und *trans*-Isomeren der 1,2-, 1,3- und 1,4-Bis(acetamidomethyl)cyclohexane **6**, **7** bzw. **8** sowie die deuterierten Derivate **7a**, **7b** und **8a** untersucht (vgl. Schema 5). Die Ergebnisse aus den Massenspektren sind Tabelle 2 und Figur 4 (MS. von *cis*-1,3-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*cis*-**7**)) zu entnehmen.

Schema 5

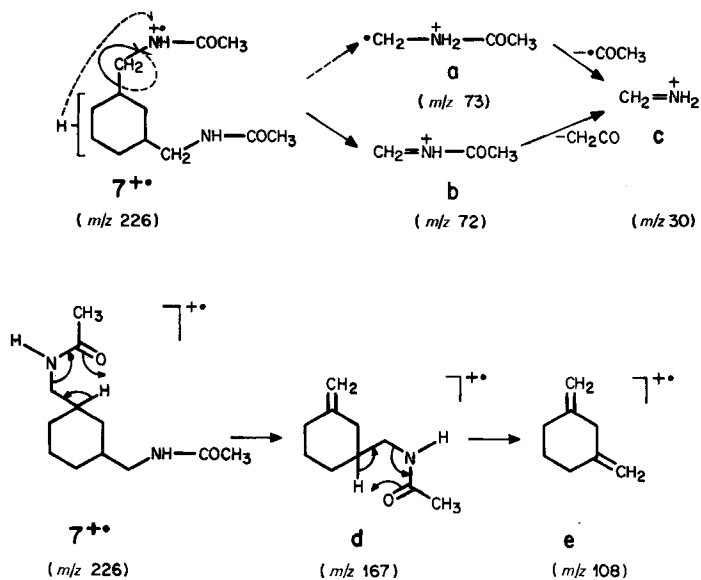

 Tabelle 2. Intensitäten (rel. %) der charakteristischen Signale in den Massenspektren der Bis(acetamidomethyl)cyclohexane **6–8** bei 70 eV³⁾

<i>m/z</i>	 <i>cis</i> - 6		 <i>cis</i> - 7		 <i>cis</i> - 8	
	<i>cis</i> - 6	<i>trans</i> - 6	<i>cis</i> - 7	<i>trans</i> - 7	<i>cis</i> - 8	<i>trans</i> - 8
226 (<i>M</i> ⁺)	40	34	5	6	7	2
183	15	15	2	3	–	–
167	15	12	6	9	10	10
166	32	40	5	1	2	–
155	12	12	23	11	30	12
154	25	20	100	40	74	79
124	29	31	10	4	4	2
112	11	9	19	12	15	13
108	20	11	34	54	18	20
95	16	15	37	35	22	21
73	100	100	56	57	45	40
72	22	20	40	33	30	28
60	45	44	56	50	45	36
43	57	55	62	60	56	48
30	59	73	90	100	100	100

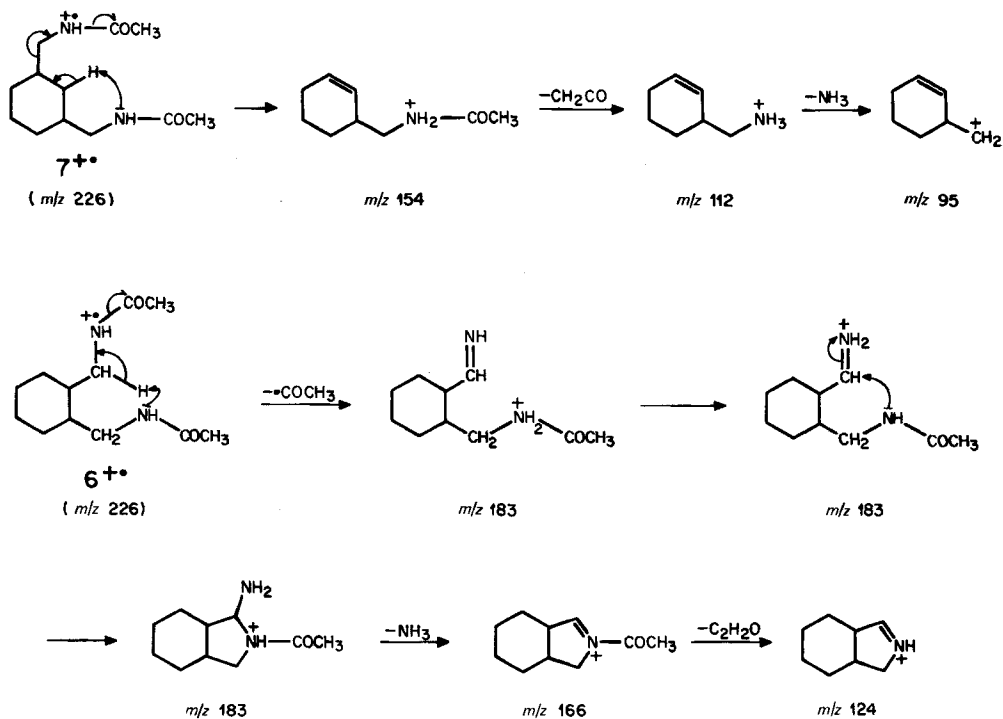
Fig. 3. Massenspektrum von (Acetamidomethyl)cyclohexan (5) bei 70 eV³)Fig. 4. Massenspektrum von cis-1,3-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (cis-7) bei 70 eV³)

Die Fragment-Ionen, die auch im Spektrum der monofunktionellen Verbindung 5 auftreten und deren Bildung damit unabhängig sowohl von der zweiten Acetamido-Gruppe als auch von der relativen Konfiguration der Molekeln sind, haben die Massen m/z 43 und 60 (vgl. Kap. 1) sowie m/z 73 (a), 72 (b) und 30 (c) (Schema 6). Das Ion b (m/z 72) wird direkt aus dem Molekel-Ion durch α -Spaltung gebildet; a (m/z 73) hingegen durch α -Spaltung mit zusätzlicher Wasserstoffübertragung. Wie aus den Spektren der deuterierten Derivate hervorgeht, erfolgt bei den *cis*- und *trans*-Isomeren der jeweiligen Konstitutionsisomeren keine stereospezifische Wasserstoffübertragung. Beide Ionen gehen in c (m/z 30) über.

Schema 6



Schema 7

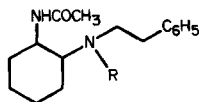


Durch zwei aufeinanderfolgende *McLafferty*-Umlagerungen werden die Ionen m/z 167 (**d**) bzw. 108 (**e**) (*Schema 6*) gebildet; letzteres entsteht jedoch aufgrund der Spektren der deuterierten Derivate **7a** (und **8a**) zum Teil auch auf anderem Wege.

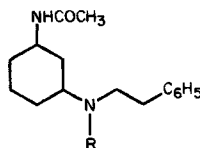
Durch bifunktionelle Wechselwirkungen schliesslich entstehen die beiden Pik-Serien m/z 154, 112 und 95 sowie m/z 183, 166 und 124 [7]. Letztere wird bevorzugt von den 1,2-Isomeren gebildet. Auch diese Signale zeigen bezüglich ihrer Intensität nicht die erwartete Abhängigkeit von der relativen Konfiguration der Substituenten. Es ist daraus der Schluss zu ziehen, dass dafür Mechanismen ohne Differenzierung der Konfiguration verantwortlich sind; Beispiele dieser Art sind in *Schema 7* angegeben.

3. Acetamido-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexane und Acetamido-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexane. - Wenn es gelingt, durch geeignete Substitution der Diacetamidocyclohexane die Fragmentierung so zu beeinflussen, dass die schnellste Reaktion an einer Seitenkette eintritt und somit nicht mit einer Zerstörung des Ring-Gerüsts verbunden ist, dann wäre für die Folgereaktionen eine Abhängigkeit von der relativen Konfiguration der Molekel zu erwarten. Tatsächlich wird der erwünschte Effekt erzielt, wenn ein N-Atom mit einer Phenäthyl-Gruppe substituiert wird: In den Verbindungen **9-14** (*Schema 8*) führt die α -Spaltung, welche die Primär-Fragmentierung darstellt, nicht zu einer Ringöffnung, sondern zur Abspaltung von C_7H_7 aus der Phenäthyl-Gruppe; die weiteren Fragmentierungen erfolgen daher an einem intakten Cyclohexan-Gerüst und nehmen für die *cis*- und *trans*-Isomeren einen unterschiedlichen Verlauf. Dabei treten sehr charakteristische Nachbargruppen-Wechselwirkungen auf, die in ähnlicher Form bereits früher beim Zerfall der offenkettigen Analoga beobachtet und deren Mechanismen durch Markierungen bewiesen wurden [9]. Die Resultate sind in den *Tabellen 3* und *4* zusammengestellt; zur Illustration sind die 70eV-Spektren von *cis*-**10** und *trans*-**10** abgebildet (*Fig. 5* und *6*). Es ist ersichtlich, dass die Spektren der 1,3- und der 1,4-Isomeren für die *cis*- und *trans*-Verbindungen sehr ausgeprägte Unterschiede zeigen. So ist z. B. in den 70eV-Spektren von **10** und **11** das Signal bei m/z 281 bei den *cis*-Isomeren Basispek, während dasselbe Signal bei den *trans*-Isomeren nur zu $\leq 1\%$ auftritt. Die Pike bei m/z 151 und 110 sind in den Spektren aller *cis*-Isomeren vorhanden, fehlen dagegen in denjenigen von *trans*-**10** und *trans*-**11**. Andererseits sind die Pike bei m/z 259, 200 und 140 in den Spektren der *trans*-Isomeren meist intensiver als in denjenigen der *cis*-Isomeren.

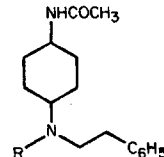
Schema 8



9 R = Ts (*cis* und *trans*)
12 R = COC_6H_5 (*cis* und *trans*)



10 R = Ts (*cis* und *trans*)
13 R = COC_6H_5 (*cis* und *trans*)



11 R = Ts (*cis* und *trans*)
14 R = COC_6H_5 (*cis* und *trans*)

Tabelle 3. Intensitäten (rel. %) der charakteristischen Signale in den Massenspektren der Acetamido-(N-phenäthyl-p-toluolsulfonamido)cyclohexane

Ion	m/z	70 eV				15 eV			
		cis-9	trans-9	cis-10	trans-10	cis-11	trans-11	cis-10	trans-10
M^{+}	414	-	-	-	-	-	-	-	-
$M^{+} - \cdot C_7H_7$	323	30	33	80	10	85	33	323	80
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - C_2H_2O$	281	30	28	100	-	100	1	281	15
$M^{+} - Ts$	259	52	70	-	8	1	8	259	100
$M^{+} - Ts - CH_3CONH_2$	200	30	16	2	20	-	1	200	6
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - TsOH$	151	7	21	3	-	4	-	151	8
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - CH_2NTs$	140	26	100	45	100	75	100	140	9
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - TsOH - CH_3CN$	110	14	27	17	-	22	-	110	-

Tabelle 4. Intensitäten (rel. %) der charakteristischen Signale in den Massenspektren der Acetamido-(N-phenäthylbenzamidocyclohexane

Ion	m/z	70 eV				15 eV			
		cis-12	trans-12	cis-13	trans-13	cis-14	trans-14	cis-12	trans-12
M^{+}	364	3	2	1	1	1	2	364	10
$M^{+} - \cdot C_7H_7$	273	40	41	57	15	38	26	273	100
$M^{+} - \cdot COC_6H_5$	259	21	15	3	5	2	3	259	48
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - C_2H_2O$	231	3	2	7	-	21	-	231	-
$M^{+} - COC_6H_5 - CH_3CONH_2$	200	6	5	2	7	-	1	200	4
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - C_6H_5COOH$	151	27	46	23	-	26	3	151	37
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - CH_2NCOC_6H_5$	140	11	11	2	40	3	21	140	5
$M^{+} - \cdot C_7H_7 - C_6H_5COOH - CH_3CN$	110	24	42	31	4	35	5	110	16
$C_6H_5CO^{+}$	105	100	100	100	100	100	100	105	24

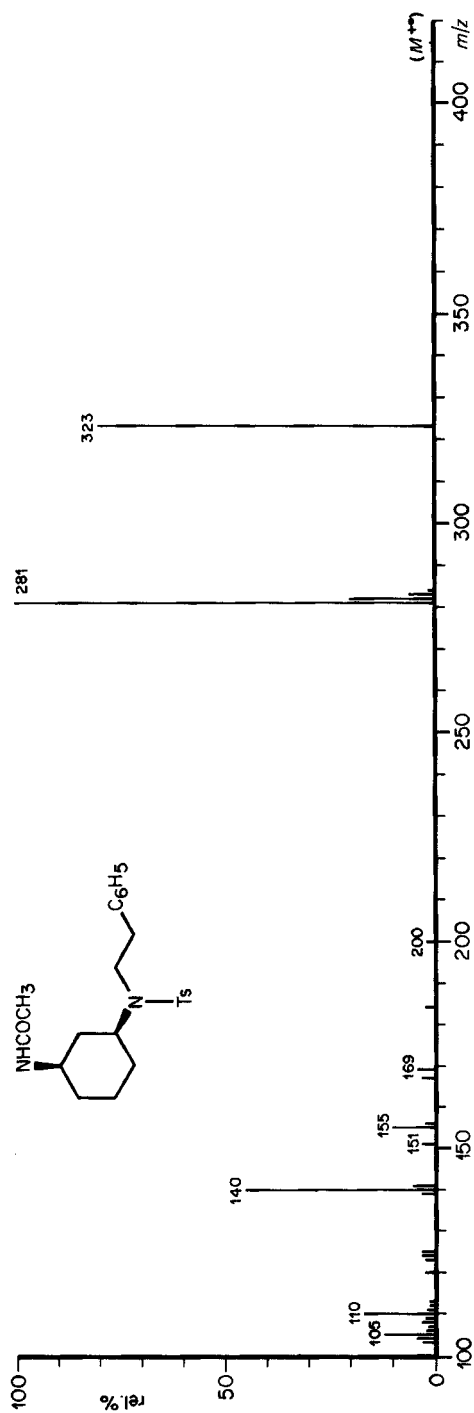


Fig. 5. Massenspektrum von cis-1-Acetamido-3-(N-phenäthyl-p-toluolsulfonamido)cyclohexan (cis-10) bei 70 eV

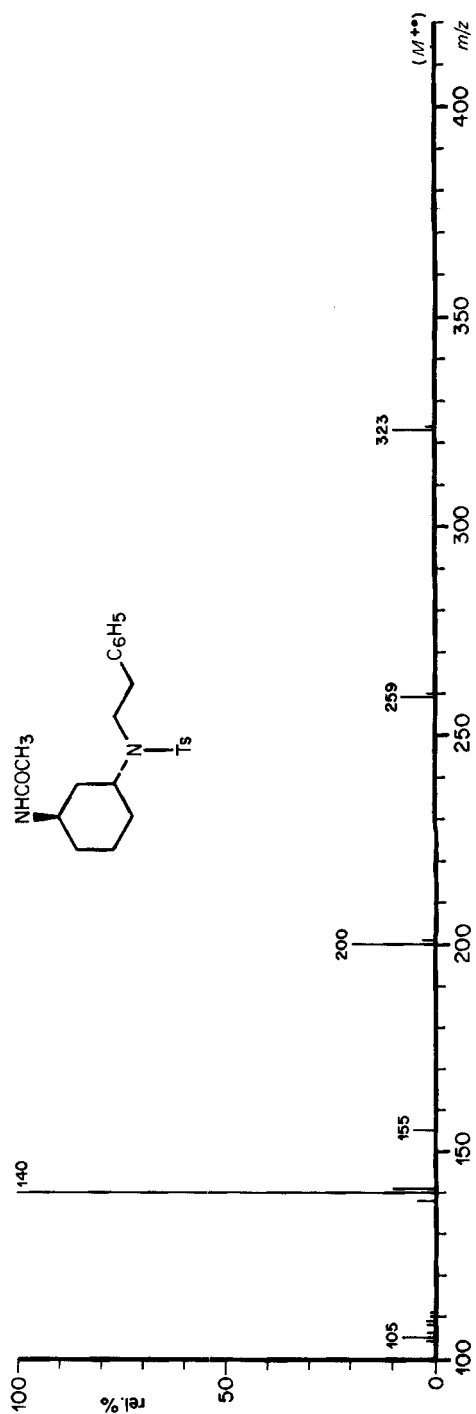
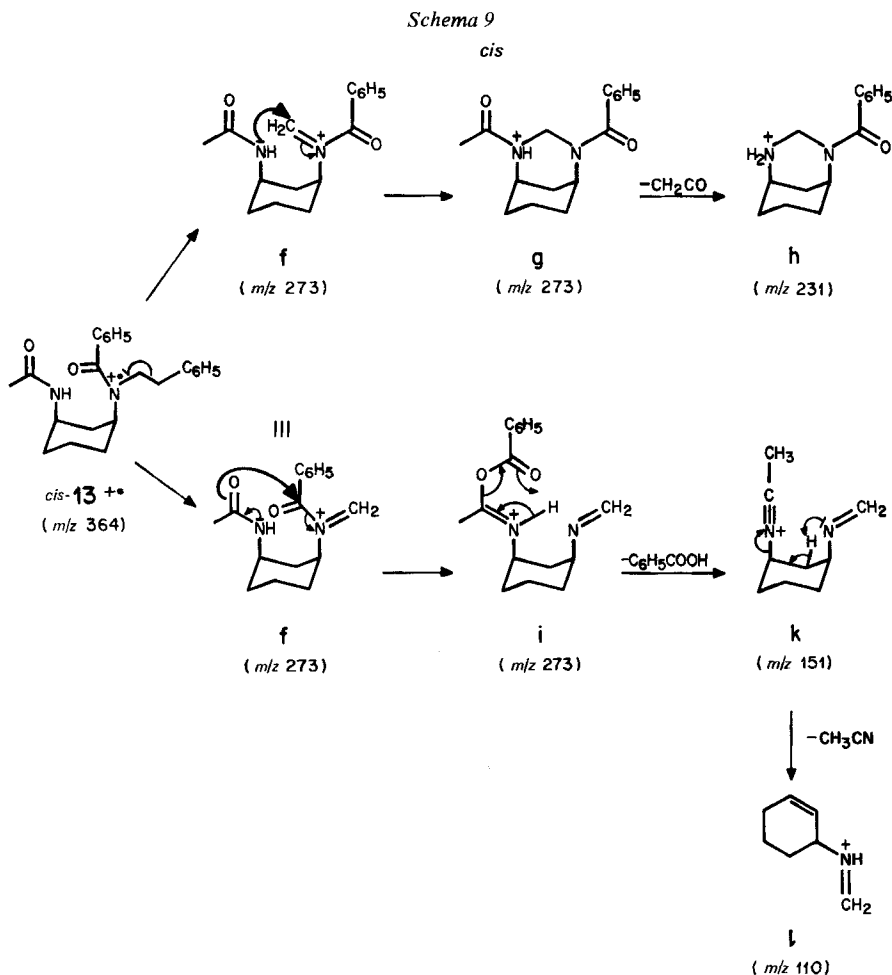


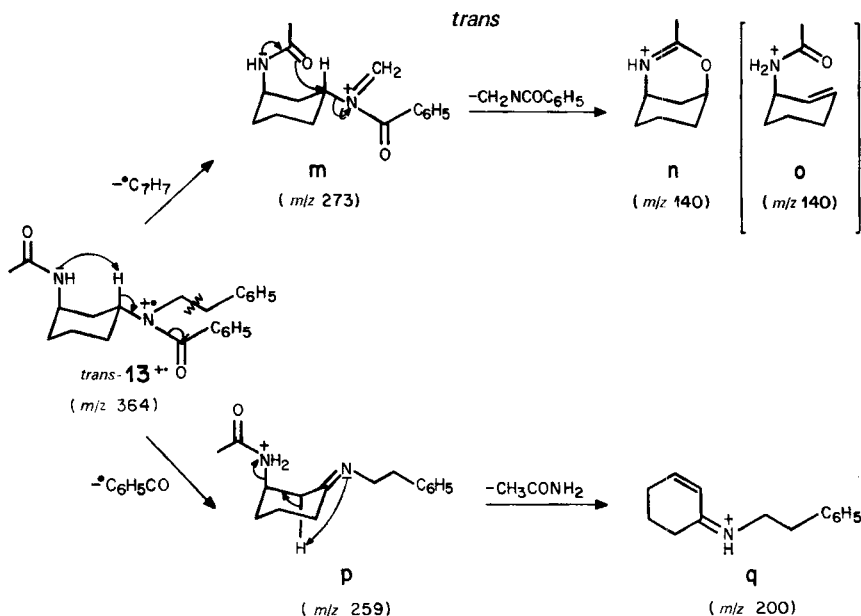
Fig. 6. Massenspektrum von trans-1-Acetamido-3-(N-phenäthyl-p-toluolsulfonamido)cyclohexan (trans-10) bei 70 eV

Die Fragmentierungen sind in *Schema 9* für *cis*-**13**, in *Schema 10* für *trans*-**13** dargestellt; für die anderen Derivate und Isomeren können die gleichen Mechanismen formuliert werden. Wie aus den *Schemata* hervorgeht, sind bei den 1,3- und 1,4-Isomeren bestimmte Reaktionen aus sterischen Gründen entweder nur bei der *cis*- oder nur bei der *trans*-Verbindung möglich. Bei den 1,2-Isomeren sind alle Zerfallsmechanismen sterisch möglich, weshalb die Unterschiede zwischen den Spektren der *cis*- und *trans*-Verbindungen viel weniger ausgeprägt sind als bei den anderen Konstitutionsisomeren; für die Unterschiede sind demnach auch nicht sterische, sondern energetische Gründe verantwortlich.

a) *Zerfall der cis*-Isomeren (s. *Schema 9*). Die charakteristischen Ionen haben die Massen m/z 231, 151 und 110 im Falle der Benzamide sowie m/z 281, 151 und 110 im Falle der Tosylamine. Aus dem Primärfragment-Ion m/z 273 (f) entsteht durch Angriff des Acetamido-N-Atoms auf die Methyliden-Gruppe das bicyclische Ion g



Schema 10



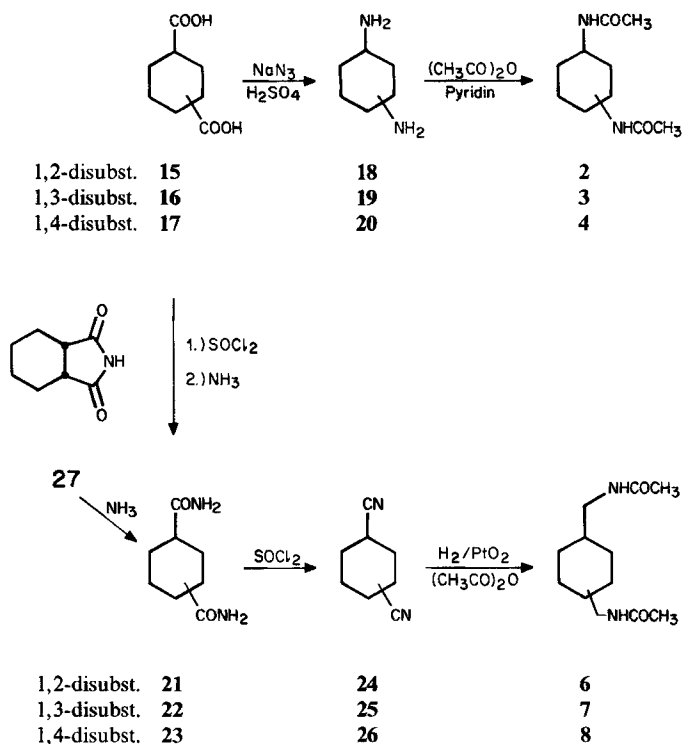
(m/z 273), das durch Abspaltung von CH_2CO in Ion **h** (m/z 231) übergeht. Greift dagegen das O-Atom der Acetamido-Gruppe am Carbonyl-C-Atom der Benzamido-Gruppe an, so entsteht das Ion **i** (m/z 273). Dieses verliert durch eine *McLafferty*-Umlagerung Benzoessäure, wobei Ion **k** (m/z 151) gebildet wird, das durch Abspaltung von CH_3CN in **l** (m/z 110) übergeht.

b) *Zerfall der trans-Isomeren* (s. Schema 10). Die charakteristischen Ionen haben sowohl beim Zerfall der Benzamide wie der Tosylamine die Massen m/z 259, 200 und 140. Aus dem Primärfragment-Ion **m** (m/z 273) wird durch S_N1 -artigen Angriff der Acetamido-Gruppe die ladungstragende Seitenkette abgespalten, wobei **n** (m/z 140) entsteht. (Die Abspaltung der Seitenkette kann auch alternativ durch eine Eliminierung erfolgen, was zu Ion **o** der gleichen Masse führt; da diese Art der Fragmentierung unabhängig von der relativen Konfiguration ist, zeigen auch die Spektren der *cis*-Isomeren ein Signal bei m/z 140, das allerdings meistens weniger intensiv ist als bei den *trans*-Isomeren.) Durch Abspaltung von $\cdot\text{COC}_6\text{H}_5$ aus dem Molekül-Ion unter Beteiligung der Acetamido-Gruppe wird **p** (m/z 259) gebildet, das durch Verlust von CH_3CONH_2 in **q** (m/z 200) übergeht.

Dieses unterschiedliche Fragmentierungsverhalten von diastereomeren, phenyläthylsubstituierten Cyclohexandiaminen ist nicht an die Benzoyl- oder Tosyl-Reste gebunden; die gleichen Effekte treten auf, wenn in den Verbindungen in Schema 8 $\text{R} = \text{H}$ oder COCF_3 ist.

4. *Synthesen.* – Die Synthese der Diacetamidocyclohexane 2–4 gelang gemäss Schema 11 durch *Schmidt*-Abbau ($\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) aus den entsprechenden Dicarbonsäuren 15–17 über die Cyclohexandiamine 18–20, gefolgt von Acetylierung

Schema 11

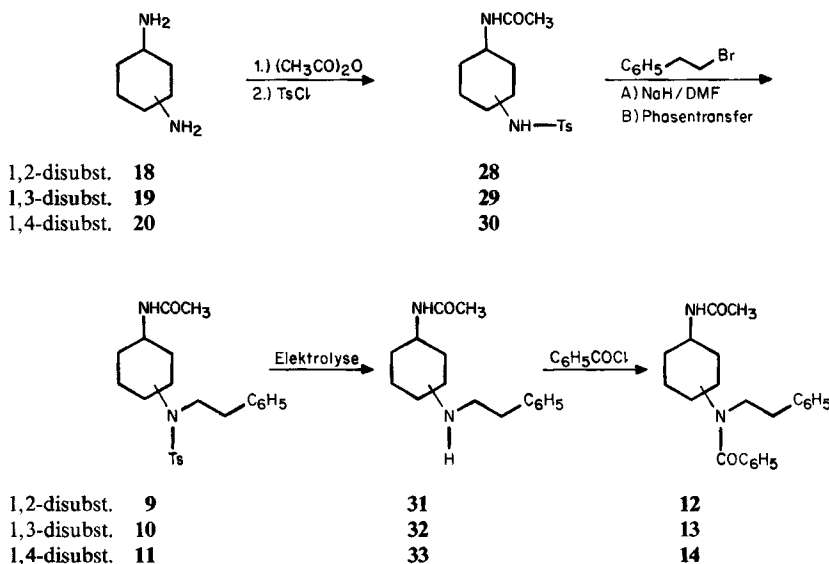


(Acetanhydrid/Pyridin). Bei der Herstellung der Bis(acetamidomethyl)cyclohexane 6–8 dienten die Cyclohexandicarbonsäuren 16 und 17 bzw. *cis*-1,2-Cyclohexandicarboximid (27) als Ausgangsmaterial. Für beide Reaktionssequenzen, die unter Konfigurationserhaltung ablaufen, wurden die reinen *cis*- bzw. *trans*-Cyclohexandicarbonsäuren eingesetzt.

Die Synthese der an den tertiären, ringständigen C-Atomen deuterierten Derivate ist aus Schema 12 ersichtlich; die Deuterierung erfolgte durch basenkatalysierten H/D-Austausch entweder an der Dicarbonsäure (15 → 15a; D₂O/NaOD, 160°, 60 Std. im Bombenrohr) [10] oder, unter milderen Bedingungen, an den Dicarbonitrilen (25 → 25a, 26 → 26a; CH₃OD/KCN, 130°, 3 Std. im Bombenrohr), welche dann mit DCl/D₂O zu 16a bzw. 17a hydrolysiert wurden. In allen Fällen fielen die *cis/trans*-Gemische der Cyclohexandicarbonsäuren 15a, 16a bzw. 17a an. Diese wurden mit NaN₃/H₂SO₄ gefolgt von Acetylierung zu 2a, 3a bzw. 4a umgesetzt; 3a wurde durch DC., 4a durch Kombination von Umkristallisation und DC. in die *cis*- und *trans*-Isomere getrennt. 2a wurde als Gemisch untersucht.

Die epimerenreinen 7a und 8a wurden wie folgt erhalten: das *cis/trans*-Gemisch 25a wurde durch präp. DC. in *cis*- und *trans*-25a aufgetrennt und diese durch katalytische Hydrierung in Acetanhydrid in *cis*- bzw. *trans*-7a überführt. Beim 1,4-Isomeren 26a wurde das *cis/trans*-Gemisch für die katalytische Hydrierung

Schema 13



Die so erhaltenen Acetamido-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexane **28–30** wurden mit α -Phenäthylbromid zu **9–11** alkyliert. In Dimethylformamid mit NaH verlief diese Reaktion in nur 5–10% Ausbeute, unter Phasentransfer-Bedingungen konnten die Ausbeuten verdoppelt werden. Elektrolytische Abspaltung des Tosyl-Restes [9] ergab die Acetamido-(phenäthylamino)cyclohexane **31–33**, die mit Benzoylchlorid in die Verbindungen **12–14** überführt wurden.

Unser Dank gilt Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für ihre Mithilfe bei der Aufnahme von Massenspektren und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Sofern nicht anders angegeben gilt: Schmelzpunkte (Smp.) auf Mettler-FP-5-Gerät. – IR.-Spektren in KBr; Angaben in cm^{-1} . – Massenspektren (MS.) auf CEC 21-110 B, Verbindungen **9–14** und **31–33** sowie Hochauflösungen auf Varian MAT 711 und SS 100 bei 70 eV, 8 kV, Direkteinlass. Angabe der Pike in m/z (rel. %) ab m/z 43 ($\geq 5\%$, ausser M^{+} ; bei Cyclohexandicarbonitrilen und deuterierten Cyclohexandicarboxamiden $\geq 10\%$; bei den Verbindungen **9–14** und **28–33** Angabe der charakteristischen Pike). – Äther und CHCl_3 -Phasen wurden über K_2CO_3 (Amine) oder Na_2SO_4 getrocknet. Präp. Dünnschichtchromatographie (DC.) an Kieselgel 60 PF_{254} (Merck) oder Aluminiumoxid 60 PF_{254} (Merck, Typ E); analytische DC. an Kieselgel HF_{254} (Merck, Typ 60) oder Aluminiumoxid HF_{254} (Merck nach Stahl). Sichtbarmachung der N-haltigen Verbindungen mit Kaliumjodoplatinat- und/oder Cer(IV)sulfat-Lösung. – Smp. bzw. Sdp. sowie Rf-Werte der deuterierten Verbindungen sind die gleichen wie diejenigen der entsprechenden undeuterierten Verbindungen. – Die Bestimmung des D-Gehaltes erfolgte massenspektrometrisch an den Diacetamidocyclohexanen und Bis(acetamidomethyl)cyclohexanen; bei den anderen Derivaten (Dicarbonsäuren, Diaminen,

Dicarboxamiden, Dinitrilen) ist eine massenspektrometrische D-Bestimmung wegen des sehr schwachen Molekularpikes und des teilweise ebenfalls vorhandenen ($M^+ - 1$)-Pikes nicht möglich gewesen. - Abkürzung: DMF = Dimethylformamid.

1. Acetamidocyclohexan (1) und (Acetamidomethyl)cyclohexan (5) wurden durch Acetylierung (Acetanhydrid/Pyridin, 1 Std., 25°) der entsprechenden käuflichen Amine (*Fluka purum*) hergestellt. 1: Smp. 147° (aus C_2H_5OH). - IR.: 3300, 3080 (NH), 1655, 1550 (Amid I und II). - MS.: s. *Figur 1* und [8]. Hochauflösungs-MS.: 98 (75% C_5H_8NO , 25% $C_6H_{12}N$).

5 wurde bei 140–145°/Normaldruck destilliert, Smp. 42–43°. - IR.: 3280, 3080 (NH), 1640, 1560 (Amid I und II). - MS.: s. *Figur 3*. Hochauflösungs-MS.: 112 ($C_6H_{12}NO$), 96 (C_7H_{12}), 81 (C_6H_9), 73 (C_3H_7NO).

2. Cyclohexandicarbonsäuren. - 2.1. *cis*-1,2-Cyclohexandicarbonsäure (*cis*-15). *Fluka purum*.

2.2. *trans*-1,2-Cyclohexandicarbonsäure (*trans*-15). *EGA-Chemie*.

2.3. 1,2-Dideuterio-1,2-cyclohexandicarbonsäure (*cis/trans*-Gemisch; *cis/trans*-15a) [10]. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde 1,0 g *cis*-15 in 10 ml D_2O aufgeschlämmt, mit 282 mg Na versetzt und im Bombenrohr 60 Std. auf 160° erhitzt. Danach wurde D_2O abdestilliert, durch die gleiche Menge frisches D_2O ersetzt und erneut den gleichen Bedingungen ausgesetzt. Nach 4maligem Austausch zeigte das NMR-Spektrum (60 MHz) das Signal für H-C(1) und H-C(2) bei 2,90–3,15 ppm (*m*) nicht mehr (Dinatriumsalz gelöst in D_2O , Tetramethylsilan als externer Standard). Die Lösung wurde mit verd. HCl-Lösung angesäuert, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit wenig Eiswasser gewaschen. Ausbeute: 670 mg (66%) 15a. - D-Gehalt: vgl. 3.2.3.

2.4. *cis*- und *trans*-1,3-Cyclohexandicarbonsäure (*cis*-16 und *trans*-16). Entsprechend [11] wurden 8,4 g Isophthalsäure (*Aldrich*) mit 3,2 g Rh/Alox (*Fluka puriss.*) in 200 ml Wasser bei 60–65° und 2,7 atm H_2 5 Std. im Parr-Schüttelautoklaven hydriert. Der Katalysator wurde von der heissen Lösung abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 7,9 g (91%) *cis/trans*-16. - IR.: 2980 br. (OH), 1700 (CO), 1430, 1290, 1217; keine Aromaten-Banden mehr bei 1615, 1585, 730, 690.

$C_8H_{12}O_4$; 172,148) Ber. C 55,80 H 7,03% Gef. C 55,92 H 7,02%

Das *cis/trans*-Gemisch wurde nach [12] durch fraktionierte Kristallisation der Ca-Salze aus Wasser (*cis* schwerer löslich als *trans*) in die Epimeren getrennt: Aus 96 g rohem Hydrierprodukt wurden 37,5 g (39%) *cis*-16 vom Smp. 163–166° ([11]: 164–167°; [12]: 167,5°) und 6,8 g (7%) *trans*-16 vom Smp. 147–150° ([11]: 147–150°; [12]: 150,5°) erhalten. Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand erneut der gleichen Trennung unterworfen. Die getrennten Epimeren wurden mit Diazomethan verestert und die Reinheit gas-chromatographisch kontrolliert.

2.5. 1,3-Dideuterio-1,3-cyclohexandicarbonsäure (*cis/trans*-Gemisch; *cis/trans*-16a). Ein Gemisch von 300 mg *cis/trans*-25a und 20proz. DCl-Lösung in D_2O wurde unter Rückfluss gekocht, die Lösung eingedampft, die Säure mit Äther ausgeschüttelt und der Ätherauszug zur Trockne eingedampft: 352 mg (94%) *cis/trans*-16a.

2.6. *cis*- und *trans*-1,4-Cyclohexandicarbonsäure (*cis*-17 und *trans*-17). Ein *cis/trans*-Gemisch von 1,4-Cyclohexandicarbonsäure-dimethylester (*Fluka pract.*) wurde hydrolysiert (10proz. HCl-Lösung, 6 Std. unter Rückfluss) und die so erhaltene Säure nach [13] durch fraktionierte Kristallisation ihres Ca-Salzes aus Wasser (*cis* besser löslich als *trans*) in die Epimeren getrennt: 50 g rohes Hydrolyseprodukt ergaben 14 g (28%) *trans*-17, Smp. > 300° ([13]: 312–313°) und 7,5 g (15%) *cis*-17, Smp. 169–171° ([13]: 170–171°). Die vereinigten Mutterlaugen wurden eingedampft und der Rückstand erneut der gleichen Trennung unterworfen. Die getrennten Epimeren wurden mit Diazomethan verestert und die Reinheit gas-chromatographisch kontrolliert.

2.7. 1,4-Dideuterio-1,4-cyclohexandicarbonsäure (*cis/trans*-Gemisch; *cis/trans*-17a). Entsprechend 2.5 wurden 300 mg *cis/trans*-26a hydrolysiert: 345 mg (92%) *cis/trans*-17a.

3. Diacetamidocyclohexane. - 3.1. *Cyclohexandiamine*⁷⁾. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Schmidt-Reaktion: Zu einer Lösung von 3,0 g Cyclohexandicarbonsäure in 7 ml konz. H_2SO_4 -Lösung

⁷⁾ Die MS. der Cyclohexandiamine werden in [14] diskutiert.

Tabelle 5

Eingesetzte Cyclohexandicarbonsäure	Ausbeute an destilliertem Cyclohexandiamin	
3 g <i>cis</i> -15	220 mg (11%)	<i>cis</i> -18
3 g <i>trans</i> -15	364 mg (18%)	<i>trans</i> -18
0,3 g <i>cis/trans</i> -15a	17 mg (9%)	<i>cis/trans</i> -18a
3 g <i>cis</i> -16	760 mg (38%)	<i>cis</i> -19
3 g <i>trans</i> -16	711 mg (36%)	<i>trans</i> -19
0,35 g <i>cis/trans</i> -16a	91 mg (39%)	<i>cis/trans</i> -19a
3 g <i>cis</i> -17	730 mg (37%)	<i>cis</i> -20
3 g <i>trans</i> -17	790 mg (40%)	<i>trans</i> -20
0,35 g <i>cis/trans</i> -17a	80 mg (34%)	<i>cis/trans</i> -20a

und 40 ml äthanol-freiem⁸⁾ CHCl₃ wurden unter kräftigem Rühren 3,3 g NaN₃ während 1 Std. bei 40–45° zugegeben und danach noch 5 Std. bei 55–60° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die CHCl₃-Phase abgetrennt, die Säure-Phase auf 20 ml Eis gegossen, mit festem NaOH basisch gestellt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die CHCl₃-Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel vorsichtig abgedampft und das Cyclohexandiamin im Kugelrohr bei 80–90°/12 Torr destilliert. Ausbeuten s. Tabelle 5.

3.2. *Diacetamidocyclohexane*. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Acetylierung der Cyclohexandiamine: Das entsprechende Cyclohexandiamin wurde in Pyridin gelöst, unter Kühlung (0°) mit Acetanhydrid versetzt, 1 Std. bei RT. stehen gelassen, zur Trockne eingedampft und umkristallisiert. Bei der Umkristallisation wurde zugunsten von reinsten Substanzen auf eine maximale Ausbeute verzichtet. Rf-Werte (Alox, CHCl₃ mit 1–4% CH₃OH): *trans* > *cis* für alle Konstitutionsisomeren.

3.2.1. *cis*-1,2-*Diacetamidocyclohexan* (*cis*-2). Smp. 187–189° (aus CH₃OH/Essigester; [15]: Öl). – IR.: 3310, 3060 (NH), 1640, 1545 (Amid I und II). – MS.: 198 (*M*⁺, 5), 155 (5), 140 (10), 139 (100), 113 (7), 112 (30), 98 (11), 97 (40), 96 (43), 87 (9), 86 (5), 84 (7), 80 (6), 73 (5), 72 (6), 70 (18), 69 (15), 60 (10), 57 (7), 56 (38), 44 (10), 43 (60).

3.2.2. *trans*-1,2-*Diacetamidocyclohexan* (*trans*-2). Smp. 258–260° (aus C₂H₅OH; [16]: 260–261°). – IR.: 3280, 3080, 1640, 1550. – MS.: 198 (*M*⁺, 9), 155 (5; C₈H₁₅N₂O), 140 (10), 139 (100; C₈H₁₃NO), 138 (5), 113 (9), 112 (40; C₆H₁₀NO), 111 (5), 98 (15), 97 (51; C₆H₁₁N), 96 (56; C₆H₁₀N), 87 (10), 86 (6), 84 (10), 82 (5), 81 (5), 80 (9; C₆H₈), 79 (5), 73 (7), 72 (10), 70 (26; C₄H₈N), 69 (20; C₄H₇N), 60 (15), 58 (5), 57 (10), 56 (64; C₃H₆N), 43 (85; 70% C₂H₃O, 30% C₂H₅N).

3.2.3. 1,2-*Diacetamido*-1,2-*dideuteriocyclohexan* (*cis/trans*-Gemisch; *cis/trans*-2a). Umkristallisiert aus C₂H₅OH/Essigester. – MS.: 200 (*M*⁺, 10), 157 (5), 142 (10), 141 (79), 140 (60), 114 (9), 113 (40), 112 (9), 100 (9), 99 (35), 98 (74), 97 (20), 88 (10), 87 (6), 86 (7), 85 (9), 84 (6), 83 (9), 82 (14), 81 (8), 74 (7), 73 (11), 72 (8), 71 (35), 70 (20), 69 (7), 68 (6), 60 (20), 59 (6), 58 (16), 57 (58), 56 (14), 55 (5), 45 (13), 44 (30), 43 (100). – D-Gehalt: 85% d₂, 14% d₁, 1% d₀.

3.2.4. *cis*-1,3-*Diacetamidocyclohexan* (*cis*-3). Smp. 262–264° (aus C₂H₅OH; [17]: 263°). – IR.: 3280, 3080, 1645, 1560. – MS.: 198 (*M*⁺, 2), 155 (11; 75% C₈H₁₅N₂O, 25% C₇H₁₁N₂O₂), 140 (14), 139 (96; C₈H₁₃NO), 113 (14; 65% C₃H₉N₂O, 21% C₆H₁₃N₂, 14% C₆H₁₁NO), 111 (15), 98 (13), 97 (42; C₆H₁₁N), 96 (46; C₆H₁₀N), 86 (5), 85 (25; C₄H₇NO), 82 (10), 81 (10), 80 (20; C₆H₈), 79 (5), 70 (15), 69 (38; C₄H₇N), 60 (59; C₂H₆NO), 57 (6), 56 (26; C₃H₆N), 44 (16), 43 (100; 66% C₂H₃O, 34% C₂H₅N).

3.2.5. *trans*-1,3-*Diacetamidocyclohexan* (*trans*-3). Smp. 220–221° (aus CH₃OH/Aceton; [17]: 220–221°). – IR.: 3300, 3080, 1640, 1530. – MS.: s. Figur 2.

3.2.6. *cis*- und *trans*-1,3-*Diacetamido*-1,3-*dideuteriocyclohexan* (*cis*- und *trans*-3a). *cis/trans*-19a wurde wie üblich acetyliert und das Produkt durch präp. DC. (Alox, CHCl₃/CH₃OH 50:1) in die

⁸⁾ Bei Verwendung von äthanol-haltigem CHCl₃ entsteht als Nebenprodukt Aminocyclohexancarbonsäure-äthylester.

Epimeren getrennt. Aus 148 mg *cis/trans*-3a wurden nach einmaliger DC. 66 mg *cis*-3a und 34 mg *trans*-3a erhalten. *cis*-3a: MS.: 200 (M^{+} , 2), 157 (12), 142 (14), 141 (100), 140 (15), 115 (20), 114 (6), 113 (23), 100 (12), 99 (45), 98 (58), 97 (18), 88 (5), 87 (6), 86 (30), 85 (7), 84 (9), 83 (15), 82 (31), 81 (10), 73 (12), 72 (7), 71 (58), 70 (17), 69 (6), 61 (5), 60 (77), 58 (10), 57 (35), 56 (6), 46 (5), 45 (15), 44 (75), 43 (95). - D-Gehalt: 91% d_2 , 8% d_1 , 1% d_0 .

trans-3a: MS.: 200 (M^{+} , 20), 157 (25), 142 (9), 141 (55), 140 (25), 115 (18), 114 (5), 113 (17), 112 (5), 100 (10), 99 (40), 98 (100), 97 (40), 96 (5), 88 (5), 87 (7), 86 (25), 85 (6), 84 (10), 83 (13), 82 (26), 81 (12), 112 (11), 99 (10), 98 (35), 97 (38), 96 (12), 88 (7), 87 (7), 86 (20), 85 (10), 83 (8), 82 (7), 81 (14), 80 (25), 79 (7), 73 (9), 72 (8), 71 (14), 70 (35), 69 (15), 68 (6), 62 (11), 61 (50), 60 (22), 59 (12), 58 (10), 57 (26), 56 (12), 55 (10), 54 (6), 53 (7), 46 (6), 45 (30), 44 (65), 43 (100). - D-Gehalt: 98% d_2 , 2% d_1 .

3.2.7. *cis*-1,3-Diacetamido-N,N'-dideuteriocyclohexan (*cis*-3b). Ein Gemisch von 10 mg *cis*-3 und 1 ml CH_3OD wurde 0,5 Std. auf 40° gehalten und dann das Lösungsmittel bei 0,01 Torr verdampft. Dieser Vorgang wurde 2mal wiederholt und danach die Substanz möglichst unter Luftausschluss in den Massenspektrometer gebracht, dessen Ionenquelle zuvor mehrmals *via* Gaseinlaßsystem mit CH_3OD gespült worden war. - MS.: 200 (M^{+} , 1), 157 (9), 156 (9), 141 (10), 140 (60), 139 (25), 115 (10), 114 (6), 112 (11), 99 (10), 98 (35), 97 (38), 96 (12), 88 (7), 87 (7), 86 (20), 85 (10), 83 (8), 82 (7), 81 (14), 80 (25), 79 (7), 73 (9), 72 (8), 71 (14), 70 (35), 69 (15), 68 (6), 62 (11), 61 (50), 60 (22), 59 (12), 58 (10), 57 (26), 56 (12), 55 (10), 54 (6), 53 (7), 46 (6), 45 (30), 44 (65), 43 (100). - D-Gehalt: 69% d_2 , 26% d_1 , 5% d_0 .

3.2.8. *cis*-1,3-Bis(trideuterioacetamido)cyclohexan (*cis*-3c). *cis*-19 wurde mit Acetanhydrid- d_6 (Fluka purum)/Pyridin acetyliert und aus C_2H_5OH umkristallisiert. - MS.: 204 (M^{+} , 2), 161 (5), 158 (9), 143 (14), 142 (100), 141 (7), 117 (10), 114 (18), 99 (8), 98 (40), 97 (23), 96 (30), 90 (5), 88 (21), 83 (8), 81 (9), 80 (24), 79 (5), 73 (6), 72 (6), 71 (15), 70 (42), 69 (6), 63 (61), 58 (5), 57 (24), 56 (7), 55 (6), 46 (86), 45 (18), 44 (52), 43 (15). - D-Gehalt: 90% d_6 , 9% d_5 , 1% d_4 .

3.2.9. *trans*-1,3-Bis(trideuterioacetamido)cyclohexan (*trans*-3c). *trans*-19 wurde gemäss 3.2.8 acetyliert und aus CH_3OH /Aceton umkristallisiert. - MS.: 204 (M^{+} , 18), 161 (9), 158 (15), 142 (51), 141 (5), 117 (9), 114 (16), 99 (8), 98 (46), 97 (26), 96 (59), 88 (15), 83 (8), 81 (6), 80 (16), 73 (6), 72 (7), 71 (12), 70 (39), 69 (7), 63 (35), 58 (6), 57 (22), 56 (9), 55 (5), 54 (5), 46 (100), 45 (20), 44 (45), 43 (14). - D-Gehalt: 90% d_6 , 9% d_5 , 1% d_4 .

3.2.10. *cis*-1,4-Diacetamidocyclohexan (*cis*-4). Smp. 205–207° (aus $C_2H_5OH/CHCl_3$; [18]: 206–209°). - IR.: 3300, 3070, 1635, 1540. - MS.: 198 (M^{+} , 14), 155 (8), 140 (15), 139 (80), 138 (7), 111 (5), 100 (8), 98 (10), 97 (20), 96 (25), 86 (7), 85 (30), 82 (10), 81 (11), 80 (44), 79 (6), 69 (15), 68 (17), 60 (100), 58 (25), 57 (10), 56 (21), 44 (10), 43 (75).

3.2.11. *trans*-1,4-Diacetamidocyclohexan (*trans*-4). Smp. >300° (aus C_2H_5OH ; [18]: 344–346°). - IR.: 3290, 3090, 1640, 1555. - MS.: 198 (M^{+} , 1), 155 (7; $C_8H_{15}N_2O$), 140 (11), 139 (100; $C_8H_{13}NO$), 100 (5), 98 (9), 97 (18; $C_6H_{11}N$), 96 (24; $C_6H_{10}N$), 86 (7), 85 (25; C_4H_7NO), 82 (9), 81 (9), 80 (42; C_6H_8), 79 (5), 69 (16; C_4H_7N), 68 (16; C_4H_6N), 60 (99; C_2H_6NO), 58 (27; C_3H_8N), 57 (10), 56 (20; C_3H_6N), 43 (76; 50% C_2H_3O , 50% C_2H_5N).

3.2.12. *cis*- und *trans*-1,4-Diacetamido-1,4-dideuteriocyclohexan (*cis*- und *trans*-4a). *cis/trans*-20a wurde acetyliert und das Produkt wie folgt in die Epimeren getrennt: 148 mg wurden aus C_2H_5OH umkristallisiert; die ersten beiden Fraktionen gaben zusammen 48 mg reines *trans*-4a, die 3. Fraktion war ein *cis/trans*-Gemisch. Aus der Mutterlauge wurden durch präp. DC. (Alox, $CHCl_3/C_2H_5OH$ 100:1) 7 mg *cis*-4a isoliert. - MS.: 200 (M^{+} , 4), 157 (5), 142 (9), 141 (44), 140 (10), 101 (5), 99 (12), 98 (14), 97 (6), 87 (5), 86 (10), 84 (5), 83 (9), 82 (30), 81 (10), 71 (12), 70 (14), 69 (70), 61 (5), 60 (100), 59 (25), 58 (12), 57 (20), 45 (10), 44 (43), 43 (50). - D-Gehalt: 83% d_2 , 16% d_1 , 1% d_0 .

trans-4a: MS.: 200 (M^{+} , 1), 157 (6), 142 (9), 141 (59), 140 (15), 100 (5), 99 (12), 98 (20), 97 (10), 87 (6), 86 (19), 85 (5), 84 (7), 83 (8), 82 (25), 81 (10), 72 (15), 71 (20), 70 (10), 61 (5), 60 (88), 59 (25), 58 (15), 57 (30), 56 (6), 54 (5), 53 (5), 45 (12), 44 (55), 43 (100). - D-Gehalt: 83% d_2 , 16% d_1 , 1% d_0 .

4. Bis(acetamidomethyl)cyclohexane. - 4.1. Cyclohexandicarboxamide⁶. Rf-Werte (Alox, $CHCl_3/CH_3OH$ 3:1) von 21 und 22: *trans* > *cis*. 23: *trans* unlöslich.

4.1.1. *cis*-1,2-Cyclohexandicarboxamid (*cis*-21). Entsprechend [19] wurden 50 g *cis*-1,2-Cyclohexandicarboxamid (27; Fluka purum) in 150 ml konz. NH_3 -Lösung bei 0° 1 Tage stehen gelassen, die farblosen Kristalle abfiltriert und mit Wasser und C_2H_5OH gewaschen: 23,7 g (43%) *cis*-21. Smp. 188–189° ([19]: 190–191°). - IR.: 3380, 3280, 3190 (NH), 1660, 1620 (prim. Amid). - MS.: 170 (M^{+} , 14), 154

(11), 153 (100), 136 (14), 127 (32), 126 (33), 125 (50), 112 (7), 111 (15), 99 (24), 98 (36), 96 (7), 85 (10), 83 (15), 82 (45), 81 (35), 72 (25), 67 (43), 59 (25), 55 (32), 54 (30), 53 (19), 44 (47).

4.1.2. *trans*-1,2-Cyclohexandicarboxamid (*trans*-21). Entsprechend [19] wurden 5,5 g **27** in 15 ml konz. NH_3 -Lösung und 30 ml CH_3OH im Bombenrohr 24 Std. auf 120° erhitzt, nach dem Erkalten etwas eingengt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und aus Wasser/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ umkristallisiert: 1,6 g (26%) *trans*-21, Smp. $279\text{--}281^\circ$ ([19]: 281°). – IR.: 3415, 3300, 3160, 1665, 1620. – MS.: 170 (M^+ , 5), 154 (7), 153 (35), 136 (5), 127 (100), 126 (34), 125 (25), 111 (5), 108 (8), 99 (9), 98 (36), 86 (6), 85 (7), 83 (15), 82 (12), 81 (24), 72 (25), 67 (20), 59 (20), 56 (8), 55 (26), 54 (12), 53 (11), 44 (40).

4.1.3. *cis*-1,3-Cyclohexandicarboxamid (*cis*-22). 10 g *cis*-16 wurden mit 100 ml SOCl_2 und einigen Tropfen DMF 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige SOCl_2 wurde abdestilliert und der ölige Rückstand unter Eiskühlung in konz. NH_3 -Lösung getropft. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert: 4,2 g (42%) *cis*-22, Smp. $266\text{--}269^\circ$. – IR.: 3350, 3180, 1665, 1640. – MS.: 170 (M^+ , 3), 154 (7), 153 (27), 136 (9), 127 (81), 126 (50), 125 (32), 112 (15), 111 (8), 109 (7), 108 (10), 99 (22), 98 (11), 86 (13), 85 (12), 83 (50), 82 (25), 81 (60), 79 (13), 77 (7), 73 (10), 72 (95), 71 (6), 69 (15), 68 (12), 67 (31), 59 (70), 57 (10), 56 (23), 55 (100), 54 (21), 53 (21), 45 (12), 44 (95), 43 (19).

4.1.4. *trans*-1,3-Cyclohexandicarboxamid (*trans*-22). Aus 3,5 g *trans*-16 wurden entsprechend 4.1.3 1,8 g (53%) *trans*-22 erhalten, Smp. $218\text{--}220^\circ$. – IR.: 3420, 3345, 3210, 1670, 1630. – MS.: 170 (M^+ , 3), 154 (7), 153 (20), 136 (7), 126 (16), 125 (100), 112 (6), 110 (8), 109 (8), 108 (12), 99 (15), 98 (6), 97 (13), 96 (5), 85 (6), 83 (20), 82 (24), 81 (75), 80 (12), 79 (12), 77 (6), 72 (50), 71 (7), 69 (7), 68 (7), 67 (24), 59 (13), 56 (21), 55 (65), 54 (15), 53 (15), 51 (7), 46 (5), 45 (8), 44 (83), 43 (14).

4.1.5. *cis*- und *trans*-1,3-Dideuterio-1,3-cyclohexandicarboxamid (*cis*- und *trans*-22a). Gemäss 4.1.3 wurden 94 mg *cis/trans*-16a in **22a** überführt, das durch präp. DC. (Alox, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 3:1) in die Epimeren aufgetrennt wurde. Umkristallisation aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ ergab 11 mg (12%) *cis*-22a und 7 mg (8%) *trans*-22a. *cis*-22a: MS.: 172 (M^+ , 2), 155 (15), 129 (63), 128 (47), 127 (29), 100 (17), 85 (38), 84 (19), 83 (43), 82 (17), 73 (85), 72 (11), 69 (10), 68 (10), 60 (60), 59 (10), 57 (43), 56 (63), 55 (25), 44 (100), 43 (14). – D-Gehalt: vgl. 3.2.6.

trans-22a: MS.: 172 (M^+ , 2), 155 (20), 154 (25), 128 (14), 127 (55), 126 (100), 100 (20), 99 (12), 98 (12), 85 (22), 84 (15), 83 (40), 82 (60), 74 (20), 73 (35), 69 (12), 68 (22), 57 (42), 56 (52), 55 (26), 54 (13), 44 (85), 43 (17). – D-Gehalt: vgl. 3.2.6.

4.1.6. *cis*-1,4-Cyclohexandicarboxamid (*cis*-23). Aus 3,5 g *cis*-17 wurden entsprechend 4.1.3 1,9 g (55%) *cis*-23 erhalten, Smp. $240\text{--}242^\circ$ ([20]: 232°). – IR.: 3410, 3340, 3180, 1655, 1620. – MS.: 170 (M^+ , 2), 154 (8), 153 (35), 151 (8), 128 (6), 127 (50), 126 (42), 125 (66), 112 (6), 111 (9), 110 (6), 109 (7), 108 (13), 107 (6), 99 (17), 98 (15), 97 (7), 96 (9), 86 (17), 85 (42), 84 (7), 83 (31), 82 (15), 81 (62), 80 (12), 79 (17), 77 (12), 73 (8), 72 (63), 71 (5), 70 (5), 69 (18), 68 (10), 67 (25), 59 (25), 57 (12), 56 (27), 55 (77), 54 (28), 53 (18), 52 (6), 51 (10), 45 (11), 44 (100).

4.1.7. *trans*-1,4-Cyclohexandicarboxamid (*trans*-23). Aus 3,5 g *trans*-17 wurden entsprechend 4.1.3 2,1 g (61%) *trans*-23 erhalten, Smp. $> 300^\circ$ ([20]: 346°). – IR.: 3340, 3160, 1670, 1620. – MS.: 170 (M^+ , 1), 153 (12), 126 (30), 125 (100), 108 (8), 99 (6), 98 (9), 85 (16), 83 (22), 82 (10), 81 (39), 79 (7), 72 (21), 67 (11), 59 (5), 56 (7), 55 (39), 54 (20), 53 (19), 44 (45).

4.1.8. *cis*- und *trans*-1,4-Dideuterio-1,4-cyclohexandicarboxamid (*cis*- und *trans*-23a). Gemäss 4.1.3 wurden 195 mg *cis/trans*-17a in **23a** überführt und dieses wie folgt in die Epimeren getrennt: Der bei der Ammonolyse des Säurechlorides entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Wasser/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ umkristallisiert: 43 mg (22%) *trans*-23a. Aus der ammoniakalischen Mutterlauge wurden, nachdem ihr durch Einengen eine Mischfraktion entnommen worden war, durch präp. DC. (Alox, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 3:1) 12 mg (6%) *cis*-23a isoliert, die aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CHCl}_3$ umkristallisiert wurden. – MS.: 172 (M^+ , 4), 156 (11), 155 (39), 154 (12), 153 (12), 129 (55), 128 (67), 127 (78), 126 (27), 125 (16), 109 (11), 100 (15), 99 (13), 87 (14), 86 (67), 85 (43), 84 (31), 83 (59), 82 (49), 81 (20), 80 (11), 74 (17), 73 (74), 72 (16), 70 (10), 69 (26), 68 (18), 60 (19), 59 (24), 57 (55), 56 (74), 55 (47), 54 (21), 53 (12), 44 (100), 43 (16). – D-Gehalt: vgl. 3.2.12.

trans-23a: MS.: 172 (M^+ , 2), 155 (12), 128 (35), 127 (100), 126 (58), 125 (12), 100 (10), 86 (20), 85 (25), 84 (16), 83 (45), 82 (35), 81 (11), 73 (25), 69 (10), 68 (11), 57 (25), 56 (44), 55 (27), 44 (76). – D-Gehalt: vgl. 3.2.12.

4.2. Cyclohexandicarbonitrile. Rf-Werte (Alox, Pentan/Äther 3:1) von **24** und **25**: *trans* > *cis*. **26**: *cis* $\approx$ *trans*.

4.2.1. *cis*-1,2-Cyclohexandicarbonitril (*cis*-24). Ein Gemisch von 11 g *cis*-21, 100 ml SOCl_2 und einigen Tropfen DMF wurde 26 Std. unter Rückfluss gekocht, danach das überschüssige SOCl_2 abdestilliert, der ölige Rückstand mit wässriger K_2CO_3 -Lösung neutralisiert, mit CHCl_3 ausgeschüttelt, der CHCl_3 -Auszug eingedampft und der Rückstand bei 85–90°/0,01 Torr im Kugelrohr destilliert: 7,2 g (83%) *cis*-24, Smp. 62–66° ([19]: 63–65°). – MS.: 134 (M^+ , 8), 108 (19), 107 (67), 106 (32), 94 (72), 81 (36), 80 (89), 79 (54), 68 (11), 67 (100), 66 (28), 56 (67), 55 (22), 54 (58), 53 (21), 52 (26), 51 (17), 41 (82).

4.2.2. *trans*-1,2-Cyclohexandicarbonitril (*trans*-24). Aus 1 g *trans*-21 wurden entsprechend 4.2.1 0,64 g (81%) *trans*-24 erhalten, Smp. 48–51° ([19]: 51–53°). – MS.: 134 (M^+ , 12), 133 (19), 107 (47), 106 (31), 94 (75), 81 (47), 80 (59), 79 (40), 68 (12), 67 (100), 66 (18), 56 (91), 55 (20), 54 (47), 53 (14), 52 (14), 51 (11), 41 (70).

4.2.3. *cis*-1,3-Cyclohexandicarbonitril (*cis*-25). Aus 4 g *cis*-22 wurden entsprechend 4.2.1 (6 Std. Rückfluss mit SOCl_2) 2,4 g (75%) *cis*-25 erhalten, Smp. 37–39° ([21]: 40,3°). – MS.: 134 (M^+ , 3), 107 (31), 94 (28), 81 (47), 80 (39), 67 (35), 66 (15), 54 (100), 53 (13), 52 (12), 41 (36).

4.2.4. *trans*-1,3-Cyclohexandicarbonitril (*trans*-25). Aus 1 g *trans*-22 wurden entsprechend 4.2.1 (6 Std. Rückfluss mit SOCl_2) 0,49 g (62%) *trans*-25 erhalten, Smp. 49–51° ([21]: 51,5°). – MS.: 134 (M^+ , 5), 107 (26), 106 (13), 94 (52), 81 (63), 80 (27), 67 (24), 66 (12), 54 (100), 53 (16), 52 (16), 51 (11), 41 (47).

4.2.5. *cis*- und *trans*-1,3-Dideuterio-1,3-cyclohexandicarbonitril (*cis*- und *trans*-25a). Im Bombenrohr wurden 1 g *cis*-25, 50 ml CH_3OD und 250 mg KCN 3 Std. auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit CHCl_3 extrahiert, der CHCl_3 -Auszug eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 920 mg (91%) *cis/trans*-25a, das durch präp. DC. (Alox, Pentan/Äther 1:1) in die Epimeren getrennt wurde. Aus 200 mg *cis/trans*-25a wurden nach einmaliger DC. 68 mg *cis*- und 52 mg *trans*-25a erhalten. *cis*-25a: MS.: 136 (M^+ , 4), 109 (26), 108 (11), 96 (35), 82 (62), 81 (20), 69 (20), 68 (15), 56 (10), 55 (100), 54 (17), 53 (12), 52 (11), 42 (20), 41 (37), 40 (20). – D-Gehalt: vgl. 3.2.6.

trans-25a: MS.: 136 (M^+ , 3), 109 (14), 108 (10), 96 (31), 83 (10), 82 (53), 81 (20), 69 (13), 68 (11), 56 (11), 55 (100), 54 (19), 53 (12), 52 (10), 42 (22), 41 (43), 40 (20). – D-Gehalt: vgl. 3.2.6.

4.2.6. *cis*-1,4-Cyclohexandicarbonitril (*cis*-26). Aus 1 g *cis*-23 wurden entsprechend 4.2.1 (7 Std. Rückfluss mit SOCl_2) 0,42 g (53%) *cis*-26 erhalten, Smp. 62–64° ([20]: 65°). – MS.:⁹⁾ 134 (M^+ , 16), 133 (10), 107 (15), 106 (12), 94 (18), 81 (71), 80 (30), 68 (16), 67 (50), 66 (17), 54 (100), 53 (13), 52 (11), 41 (47).

4.2.7. *trans*-1,4-Cyclohexandicarbonitril (*trans*-26). Aus 1 g *trans*-23 wurden entsprechend 4.2.1 (36 Std. Rückfluss mit SOCl_2 ; Sublimation bei 90–95°/0,01 Torr) 0,45 g (57%) *trans*-26 erhalten, Smp. 139–140° ([20]: 140°). – MS.: 134 (M^+ , 43), 133 (14), 119 (11), 107 (20), 106 (15), 94 (14), 81 (84), 80 (27), 68 (27), 67 (60), 66 (26), 54 (100), 53 (14), 52 (15), 51 (11), 41 (58).

4.2.8. 1,4-Dideuterio-1,4-cyclohexandicarbonitril (*cis/trans*-Gemisch; *cis/trans*-26a). Aus 1 g *trans*-26 wurden entsprechend 4.2.5 935 mg (92%) *cis/trans*-26a erhalten. Für die Weiterreaktion (Versuch 4.3.11) wurde das Epimerengemisch eingesetzt. – MS.: 136 (M^+ , 48), 135 (18), 109 (16), 108 (31), 96 (20), 83 (12), 82 (100), 81 (32), 80 (14), 70 (13), 69 (42), 68 (34), 67 (21), 56 (28), 55 (87), 54 (24), 53 (15), 52 (12), 42 (27), 41 (30). – D-Gehalt: vgl. 3.2.12.

4.3. *Bis*(acetamidomethyl)cyclohexane. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die katalytische Hydrierung der Cyclohexandicarbonitrile: In ca. 10 ml Acetanhydrid wurden 200 mg des entsprechenden Cyclohexandicarbonitrils mit 150 mg PtO_2 (Heraeus) bei Normaldruck und 25° mit H_2 hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch präp. DC. (Alox, CHCl_3) gereinigt. – *cis*- und *trans*-Derivate haben jeweils ungefähr gleiche Rf-Werte (Alox und Kieselgel, CHCl_3 mit unterschiedlichen Anteilen CH_3OH), zeigen aber unterschiedliche Farbreaktionen mit Kaliumjodoplatinat/Cer(IV)sulfat-Lösung.

4.3.1. *cis*-1,2-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*cis*-6). Aus 200 mg 24 wurden 131 mg (39%) *cis*-6 erhalten, Smp. 166–169°. – IR.: 3290, 3095 (NH), 1650, 1555 (Amid I und II). – MS.: 227 (6), 226 (M^+ , 40), 183 (15), 181 (11), 167 (15), 166 (32), 165 (5), 155 (12), 154 (25), 140 (5), 139 (6), 124 (29), 112 (11), 108

⁹⁾ Mit Varian-MAT 112.

(20), 100 (5), 96 (6), 95 (16), 73 (100), 72 (22), 67 (14), 60 (45), 56 (15), 55 (8), 54 (7), 53 (6), 52 (5), 44 (8), 43 (57), 30 (59).

4.3.2. *trans*-1,2-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*trans*-6). Aus 200 mg *trans*-24 wurden 102 mg (30%) *trans*-6 erhalten, Smp. 216–218°. – IR.: 3290, 3100, 1640, 1560. – MS.: 227 (6), 226 (M^{+} , 34; $C_{12}H_{22}N_2O_2$), 183 (15; $C_{10}H_{19}N_2O$), 167 (12; $C_{10}H_{17}NO$), 166 (40; $C_{10}H_{16}NO$), 155 (12; $C_9H_{17}NO$), 154 (20; $C_9H_{16}NO$), 124 (31; $C_8H_{14}N$), 112 (9; 75% $C_7H_{14}N$, 25% $C_6H_{10}NO$), 108 (11; C_8H_{12}), 96 (6; C_7H_{12}), 95 (15; C_7H_{11}), 73 (100; C_3H_7NO), 72 (20; C_3H_6NO), 67 (14; C_5H_7), 60 (44), 56 (15), 55 (7), 54 (7), 43 (55), 30 (73).

4.3.3. *cis*-1,3-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*cis*-7). Aus 200 mg *cis*-25 wurden 171 mg (51%) *cis*-7 erhalten, Smp. 165–166° (aus CH_3OH /Diisopropyläther; [21]: 163°). – IR.: 3300, 3100, 1650, 1565. – MS.: s. Figur 4. Hochauflösung-MS.: 226 ($C_{12}H_{22}N_2O_2$), 167 ($C_{10}H_{17}NO$), 166 ($C_{10}H_{16}NO$), 155 ($C_9H_{17}NO$), 154 ($C_9H_{16}NO$), 140 ($C_8H_{14}NO$), 124 ($C_8H_{14}N$), 112 ($C_7H_{14}N$), 108 (C_8H_{12}), 100 ($C_5H_{10}NO$), 96 (C_7H_{12}), 95 (C_7H_{11}), 73 (C_3H_7NO), 72 (C_3H_6NO), 67 (C_5H_7).

4.3.4. *trans*-1,3-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*trans*-7). Aus 200 mg *trans*-25 wurden nach Destillation im Kugelrohr bei 170–180°/0,01 Torr 192 mg (57%) *trans*-7 erhalten, Öl ([21]: Smp. 153°). – IR.: 3300, 3100, 1650, 1560. – MS.: 226 (M^{+} , 6), 167 (9), 155 (11), 154 (40), 140 (9), 112 (12), 109 (6), 108 (54), 105 (9), 96 (7), 95 (35), 81 (7), 79 (8), 77 (9), 73 (57), 72 (33), 67 (14), 60 (50), 57 (9), 56 (13), 55 (13), 54 (9), 44 (10), 43 (60), 30 (100).

4.3.5. *cis*-1,3-Bis(acetamidomethyl)-1,3-dideuteriocyclohexan (*cis*-7a). Aus 42 mg *cis*-25a wurden 23 mg (33%) *cis*-7a erhalten. – MS.: 228 (M^{+} , 8), 168 (10), 157 (25), 156 (90), 155 (6), 142 (16), 126 (10), 114 (20), 110 (5), 109 (16), 108 (20), 101 (6), 98 (7), 97 (34), 96 (16), 95 (6), 94 (5), 83 (6), 82 (5), 81 (6), 80 (6), 74 (20), 73 (72), 72 (50), 71 (5), 70 (6), 69 (10), 68 (11), 67 (5), 61 (34), 60 (36), 59 (5), 58 (10), 57 (18), 56 (14), 55 (12), 54 (6), 45 (10), 44 (11), 43 (73), 42 (20), 41 (10), 40 (6), 31 (14), 30 (100). – D-Gehalt: 97% d_2 , 2% d_1 , 1% d_0 .

4.3.6. *trans*-1,3-Bis(acetamidomethyl)-1,3-dideuteriocyclohexan (*trans*-7a). Aus 45 mg *trans*-25a wurden 37 mg (49%) *trans*-7a erhalten. – MS.: 228 (M^{+} , 10), 213 (7), 185 (10), 169 (10), 168 (14), 157 (30), 156 (100), 142 (25), 114 (20), 109 (35), 108 (50), 107 (7), 98 (7), 97 (35), 96 (22), 95 (6), 74 (20), 73 (54), 72 (37), 69 (7), 68 (8), 61 (25), 60 (22), 58 (5), 57 (11), 56 (10), 55 (8), 43 (47), 30 (43). – D-Gehalt: 96% d_2 , 3% d_1 , 1% d_0 .

4.3.7. *cis*-1,3-Bis(trideuterioacetamido-dideuteriomethyl)cyclohexan (*cis*-7b). 40 mg *cis*-25 wurden in Acetanhydrid- d_6 (Merck)¹⁰ mit D_2 hydriert und mit protonenhaltigen Lösungsmitteln behandelt: 31 mg (44%) *cis*-7b. – MS.: 236 (M^{+} , 6), 174 (6), 160 (30), 159 (95), 158 (15), 143 (7), 142 (15), 115 (13), 113 (6), 112 (30), 111 (11), 98 (7), 97 (42), 96 (9), 81 (7), 80 (5), 79 (12), 78 (50), 77 (50), 76 (9), 69 (7), 68 (7), 67 (9), 64 (10), 63 (46), 62 (9), 58 (7), 57 (7), 56 (7), 55 (7), 54 (9), 47 (5), 46 (100), 45 (8), 44 (6), 43 (7), 42 (7), 41 (12), 34 (12), 33 (97), 32 (25). – D-Gehalt: 11% d_{11} , 67% d_{10} , 22% d_9 .

4.3.8. *trans*-1,3-Bis(trideuterioacetamido-dideuteriomethyl)cyclohexan (*trans*-7b). Entsprechend 4.3.7 wurden 50 mg *trans*-25 hydriert: 34 mg (38%) *trans*-7b. – MS.: 237 (7), 236 (M^{+} , 11), 235 (6), 174 (6), 160 (12), 159 (20), 143 (6), 142 (11), 115 (8), 113 (6), 112 (29), 111 (11), 98 (8), 97 (22), 96 (7), 95 (6), 81 (7), 80 (5), 79 (10), 78 (33), 77 (24), 76 (6), 69 (7), 68 (8), 67 (8), 64 (8), 63 (29), 62 (6), 59 (5), 58 (6), 57 (7), 56 (7), 55 (7), 54 (8), 47 (6), 46 (85), 45 (11), 44 (7), 43 (9), 42 (9), 41 (14), 40 (6), 34 (11), 33 (100), 32 (26), 31 (7), 30 (6). – D-Gehalt: 12% d_{11} , 76% d_{10} , 12% d_9 .

4.3.9. *cis*-1,4-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*cis*-8). Aus 22 mg *cis*-26 wurden 155 mg (46%) *cis*-8 erhalten, Smp. 145–148° (aus C_2H_5OH /Essigester; [20]: 150°). – IR.: 3270, 3080, 1630, 1555. – MS.: 226 (M^{+} , 7), 211 (6), 167 (10), 155 (30), 154 (74), 112 (15), 108 (18), 96 (5), 95 (22), 93 (6), 79 (7), 73 (45), 72 (30), 67 (11), 60 (45), 56 (10), 55 (7), 54 (5), 43 (56), 30 (100).

4.3.10. *trans*-1,4-Bis(acetamidomethyl)cyclohexan (*trans*-8). Aus 200 mg *trans*-26 wurden 190 mg (56%) *trans*-8 erhalten, Smp. 232–234° (aus C_2H_5OH ; [20]: 230°). – IR.: 3280, 3090, 1645, 1560. – MS.: 226 (M^{+} , 2), 167 (10; $C_{10}H_{17}NO$), 155 (12; $C_9H_{17}NO$), 154 (79; $C_9H_{16}NO$), 112 (13; 85% $C_7H_{14}N$, 15% $C_6H_{10}NO$), 108 (20; C_8H_{12}), 95 (21; C_7H_{11}), 93 (7; C_7H_9), 79 (8; C_6H_7), 73 (40; C_3H_7NO), 72 (28; C_3H_6NO), 67 (10; C_5H_7), 60 (36), 56 (9), 55 (7), 43 (48), 30 (100).

¹⁰) In undeutertem Acetanhydrid in Gegenwart von D_2 erfolgt unvollständiger (<50%) D-Einbau in die exocyclischen Methylengruppen.

4.3.11. *cis*- und *trans*-1,4-Bis(acetamidomethyl)-1,4-dideuteriocyclohexan (*cis*- und *trans*-8a). Aus 200 mg *cis*/*trans*-26a wurden 236 mg (71%) *cis*/*trans*-8a erhalten, das durch fraktionierte Kristallisation aus C₂H₅OH mit zunehmendem Anteil Essigester in 3 mg des besser löslichen *cis*-8a und 88 mg *trans*-8a getrennt wurde. *cis*-8a: MS.: 228 (*M*⁺, 2), 157 (11), 156 (27), 114 (7), 109 (6), 97 (10), 73 (27), 72 (24), 69 (5), 61 (15), 60 (20), 57 (7), 56 (6), 55 (5), 43 (54), 30 (100). - D-Gehalt: 87% d₂, 12% d₁, 1% d₀.

trans-8a: MS.: 228 (*M*⁺, 4), 168 (6), 157 (12), 156 (73), 155 (9), 114 (9), 109 (11), 97 (12), 96 (5), 73 (33), 72 (28), 61 (15), 60 (18), 57 (8), 56 (6), 43 (48), 30 (100). - D-Gehalt: 87% d₂, 12% d₁, 1% d₀.

5. Acetamido-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexane. - 5.1. Acetamido-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexane. - 5.1.1. *cis*-1-Acetamido-2-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*cis*-28). Eine Lösung von 186 mg *cis*-1,2-Cyclohexandiamin-dihydrochlorid (*cis*-18·2 HCl) in 5 ml H₂O wurde mit 180 mg Natriumacetat versetzt. Unter kräftigem Rühren wurden langsam 123 mg Acetanhydrid in wenig Dioxan zugetropft und 1 Std. bei 60–70° gerührt. Danach wurde mit 420 mg Na₂CO₃ basisch gestellt, portionenweise mit 210 mg Tosylchlorid versetzt und bei 70–80° 4 Std. gerührt. Der entstandene harzige Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen: 221 mg eines Gemisches von *cis*-28, *cis*-1,2-Diacetamidocyclohexan und *cis*-1,2-Di(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan. Durch Ausschütteln des Filtrates mit CHCl₃ wurden noch 50 mg des gleichen Gemisches gewonnen, die mit dem Niederschlag vereinigt wurden. Durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 10:1) wurden 119 mg (39%) *cis*-28 erhalten, Smp. 174–176°. - IR. (CHCl₃): 3380, 3295 (NH), 1670, 1520 (Amid I und II), 1340, 1160 (Sulfonamid). - MS.: 311 (*M*⁺ + 1, 0.5), 155 (24), 138 (6), 112 (11), 96 (100), 91 (48), 70 (10), 65 (21), 56 (17), 43 (45).

Die Synthese von *trans*-28, 29 und 30 wurde analog ausgeführt.

5.1.2. *trans*-1-Acetamido-2-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*trans*-28), Smp. 182–184°. - MS.: 310 (*M*⁺, 0.5), 155 (41), 138 (7), 112 (21), 96 (100), 91 (23), 70 (10), 65 (8), 56 (9), 43 (21).

5.1.3. *cis*-1-Acetamido-3-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*cis*-29), Smp. 195–198°. - MS.: 310 (*M*⁺, 10), 267 (6), 251 (14), 225 (12), 155 (64), 138 (7), 112 (2), 96 (100), 91 (53), 70 (6), 65 (7), 60 (14), 56 (10), 43 (24).

5.1.4. *trans*-1-Acetamido-3-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*trans*-29), Smp. 187–190°. - MS.: 310 (*M*⁺, 2), 267 (2), 225 (3), 155 (15), 138 (2), 112 (2), 96 (100), 91 (27), 70 (6), 65 (6), 60 (4), 56 (10), 43 (22).

5.1.5. *cis*-1-Acetamido-4-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*cis*-30), Smp. 164–165°. - MS.: 310 (*M*⁺, 3), 251 (40), 226 (16), 212 (5), 197 (10), 172 (21), 155 (64), 138 (39), 133 (30), 96 (100), 91 (95), 80 (49), 68 (53), 65 (35), 60 (42), 58 (53), 56 (42), 43 (62).

5.1.6. *trans*-1-Acetamido-4-(*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*trans*-30), Smp. 229–231°. - MS.: 310 (*M*⁺, 0.3), 259 (3), 222 (5), 212 (2), 197 (3), 172 (5), 155 (92), 138 (29), 133 (20), 96 (100), 91 (95), 80 (20), 68 (49), 65 (42), 60 (23), 58 (33), 56 (39), 43 (83).

5.2. Acetamido-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexane. - 5.2.1. *cis*-1-Acetamido-2-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*cis*-9). Methode A [9]: Eine Lösung von 80 mg *cis*-28 in 3 ml DMF (frisch destilliert und über Molekularsiebe getrocknet) wurde mit 30 mg NaH (55–60proz. in Öl, Fluka pract.) versetzt und 1 Std. bei 25° gerührt. Danach wurden 70 mg α -Phenäthylbromid (*Fluka purum*) zugetropft und 24 Std. unter Feuchtigkeitsausschluss bei 90–95° gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit CHCl₃ extrahiert, die organische Phase getrocknet, durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 100:3) gereinigt und im Kugelrohr bei 200–220°/0.01 Torr destilliert. Ausbeute: 8 mg (7%) *cis*-9 (Öl); der Rest ist grösstenteils Ausgangsmaterial, das zu 80% zurückisoliert wurde¹¹⁾. - IR. (CHCl₃): 3380 (NH), 1665, 1520 (Amid I und II), 1600 (Aromat), 1340, 1160 (Sulfonamid). - MS.: 414 (*M*⁺, 0), 323 (30), 281 (30), 259 (52), 200 (30), 167 (4), 155 (16), 151 (7), 140 (26), 112 (38), 110 (14), 105 (100), 98 (26), 96 (45), 91 (65), 81 (15), 60 (10).

Methode B [22]: Eine Lösung von 80 mg *cis*-28 in 3 ml CHCl₃ wurde mit 0.6 ml 30proz. wässriger NaOH-Lösung, 1 Tropfen 40proz. wässriger Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung¹²⁾ und 70 mg α -Phenäthylbromid versetzt und 10 Std. bei 45° kräftig gerührt. Der entstandene Niederschlag (NaBr) wurde durch Zugabe von weiteren 0.6 ml 30proz. wässriger NaOH-Lösung wieder in Lösung gebracht

¹¹⁾ Durch längere Reaktionsdauer, höhere Temperatur, Zugabe von mehr NaH oder α -Phenäthylbromid konnte die Ausbeute nicht erhöht werden.

¹²⁾ Mit Tetrabutylammoniumjodid oder Triäthylammoniumchlorid als Phasentransfer-Katalysatoren wurden schlechtere Ausbeuten erzielt.

und das Ganze nochmals 10 Std. bei 45° gerührt. Danach wurde die CHCl_3 -Phase abgetrennt, die Wasserphase mit CHCl_3 extrahiert und die vereinigte organische Phase wie bei Methode A gereinigt: 13 mg (12%) *cis*-9¹³; 60% des Ausgangsmaterials wurden zurückisoliert.

Die Verbindungen *trans*-9, 10 und 11 wurden analog synthetisiert.

5.2.2. *trans*-1-Acetamido-2-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*trans*-9), Öl. – MS.: 414 (M^+ , 0), 323 (33), 281 (28), 259 (70), 20 (16), 167 (27), 155 (28), 151 (21), 140 (100), 112 (42), 110 (27), 105 (49), 98 (51), 96 (50), 91 (54), 81 (34), 60 (25).

5.2.3. *cis*-1-Acetamido-3-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*cis*-10), Öl. – MS.: 414 (M^+ , 0), 323 (80; $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$), 281 (100), 167 (3), 155 (10), 151 (3), 140 (45; $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$), 110 (17; $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$), 105 (12), 98 (40; $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}$), 96 (6), 91 (41), 81 (31), 60 (60).

5.2.4. *trans*-1-Acetamido-3-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*trans*-10), Öl. – MS.: 414 (M^+ , 0), 323 (10), 259 (8), 200 (20), 155 (5), 140 (100), 105 (8), 98 (13), 96 (4), 91 (20), 81 (15), 60 (35).

5.2.5. *cis*-1-Acetamido-4-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*cis*-11), Öl. – MS.: 414 (M^+ , 0), 323 (85), 281 (100), 167 (7), 155 (20), 151 (4), 140 (75), 110 (22), 105 (24), 98 (30), 96 (10), 91 (70), 81 (39), 60 (58).

5.2.6. *trans*-1-Acetamido-4-(*N*-phenäthyl-*p*-toluolsulfonamido)cyclohexan (*trans*-11), Öl. – MS.: 414 (M^+ , 0), 323 (33), 259 (8), 155 (8), 140 (100), 105 (7), 98 (10), 96 (7), 91 (21), 81 (13), 60 (20).

6. Acetamido-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexane. – 6.1. Acetamido-(phenäthylamino)cyclohexane. – 6.1.1. *cis*-1-Acetamido-2-(phenäthylamino)cyclohexan (*cis*-31). Die Abspaltung der Tosylgruppe erfolgte elektrolytisch [9]: Eine Lösung von 15 mg *cis*-9 und 3,3 g Tetramethylammoniumchlorid in 35 ml CH_3OH wurde bei einem konstant gehaltenen Zellenpotential von 2,2 Volt 35 Min. bei 20° elektrolysiert (Kathode: Hg, Anode: Graphit in 1*N* wässriger HCl-Lösung; Anfangsstromstärke: 200 mA). Danach wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt und getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels ergab 8 mg öliges Rohprodukt¹⁴, das ohne weitere Reinigung für die Benzoylierung eingesetzt wurde. – IR.: Die Banden bei 1340 und 1160 (Sulfonamid) sind nicht mehr vorhanden. – MS.: 260 (M^+ , 1), 242 (3), 169 (100), 151 (25), 140 (21), 127 (7), 110 (55), 105 (27), 98 (29), 91 (10), 81 (16), 60 (9).

Unter analogen Bedingungen wurden die anderen Isomeren hergestellt.

6.1.2. *trans*-1-Acetamido-2-(phenäthylamino)cyclohexan (*trans*-31), Öl. – MS.: 260 (M^+ , 1), 242 (8), 169 (56), 151 (64), 140 (26), 127 (5), 110 (100), 105 (32), 98 (26), 91 (25), 81 (32), 60 (10).

6.1.3. *cis*-1-Acetamido-3-(phenäthylamino)cyclohexan (*cis*-32), Öl. – MS.: 260 (M^+ , 0), 169 (100), 151 (5), 140 (16), 127 (5), 110 (22), 105 (10), 98 (15), 91 (4), 81 (17), 60 (30).

6.1.4. *trans*-1-Acetamido-3-(phenäthylamino)cyclohexan (*trans*-32), Öl. – MS.: 260 (M^+ , 2), 169 (87), 140 (100), 110 (10), 105 (15), 98 (20), 91 (12), 81 (23), 60 (28).

6.1.5. *cis*-1-Acetamido-4-(phenäthylamino)cyclohexan (*cis*-33), Öl. – MS.: 260 (M^+ , 0), 169 (100), 151 (3), 140 (28), 127 (12), 110 (27), 105 (20), 98 (15), 91 (17), 81 (29), 60 (23).

6.1.6. *trans*-1-Acetamido-4-(phenäthylamino)cyclohexan (*trans*-33), Öl. – MS.: 260 (M^+ , 0), 169 (82), 140 (100), 110 (10), 105 (18), 98 (14), 91 (7), 81 (21), 60 (34).

6.2. Acetamido-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexane. – 6.2.1. *cis*-1-Acetamido-2-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexan (*cis*-12). Eine Lösung von 5 mg rohem *cis*-31 in Pyridin wurde mit einigen Tropfen Benzoylchlorid versetzt und sofort bei 0,01 Torr zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit CHCl_3 extrahiert, durch präp. DC. (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 100:5) gereinigt und bei 220–230°/0,01 Torr im Kugelrohr destilliert: Öl. – MS.: 364 (M^+ , 3), 305 (9), 273 (40), 259 (21), 231 (3), 226 (7), 214 (10), 201 (8), 200 (6), 151 (27), 140 (11), 110 (24), 105 (100), 98 (6), 96 (12), 91 (10), 81 (10), 77 (28), 60 (4).

Durch analoge Benzoylierung wurden die anderen Isomeren erhalten.

¹³ Bei längerer Reaktionsdauer, höherer Temperatur oder Verwendung von starker konzentrierter NaOH-Lösung entsteht ein im DC. kaum trennbares Gemisch.

¹⁴ Im Gegensatz zu *cis*-9 liefert die Elektrolyse der anderen Isomeren ein einheitliches Produkt in 85–95% Rohausbeute.

6.2.2. *trans*-1-Acetamido-2-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexan (*trans*-12), Öl. – MS.: 364 (M^{+} , 2), 305 (7), 273 (41), 259 (15), 231 (2), 226 (5), 214 (9), 201 (9), 200 (5), 151 (46), 140 (11), 110 (42), 105 (100), 98 (5), 96 (5), 91 (3), 81 (10), 77 (23), 60 (3).

6.2.3. *cis*-1-Acetamido-3-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexan (*cis*-13), Öl. – MS.: 364 (M^{+} , 1), 273 (57), 259 (3), 231 (7; $C_{14}H_{19}N_2O$), 200 (2), 151 (23; $C_9H_{13}N_2$), 140 (2; $C_8H_{14}NO$), 110 (31; $C_7H_{12}N$), 105 (100), 98 (3; $C_6H_{12}N$), 96 (3; $C_6H_{10}N$), 91 (3), 81 (4), 77 (24), 60 (2).

6.2.4. *trans*-1-Acetamido-3-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexan (*trans*-13), Öl. – MS.: 364 (M^{+} , 1), 273 (15), 259 (5), 200 (7), 140 (40), 110 (4), 105 (100), 98 (6), 96 (4), 91 (5), 81 (7), 77 (30), 60 (6).

6.2.5. *cis*-1-Acetamido-4-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexan (*cis*-14), Öl. – MS.: 364 (M^{+} , 1), 273 (38), 259 (2), 231 (21), 151 (26), 140 (3), 110 (35), 105 (100), 98 (5), 96 (5), 91 (10), 81 (8), 77 (21), 60 (4).

6.2.6. *trans*-1-Acetamido-4-(*N*-phenäthylbenzamido)cyclohexan (*trans*-14), Öl. – MS.: 364 (M^{+} , 2), 273 (26), 259 (3), 151 (3), 140 (121), 110 (5), 105 (100), 96 (3), 81 (4), 77 (15), 60 (5).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Gretler, E. Askitoğlu, H. Kühne & M. Hesse, *Helv.* 61, 1730 (1978).
- [2] Übersichtsartikel: a) A. Mandelbaum, in 'Stereochemistry, Fundamentals and Methods', Vol. 1, 'Determination of Configurations by Spectrometric Methods', Herausgeber H.B. Kagan, Thieme-Verlag, Stuttgart 1977, S. 137; b) M.M. Green, in 'Topics in Stereochemistry', Vol. 9, Herausgeber N.L. Allinger & E.L. Eliel, John Wiley & Sons, New York 1976, S. 35.
- [3] J. Winkler & H.-Fr. Grützmacher, *Org. Mass Spectr.* 3, 1139 (1970).
- [4] H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chemie* 86, 256 (1974).
- [5] M. Weissdorf, J. Sharvit & A. Mandelbaum, *Org. Mass Spectr.* 13, 155 (1978).
- [6] H.-Fr. Grützmacher & G. Lange, *Chem. Ber.* 111, 1962 (1978).
- [7] H.J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 54, 653 (1971).
- [8] Z. Pelah, M.A. Kielczewski, J.M. Wilson, O. Ohashi, H. Budzikiewicz & C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2470 (1963).
- [9] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 59, 1553 (1976).
- [10] J.G. Atkinson, J.J. Csakvary, G.T. Herbert & R.S. Stuart, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 498 (1968).
- [11] M. Freifelder, D.A. Dunnigan & E.J. Baker, *J. org. Chemistry* 31, 3438 (1966).
- [12] A. Skita & R. Rössler, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 72, 265 (1939).
- [13] R. Malachowski & J. Jankiewiczówna, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 67, 1783 (1934).
- [14] H. Süess & M. Hesse, *Helv.* 62, 1065 (1979).
- [15] V.G. Iashunskii, *Ž. obšč. Chim.* 28, 1420 (1958) (englische Übersetzung).
- [16] A. Einhorn & B.S. Bull, *Liebigs Ann. Chem.* 295, 209 (1897).
- [17] F.R. Hewgill & P.R. Jefferies, *J. chem. Soc.* 1959, 805.
- [18] K. Heyns & A. Heins, *Liebigs Ann. Chem.* 634, 29 (1960).
- [19] G.E. Ficken, H. France & P.R. Linstead, *J. chem. Soc.* 1954, 3730.
- [20] R. Malachowski, J.J. Wasowska & S. Jozkiewicz, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 759 (1938).
- [21] Rhone-Poulenc, *Fr. P.* 1.408.314 (13.8.1965); *Chem. Abstr.* 65, 5637a/b (1966).
- [22] E.V. Dehmlow, *Angew. Chemie* 89, 521 (1977).