

Hermann Stetter, Dieter Theisen und Gerd Josef Steffens

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XLV¹⁾

Cyclisierungsreaktionen ausgehend von 1.3.5-Triamino-cyclohexan

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 22. August 1969)

■ Eine neue, ergiebige Methode zur Herstellung der isomeren 1.3.5-Triamino-cyclohexane, ausgehend von 1.3.5-Trinitro-benzol, wird beschrieben. Durch Kondensation von 1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan (5) und 1.3.5-Tris-benzolsulfonylamino-cyclohexan (8) mit Orthoameisensäure-triäthylester sind *N,N',N''*-Tripropionyl- (6) und *N,N',N''*-Tris-benzolsulfonyl-2.4.10-triaza-adamantan (9) zugänglich. Die analoge Reaktion von *N*-Methylbenzolsulfonamid mit Orthoameisensäureester führt dagegen zu Äthoxy-bis-[*N*-methylbenzolsulfonylamino]-methan (10).

Compounds with Urotropin Structure, XLV¹⁾

Cyclisations Starting from 1,3,5-Triaminocyclohexane

A new method for preparation in good yield of the isomeric 1,3,5-triaminocyclohexanes starting from 1,3,5-trinitrobenzene is reported. *N,N',N''*-Tripropionyl-2,4,10-triazaadamantane (6) and *N,N',N''*-tris(benzenesulfonyl)-2,4,10-triazaadamantane (9) could be obtained by condensation of 1,3,5-tris(propionylamino)cyclohexane (5) and 1,3,5-tris(benzenesulfonamido)cyclohexane (8) with triethyl orthoformate. On the other hand, condensation of *N*-methylbenzenculfonamide with triethyl orthoformate leads to ethoxy-bis(*N*-methylbenzenculfonamido)methane (10).

■ *cis*-Phoroglucit gibt sehr leicht cyclische Orthoester mit der Struktur des 2.4.10-Trioxa-adamantans²⁾. Uns interessierte, ob den Orthoestern analoge Amide mit Adamantan-Struktur ausgehend von *cis*-1.3.5-Triamino-cyclohexan (7) zugänglich sind.

Nach dem bisherigen Herstellungsverfahren ist 1.3.5-Triamino-cyclohexan ausgehend von Phloroglucin über das Trioxim durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak nur in geringer Ausbeute erhältlich, wobei ungünstigerweise im Endprodukt nur ca. 50% der *cis*-Verbindung vorhanden sind³⁾.

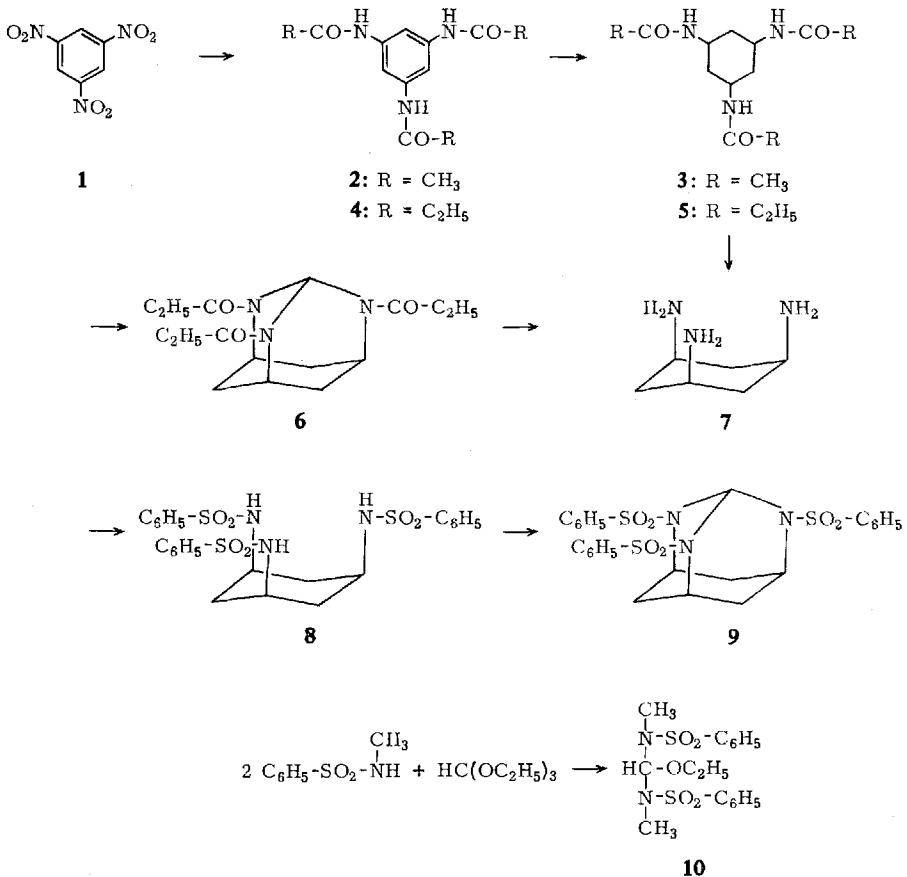
Wir haben ein einfaches und wesentlich ergiebigeres Herstellungsverfahren für *cis*-1.3.5-Triamino-cyclohexan (7) ausgearbeitet. Ausgangsmaterial ist hierbei 1.3.5-Trinitro-benzol (1). Eine direkte katalytische Hydrierung zu 7 unter den verschiedensten Bedingungen erbrachte keine befriedigenden Ergebnisse, wohl dagegen eine stufenweise Hydrierung. Im ersten Schritt wurde 1 in Essigester/Acetanhydrid mit Palladium auf Kohle als Katalysator zu 1.3.5-Tris-acetamino-benzol (2) hydriert,

¹⁾ XLIV. Mitteil.: H. Stetter und W.-D. Last, Chem. Ber. 102, 3364 (1969).

²⁾ H. Stetter und K. H. Steinacker, Chem. Ber. 86, 790 (1953); 87, 205 (1954).

³⁾ R. A. D. Wentworth und G. J. Felten, J. Amer. chem. Soc. 90, 621 (1968).

das sich im zweiten Schritt in Eisessig mit dem *Nishimura*-Kontakt zu 1.3.5-Tris-acetamino-cyclohexan (3) weiterhydrieren ließ. Man erhält 80% der *cis*- und 15–20% der *trans*-Verbindung. Infolge der ungünstigen Löslichkeiten von Ausgangs- und Endprodukt erweist sich diese Hydrierung als nicht immer optimal reproduzierbar.



Wesentlich bessere Ergebnisse wurden mit Propionsäureanhydrid an Stelle von Acetanhydrid erzielt. Das primär erhaltene 1.3.5-Tris-propionylamino-benzol (4) wurde zu 1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan (5) hydriert. Das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Verbindung war das gleiche wie bei der Acetylverbindung. Alle Versuche, analog zur Herstellung von Tris-acetamino-methan⁴⁾ durch Umsetzung von Orthoameisensäureester mit *cis*-1.3.5-Tris-acetamino-cyclohexan (3) oder *cis*-1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan (5) zu den acylierten 2.4.10-Triaza-adamantanen zu gelangen, führten nicht zum Erfolg. Erst bei Verwendung von *trans*-1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan (5) gelang die Reaktion im Bombenrohr bei 265°. Den Beweis für diesen überraschenden Reaktionsverlauf lieferte neben den analytischen Daten die saure

⁴⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und H. J. Treiber, Chem. Ber. 96, 1505 (1963).

Verseifung des *N.N'.N''*-Tris-propionyl-2.4.10-triaza-adamantans (**6**), die reines *cis*-1.3.5-Triamino-cyclohexan (**7**) lieferte, das ebenfalls aus den *cis*-Formen von **3** und **5** erhalten wurde. Wir führen diesen überraschenden Befund darauf zurück, daß die *cis*-Verbindungen so hohe Schmelzpunkte und so geringe Löslichkeiten haben, daß im Reaktionsgemisch keine homogene Lösung möglich ist. Die für den Ringschluß notwendige Isomerisierung der *trans*-Verbindung kann unter den Reaktionsbedingungen erwartet werden.

Die aus den isomeren 1.3.5-Triamino-cyclohexanen erhaltenen *cis*- und *trans*-1.3.5-Tris-benzolsulfonylamino-cyclohexane (**8**) wurden ebenfalls mit Orthoameisensäureester im Rohr bei 265° zur Reaktion gebracht. Hier ergab die *cis*-Verbindung in 83proz. Ausbeute *N.N'.N''*-Tris-benzolsulfonyl-2.4.10-triaza-adamantan (**9**), während die gleiche Verbindung aus der *trans*-Form nur zu 12% entsteht. Auch hier war also unter den Reaktionsbedingungen teilweise Isomerisierung der *trans*-Form erfolgt.

Der Ringschluß zu **9** ist bemerkenswert, da bisher offenkettige Tris-[(alkyl- oder aryl)-sulfonylamino]-methane noch nicht beschrieben wurden. Dies veranlaßte uns, die Reaktion von Sulfonamiden mit Orthoameisensäureester näher zu untersuchen. Während bei der Reaktion von Benzolsulfonamid mit Orthoameisensäureester je nach den Reaktionsbedingungen *N*-Benzolsulfonyl-formimidsäure-äthylester oder *N.N'*-Bis-benzolsulfonyl-formamidin erhalten werden kann⁵⁾, entstand aus *N*-Methylbenzolsulfonamid mit Orthoameisensäureester Äthoxy-bis-[*N*-methylbenzolsulfonylamino]-methan (**10**). Trotz zahlreicher Versuche gelang es nicht, den letzten Äthoxy-Rest gegen den Sulfonamid-Rest auszutauschen.

Beschreibung der Versuche

1.3.5-Tris-acetamino-benzol (**2**): 21.3 g (0.1 Mol) *1.3.5-Trinitro-benzol* (**1**) werden in 200 ccm Essigsäure-äthylester und 60 ccm *Acetanhydrid* über 3 g Pd auf Kohle (5%) bei Raumtemperatur und unter Normaldruck hydriert. Die Lösung erwärmt sich auf 50° und verfärbt sich nach Dunkelgrün. Nach 4–5 Stdn. ist die Wasserstoffaufnahme beendet. Das entstandene **2** fällt während der Reaktion aus. Produkt und Katalysator werden abfiltriert. Aus 30proz. Äthanol erhält man 17.5 g (70%) farblose Kristalle. Schmp. 308–310°.

$C_{12}H_{15}N_3O_3$ (249.1) Ber. C 57.80 H 6.04 N 16.86 Gef. C 57.68 H 6.03 N 16.94

1.3.5-Tris-acetamino-cyclohexan (**3**): 12.5 g (50 mMol) **2** werden in 300 ccm Essigsäure heiß gelöst und über 1 g *Nishimura*-Kontakt⁶⁾ bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 5 Stdn. ist die Hydrierung beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das *1.3.5-Tris-acetamino-cyclohexan* (**3**) fällt nahezu quantitativ an. Beim Versetzen mit 100 ccm Äthanol bleibt der größte Teil ungelöst zurück. Der Rückstand wird abfiltriert und aus 90proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. >360°. Ausb. 10.3 g (82%) *cis*-**2**. Beim Einengen der alkoholischen Mutterlauge auf 20 ccm und Versetzen mit Äther fällt das *trans*-*Tris-acetamino-cyclohexan* als feinkristallines Produkt in Ausbeuten von 15–20% an. Schmp. 323–326°.

$C_{12}H_{21}N_3O_3$ (255.2) Ber. C 56.50 H 8.23 N 16.46

cis: Gef. C 56.59 H 8.38 N 16.52

trans: Gef. C 56.52 H 8.16 N 16.51

⁵⁾ C. Runti, L. Sindellari und F. Ulian, Ann. Chimie (Rom) **50**, 847–57 (1960).

⁶⁾ S. Nishimura, T. Onoda und A. Nakamura, Bull. chem. Soc. Japan **33**, 1356 (1960); **34**, 1544 (1961).

1.3.5-Tris-propionylamino-benzol (4): 21.3 g (0.1 Mol) **1** werden in 200 ccm Essigsäure-äthylester und 80 ccm *Propionsäureanhydrid* über 3 g Pd auf Kohle (5%) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach 5 Stdn. ist die berechnete Menge *Wasserstoff* aufgenommen. Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Zurück bleibt ein rotbraunes Öl, aus dem schon teilweise das erwartete Produkt auskristallisiert. Nach Behandeln mit 50 ccm Toluol und 50 ccm Propionsäure fällt **4** feinkristallin an. Ausb. 23 g (79%). Schmp. 251–252° (aus Isopropylalkohol).

$C_{15}H_{21}N_3O_3$ (291.4) Ber. C 61.84 H 7.27 N 14.42 Gef. C 62.03 H 7.19 N 14.44

1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan (5): 14.5 g (50 mMol) **4** werden in 350 ccm Propionsäure über 1 g *Nishimura-Kontakt*⁶⁾ bei Normaldruck hydriert. Da **4** in Propionsäure nur mäßig löslich ist, hydriert man bei etwa 50°, um genügend schnelle Hydrierung zu gewährleisten. Das in Propionsäure schwerlösliche Produkt fällt während der Hydrierung aus. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird die Lösung mit 100 ccm 50proz. Äthanol versetzt, wobei das ausgefallene **5** in Lösung geht. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels wird das feinkristalline Reaktionsprodukt mit 100 ccm Äthanol kurz aufgekocht. Der Rückstand wird abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Das *cis-1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan* fällt in Ausbeuten von 75–80% an. Schmp. > 360°.

Nach Einengen der alkoholischen Mutterlauge auf etwa 20 ccm und unter Zusatz von Äther erhält man noch 20–25% *trans-1.3.5-Tris-propionylamino-cyclohexan*. Schmp. 262–263°.

$C_{15}H_{27}N_3O_3$ (297.4) Ber. C 60.58 H 9.15 N 14.13

cis: Gef. C 60.35 H 9.02 N 14.12

trans: Gef. C 60.42 H 9.25 N 14.21

N.N'.N''-Tripropionyl-2.4.10-triaza-adamantan (6): 3.0 g (10 mMol) des *trans-Tris-propionylamino-cyclohexans* **5** werden nach intensiver Durchmischung mit 12 ccm *Orthoameisensäure-triäthylester* und unter Zusatz von Spuren *konz. Schwefelsäure* im Bombenrohr bei 265–270° umgesetzt. Nach 15 Stdn. Reaktionszeit hat sich die Lösung nach Dunkelbraun verfärbt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein braunes Öl, aus dem mit 90proz. Äthanol nach längerem Stehenlassen ein braunes Festprodukt auskristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 0.8 g (26%) **6**, Schmp. 185–186°.

$C_{16}H_{25}N_3O_3$ (307.4) Ber. C 62.55 H 8.22 N 13.68 Gef. C 62.69 H 8.32 N 13.61

cis-1.3.5-Triamino-cyclohexan-trihydrochlorid (entspr. **7**): 1.2 g (3.9 mMol) **6** werden in 25 ccm konstant siedender *Salzsäure* bis zur klaren Lösung unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet, wobei nach dem Abkühlen Kristalle ausfallen, die von der salzsauren Lösung scharf abfiltriert werden. Man löst das Trihydrochlorid in wenig Wasser. Nach Zusatz von 100 ccm Äthanol fällt das *cis-Trihydrochlorid* (entspr. **7**) aus. Ausb. 0.7 g (78%). Schmp. > 360°.

$C_6H_{18}N_3Cl_3$ (238.6) Ber. C 30.20 H 7.61 N 17.61 Gef. C 30.25 H 7.66 N 17.70

Durch IR-Vergleich erwies sich das Trihydrochlorid aus der Rückspaltung von **6** als identisch mit den beiden Trihydrochloriden, die durch saure Verseifung der beiden *cis*-Tris-acetamino- und -Tris-propionylamino-cyclohexane (**3** und **5**) erhalten wurden.

Trihydrochloride des cis- und trans-1.3.5-Triamino-cyclohexans (**7**) aus **5**: Je 5.0 g (16.6 mMol) der beiden Isomeren von **5** werden in 25 ccm konstant siedender *Salzsäure* bis zur klaren Lösung unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion fallen die beiden Hydrochloride in der Kälte aus. Das *cis-Trihydrochlorid* wird in wenig Wasser gelöst und in der Hitze langsam mit Äthanol ausgefällt. Das *trans-Trihydrochlorid* kann aus 90proz. Isopropylalkohol

umkristallisiert werden. Es kristallisiert mit einem Mol. Kristallwasscr. Die Ausbeuten liegen bei beiden Hydrochloriden über 90%.

$C_6H_{18}N_3Cl_3$ (238.6)	Ber. C 30.20 H 7.61 N 17.61
	<i>cis</i> : Gef. C 30.13 H 7.70 N 17.52
$C_6H_{18}N_3Cl_3 \cdot H_2O$ (256.6)	Ber. C 28.09 H 7.86 N 16.34
	<i>trans</i> : Gef. C 28.14 H 7.98 N 16.45

Die IR-Aufnahmen der beiden Trihydrochloride stimmten mit den von *Wentworth* und *Felten*³⁾ angegebenen völlig überein.

cis- und *trans*-1.3.5-Tris-benzolsulfonylamino-cyclohexan (8): Je 20 mMol *cis*- und *trans*-1.3.5-Triamino-cyclohexan-trihydrochlorid werden in 40 ccm Wasser mit je 10 ccm 5*n* NaOH versetzt. Nach Zutropfen von je 12.8 ccm (0.1 Mol) *Benzolsulfochlorid* wird unter Rühren aufgekocht, bis der Geruch des Sulfochlorids verschwunden ist. Danach wird bis zur klaren Lösung Natronlauge zugesetzt. Nach dem Abkühlen wird unter Rühren stark angesäuert. Die ausgefallenen Sulfonamide werden aus der mit Wasser verdünnten Lösung abfiltriert. Schmp. der *cis*-Form 251–252° (aus Äthanol). Schmp. der *trans*-Form 179–181° (aus 50proz. Isopropylalkohol). Ausb. 9.4 g (85%).

$C_{24}H_{27}N_3O_6S_3$ (549.7)	Ber. C 52.45 H 4.95 N 7.64
	<i>cis</i> : Gef. C 52.33 H 4.96 N 7.59
	<i>trans</i> : Gef. C 52.56 H 5.04 N 7.70

N,N',N''-Tris-benzolsulfonyl-2.4.10-triaza-adamantan (9): 2.2 g (4 mMol) der *cis*-Verbindung 8 werden mit 12 ccm (70 mMol) *Orthoameisensäure-triäthylester* 15 Stdn. im Druckrohr bei 265–270° umgesetzt. Nach dem Abkühlen fällt der größte Teil des Reaktionsproduktes in bräunlich gefärbten Nadeln aus. Das Produkt wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei ein weiterer Teil erhalten wird. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 1.9 g (83%) 9 vom Schmp. 165–166°.

$C_{25}H_{25}N_3O_6S_3$ (559.7)	Ber. C 53.65 H 4.50 N 7.51	Gef. C 53.56 H 4.56 N 7.55
---------------------------------	----------------------------	----------------------------

Die Umsetzung des *trans*-Isomeren von 8 lieferte unter gleichen Bedingungen nur 12% 9.

cis- und *trans*-1.3.5-Triamino-cyclohexan (7): Je 0.1 Mol *cis*- und *trans*-Trihydrochlorid (entspr. 7) werden mit 50 ccm 30proz. *Natronlauge* versetzt. Die alkalische Lösung der Amine wird 24 Stdn. mit Methylchlorid perforiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert die *cis*-Form sofort aus. Zur Reinigung kann das freie Amin bei 102–104°/2 Torr destilliert werden. Es schmilzt bei 48–51° und ist sehr hygroskopisch. Die *trans*-Verbindung destilliert bei 106–109°/2 Torr und kristallisiert erst nach längeren Stehenlassen. Schmp. 28–30°.

$C_6H_{15}N_3$ (129.2)	Ber. C 55.77 H 11.71 N 32.53
	<i>cis</i> : Gef. C 55.74 H 11.82 N 32.61
	<i>trans</i> : Gef. C 55.85 H 11.81 N 32.64

Äthoxy-bis-*[N*-methyl-benzolsulfonylamino]-methan (10): 43 g (0.25 Mol) *N*-Methyl-benzolsulfonamid⁷⁾ und 82.5 ccm (0.5 Mol) *Orthoameisensäure-triäthylester* werden unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 10 Tropfen konz. Schwefelsäure wird noch 1 Stde. weiter erhitzt. In das abgekühlte Reaktionsgemisch werden zu gleichen Teilen einige Spatelspitzen Kaliumcarbonat und Natriumsulfat eingerührt. Der überschüssige Orthoester und das nicht umgesetzte *N*-Methyl-benzolsulfonamid werden i. Vak. abdestilliert. Der zähe Rückstand kristallisiert beim Anreiben. Aus Cyclohexan/Benzol (15:1) kristallisiert 10 langsam in farblosen, schimmernden Plättchen. Schmp. 148–149°. Ausb. 26.5–30 g (55–60%).

$C_{17}H_{22}N_2O_5S_2$ (398.2)	Ber. C 51.30 H 5.50 N 7.10	Gef. C 51.50 H 5.70 N 7.34
---------------------------------	----------------------------	----------------------------

⁷⁾ *P. van Romburgh*, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 3, 8 (1884).