

Hermann Stetter und Jochen Schoeps

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XLVI<sup>1)</sup>

## Synthese des 6-Thia-1.3-diaza-adamantan-Ringsystems

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 28. August 1969)

■  
Ausgehend von Benzolsulfonsäure-diallylamid (**1**) wird das bisher noch unbekannte 6-Thia-1.3-diaza-adamantan-Ringsystem synthetisiert, wobei im ersten Schritt die Schwefeldichlorid-Addition an **1** zu 4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-chlormethyl-thiomorpholin (**2**) erfolgt. **2** wurde mit Alkali in 4-Benzolsulfonyl-2.6-dimethylen-thiomorpholin (**6**) und durch anschließende Oxydation in das Sulfon **7** übergeführt. Benzylamin-Addition an **7** und anschließende Abspaltung des Benzyl- und Benzolsulfonyl-Restes führte zum 9-Thia-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9.9-dioxid (**11**), das mit Formaldehyd das 6-Thia-1.3-diaza-adamantan-6.6-dioxid (**12**) lieferte.

### Compounds with Urotropin Structure, XLVI<sup>1)</sup>

#### Synthesis of the 6-Thia-1,3-diazaadamantane Ring System

A synthesis of the hitherto unknown 6-thia-1,3-diazaadamantane ring system starting from *N*-benzenesulfonyl-diallylamine (**1**), is described. The first stage of the synthesis is the sulfur-dichloride addition to **1**, resulting in *N*-benzenesulfonyl-2,6-bis(chloromethyl)thiomorpholine (**2**). **2** was converted with alkali into *N*-benzenesulfonyl-2,6-dimethylenethiomorpholine (**6**) and subsequently oxidized to the sulfone **7**. Addition of benzylamine followed by removal of the benzyl and the benzenesulfonyl groups yielded 9-thia-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane 9,9-dioxide (**11**), which reacted with formaldehyde to produce 6-thia-1,3-diazaadamantane 6,6-dioxide (**12**).

■  
In einer früheren Veröffentlichung<sup>2)</sup> haben wir die Synthese des 6-Oxa-1.3-diaza-adamantans, ausgehend von Diallylamin, beschrieben. Der erste Schritt dieser Synthese besteht in der Umsetzung von Quecksilber(II)-acetat mit Benzolsulfonsäure-diallylamid (**1**), wobei unter Ringschluß das Morpholin-Ringsystem gebildet wird.

In einer analogen Reaktionsfolge versuchten wir nun, das Ringsystem des 6-Thia-1.3-diaza-adamantans zu gewinnen. Dabei sollte der primäre Ringschluß zum Thiomorpholin-Ringsystem durch Schwefeldichlorid-Addition an **1** erfolgen. Analoge Ringschlußreaktionen waren schon früher beschrieben worden<sup>3)</sup>.

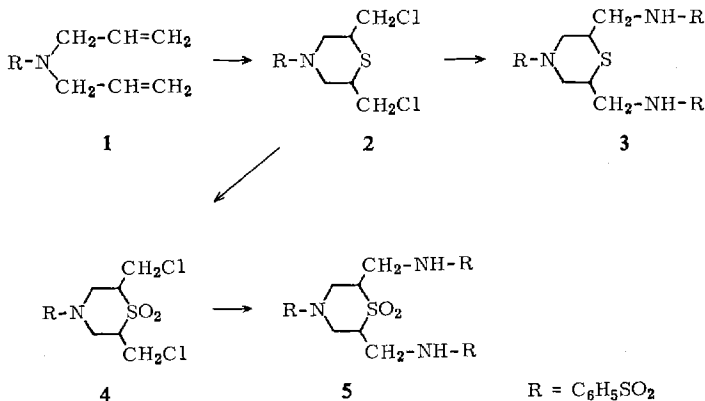
<sup>1)</sup> XLV. Mitteil.: H. Stetter, D. Theisen und G. J. Steffens, Chem. Ber. 103, 200 (1970), vorstehend.

<sup>2)</sup> H. Stetter und H. J. Meissner, Chem. Ber. 96, 2827 (1963).

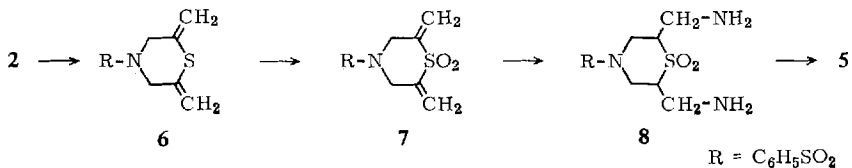
<sup>3)</sup> F. Lautenschlaeger, J. org. Chemistry 33, 2620 (1968).

Die Schwefeldichlorid-Addition an **1** ergab bei  $-50^\circ$  in Methylenchlorid 4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-chlormethyl-thiomorpholin (**2**) in 57proz. Ausbeute. Während bei der entsprechenden Morpholin-Verbindung mit Ammoniak ohne Schwierigkeiten der Ringschluß zum 9-Oxa-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-Ringsystem möglich war<sup>2)</sup>, wurde unter vergleichbaren Bedingungen aus **2** immer nur 4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-aminomethyl-thiomorpholin erhalten, das als Benzolsulfonyl-Derivat **3** charakterisiert wurde.

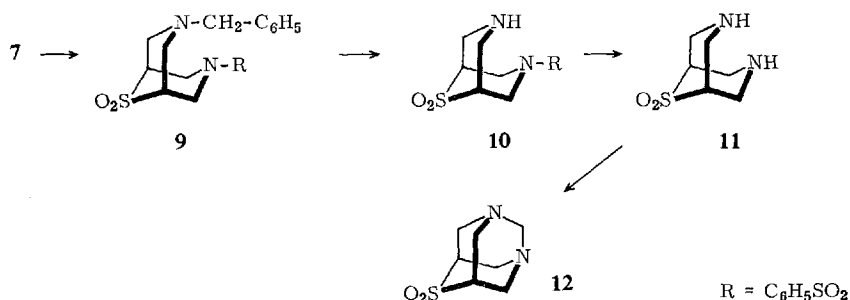
Auch die Oxydation von **2** zum Dioxid **4** und anschließende Umsetzung mit Ammoniak ergab keinen Ringschluß, sondern lieferte 4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-aminomethyl-thiomorpholin-1.1-dioxid, das als Benzolsulfonyl-Derivat **5** charakterisiert wurde.



Behandelte man **2** mit wäßrigem Alkali, so erhielt man in glatter Reaktion 4-Benzolsulfonyl-2.6-dimethylen-thiomorpholin (**6**), das sich mit Wasserstoffperoxid zum Sulfon **7** oxydieren ließ. Der Versuch, durch Ammoniak-Addition eine Cyclisierung zu erreichen, blieb ohne Erfolg. Es wurde nur das Diamin **8** isoliert, das zum Benzolsulfonyl-Derivat **5** umgesetzt wurde, identisch mit der auf anderem Wege erhaltenen Verbindung.



Erfolgreich war dagegen die Addition von Benzylamin an **7**, die in sehr glatter Reaktion zum 7-Benzolsulfonyl-3-benzyl-9-thia-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9.9-dioxid (**9**) führte. Durch hydrierende Abspaltung des Benzylrestes war **10** zugänglich. Die schwierigere Abspaltung des Sulfonsäurerestes gelang mit Natrium in flüssigem Ammoniak. Das dabei erhaltene bicyclische Diamin **11** wurde durch Kondensation mit Formaldehyd in 6-Thia-1.3-diaza-adamantan-6.6-dioxid (**12**) übergeführt, eine farblose, sublimierbare Substanz, die sich bei längerem Erhitzen oberhalb ihres Schmelzpunktes zersetzt.



Wir danken dem *Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie*, für die zur Verfügung gestellten Sachmittel.

### Beschreibung der Versuche

*Benzolsulfonsäure-diallylamid* (1): Zu einer Lösung von 25 g *NaOH* in 230 ccm Wasser gibt man 48.5 g *Diallylamin* in 250 ccm Äther und läßt unter Rühren 88.3 g *Benzolsulfochlorid* zutropfen. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich unter Ätherückfluß. Nach 1 Stde. wird die Ätherphase abgetrennt, über *CaCl*<sub>2</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der ölige Rückstand wird i. Vak. destilliert. Ausb. 103 g (87%), Sdp.<sub>0.5</sub> 135–136°.

*4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-chlormethyl-thiomorpholin* (2): Die Lösung von 71.1 g **1** in 600 ccm absol. *CH*<sub>2</sub>*Cl*<sub>2</sub> wird auf –50° abgekühlt und unter heftigem Rühren tropfenweise mit 34 g *S**Cl*<sub>2</sub> in 200 ccm absol. *CH*<sub>2</sub>*Cl*<sub>2</sub> versetzt. Hierbei darf die Reaktionstemp. –45° nicht übersteigen. Danach läßt man langsam auf Raumtemp. kommen und zieht das Lösungsmittel ab. Umkristallisation des festen Rückstandes aus Äthanol ergibt 58 g (57%) farblose Nadeln mit Schmp. 141–142°.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (340.3) Ber. C 42.35 H 4.44 Cl 20.84 N 4.14 S 18.89  
Gef. C 42.48 H 4.38 Cl 20.79 N 4.02 S 19.01

*4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-[benzolsulfonylaminomethyl]-thiomorpholin* (3): 17 g **2** werden in 300 ccm Äthanol, das 2 Stdn. bei 0° mit *NH*<sub>3</sub> gesättigt wurde, in einem 500-ccm-Schüttelautoklaven 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Anschließend engt man i. Vak. zur Trockene ein, löst den Rückstand in 200 ccm *Pyridin*, gibt unter Eiskühlung 11.7 g *Benzolsulfochlorid* zu und erwärmt 1 Stde. auf 60°. Danach wird das *Pyridin* abdestilliert, der Rückstand in *CHCl*<sub>3</sub> gelöst und die Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über geglühtem *Na*<sub>2</sub>*SO*<sub>4</sub> wird sie in der Siedehitze bis zur beginnenden Trübung mit absol. Äthanol versetzt. Nach dem Erkalten filtriert man den Niederschlag ab und erhält nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol ein farbloses Produkt vom Schmp. 235 bis 237°.

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub> (581.7) Ber. C 49.56 H 4.68 N 7.23 S 22.05  
Gef. C 50.15 H 4.69 N 6.85 S 22.45

*4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-chlormethyl-thiomorpholin-1.1-dioxid* (4): 68.0 g **2** werden bei 90° in 800 ccm Eisessig gelöst und unter Rühren mit 70 g 30proz. *Wasserstoffperoxid* versetzt. Nach weiterem 5stdg. Rühren bei 90° läßt man langsam abkühlen, wobei sich das Produkt in langen Nadeln abscheidet, die nach völligem Erkalten abgesaugt werden; aus Äthanol Schmp. 202–203°, Ausb. 61.2 g (82%).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (372.3) Ber. C 38.71 H 4.06 Cl 19.05 N 3.76 S 17.27  
Gef. C 38.70 H 4.14 Cl 19.08 N 3.74 S 17.08

*4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-[benzolsulfonylaminomethyl]-thiomorpholin-1.1-dioxid (5)*: 18.6 g **4** werden in 300 ccm Äthanol, das 2 Stdn. bei 0° mit  $NH_3$  gesättigt wurde, in einem 500-ccm-Schüttelautoklaven 10 Stdn. auf 100° erhitzt. Anschließend wird i. Vak. zur Trockene eingengt und die Lösung des Rückstands in 250 ccm *Pyridin* unter Eiskühlung mit 20 g *Benzolsulfochlorid* versetzt. Nach 1 stdg. Erwärmen auf 60° scheidet sich ein gelb-brauner Niederschlag ab, der abgesaugt, pyridinfrei gewaschen und an der Luft getrocknet wird. Aus Dimethylformamid kommen blaßgrüne Nadeln. Ausb. 12.2 g (55%), Zers.-P. 320–325°.

$C_{24}H_{27}N_3O_8S_4$  (613.7) Ber. C 46.96 H 4.33 N 6.85 S 20.90

Gef. C 47.16 H 4.23 N 6.81 S 20.94

*4-Benzolsulfonyl-2.6-dimethylen-thiomorpholin (6)*: In 350 ccm Äthylenglykoldimethyläther löst man 58.9 g **2**, gibt in der Siedehitze 29 g *NaOH* in 250 ccm Wasser zu und kocht 15 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten versetzt man mit 200 ccm Äther, trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit 100 ccm Wasser und trocknet sie über  $CaCl_2$ . Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende bräunliche Öl wird nach einiger Zeit fest. Aus Aceton erhält man ein farbloses, kristallines Produkt. Ausb. 30.8 g (64%), Schmp. 84–85°.

$C_{12}H_{13}NO_2S_2$  (267.4) Ber. C 53.91 H 4.90 N 5.24 S 23.98

Gef. C 53.74 H 4.75 N 5.20 S 24.09

Mol.-Gew. 268 (osmometr. in Aceton)

*4-Benzolsulfonyl-2.6-dimethylen-thiomorpholin-1.1-dioxid (7)*: 35 g **6** werden bei 50° in 250 ccm Eisessig gelöst und unter Rühren mit 30 g 30proz. *Wasserstoffperoxid* versetzt. Man läßt weitere 10 Stdn. bei 50° stehen und gibt nach dem Erkalten 250 ccm konz. *NaCl*-Lösung zu. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Aus Äthanol kommen 34 g (88%) farblose feine Nadeln mit Schmp. 122–124°.

$C_{12}H_{13}NO_4S_2$  (299.4) Ber. C 48.14 H 4.38 N 4.68 Gef. C 48.11 H 4.36 N 4.91

*4-Benzolsulfonyl-2.6-bis-aminomethyl-thiomorpholin-1.1-dioxid (8)*: In 350 ccm Äthanol löst man in der Siedehitze 15.0 g **7** und leitet unter Rückfluß und starkem Rühren langsam *Ammoniak* ein. Nach 5 stdg. Einleiten läßt man abkühlen und zieht das Lösungsmittel ab. Der feste Rückstand liefert aus Äthanol mit etwas Aceton (ca. 50 : 1) 10.4 g (70%) kristallines, blaßgelbes Produkt mit Schmp. 184–185°.

$C_{12}H_{19}N_3O_4S_2$  (333.4) Ber. C 43.23 H 5.74 N 12.61 Gef. C 43.50 H 5.33 N 12.34

Da **8** nicht völlig analysenrein zu gewinnen war, wurde als Derivat das Benzolsulfonamid **5** hergestellt.

*Benzolsulfonyl-Derivat 5 aus 8*: 3.4 g **8** in 50 ccm *Pyridin* werden unter Eiskühlung mit 3.6 g *Benzolsulfochlorid* versetzt und 1 Stde. auf 60° erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird gewaschen, getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Das Produkt mit Zers.-P. 320–325° ist nach der Analyse identisch mit dem oben gewonnenen **5**.

*7-Benzolsulfonyl-3-benzyl-9-thia-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9.9-dioxid (9)*: 9.0 g **7** löst man in 200 ccm siedendem Äthanol und gibt unter Rühren eine Lösung von 3.6 g *Benzylamin* in 100 ccm Äthanol zu. Es wird weitere 5 Stdn. unter Rückfluß gerührt; der nach dem Erkalten ausgefallene Niederschlag liefert aus Benzol/Äthanol (2 : 1) eine farblose, kristalline Substanz. Ausb. 11.1 g (89%), Schmp. 228–230°.

$C_{19}H_{22}N_2O_4S_2$  (406.5) Ber. C 56.13 H 5.45 N 6.89 Gef. C 56.04 H 5.33 N 6.93

*7-Benzolsulfonyl-9-thia-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9.9-dioxid (10)*: 10 g **9** in 100 ccm Eisessig werden in Gegenwart von 1 g Palladium auf Aktivkohle (10proz.) bei Raumtempe-

ratur und Normaldruck hydriert. Nach 2 bis 3 Stdn. ist die ber. Wasserstoffmenge aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und die Eisessiglösung unter Eiskühlung mit festem NaOH alkalisch gemacht. Der dabei ausfallende voluminöse Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; opalisierende Plättchen, Schmp. 180—182°, Ausb. 7 g (89%).

$C_{12}H_{16}N_2O_4S_2$  (316.3) Ber. C 45.53 H 5.10 N 8.86 Gef. C 45.28 H 5.27 N 9.01

*9-Thia-3.7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9.9-dioxid (11)*: Zu einer Suspension von 15 g **10** in 800 ccm flüssigem Ammoniak gibt man unter starkem Rühren bei ca.  $-40^\circ$  in kleinen Portionen 5 g Natrium. Gegen Ende der Zugabe bleibt die Reaktionslösung tiefblau und wird jetzt mit 15 g  $NH_4Cl$  versetzt, wobei die blaue Farbe verschwindet. Das Ammoniak läßt man verdunsten und extrahiert den festen Rückstand mit absol.  $CHCl_3$ . Nach Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein hochviskoses, bräunliches Öl zurück. Ausb. 4.5 g Rohprodukt (ca. 55%). Die Substanz ist destillativ nicht zu reinigen, da starke Zersetzung eintritt. Ein geringer Teil geht bei  $Sdp_{0.4}$  158—160° über.

*6-Thia-1.3-diaza-adamantan-6.6-dioxid (12)*: 2.0 g rohes **11** werden, in 50 ccm Äthanol gelöst, mit 0.5 ccm sehr verd. Salzsäure und 1 g Paraformaldehyd 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der feste Rückstand bei 150°/9 Torr sublimiert. Ausb. 1.2 g (56%), Schmp. 170—175° (im zugeschmolzenen Röhrchen).

$C_7H_{12}N_2O_2S$  (188.2) Ber. C 44.66 H 6.42 N 14.88 Gef. C 44.59 H 6.32 N 14.79

[329/69]