

Hermann Stetter und Gerd Josef Steffens

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, L¹⁾

Cyclisierungsreaktionen ausgehend von *cis*-3.5-Diamino-cyclohexanol

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 2. Februar 1972)

■
Ausgehend vom 3.5-Dinitro-phenol (**1**) wird eine neue, ergiebige Methode zur Herstellung des *cis*-3.5-Diamino-cyclohexanols, gewonnen als Diacetylderivat (**5**), beschrieben. Durch Kondensation von **5** und von *cis*-3.5-Bis-benzolsulfonylamino-cyclohexanol (**8**) mit Orthoameisensäure-triäthylester sind *N,N'*-Diacetyl-(**4**) und *N,N'*-Bis-benzolsulfonyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan (**6**) zugänglich. Gleichzeitig wurde durch intramolekulare Umacetalisierung das 3-Methyl-4-acetyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan (**3**) erhalten.

Compounds with Urotropin Structure, L¹⁾

Cyclization Reactions Starting with *cis*-3.5-Diaminocyclohexanol

cis-3.5-Diaminocyclohexanol, isolated as the diacetyl derivative (**5**), is prepared in good yields by a new method starting from 3.5-dinitrophenol (**1**). Condensation of **5** and *cis*-3.5-bis(phenylsulfonylamino)cyclohexanol (**8**) with triethyl orthoformate leads to the formation of *N,N'*-diacetyl-(**4**) and *N,N'*-bis(phenylsulfonyl)-2-oxa-4.10-diazaadamantane (**6**), respectively. 4-Acetyl-3-methyl-2-oxa-4.10-diazaadamantane (**3**) is formed simultaneously by intramolecular transacetalization.

■
Die Derivate des *cis*-1.3.5-Triamino-cyclohexans ergeben durch Kondensation mit Orthoameisensäure-triäthylester leicht Orthoamide mit der Struktur des 2.4.10-Triaza-adamantans²⁾. Von Interesse war es, ob den Orthoamiden analoge Esteraminale mit Adamantan-Struktur ausgehend von *cis*-3.5-Diamino-cyclohexanol (**7**) zugänglich sind. Als Ausgangssubstanz für eine Synthese von **7** bot sich auch hierbei das 1.3.5-Trinitro-benzol³⁾ an.

1.3.5-Trinitro-benzol reagiert mit Natriummethylat in absolutem Methanol glatt zum Dinitroanisol⁴⁾. Anschließende Ätherspaltung mit 48proz. Bromwasserstoffsäure lieferte in guten Ausbeuten das 3.5-Dinitro-phenol (**1**)⁵⁾. Durch katalytische Hydrierung über Palladium/Kohle konnte **1** nahezu quantitativ zum 3.5-Diamino-

¹⁾ IL. Mitteil.: H. Stetter und V. Tillmanns, Chem. Ber. 105, 735 (1972).

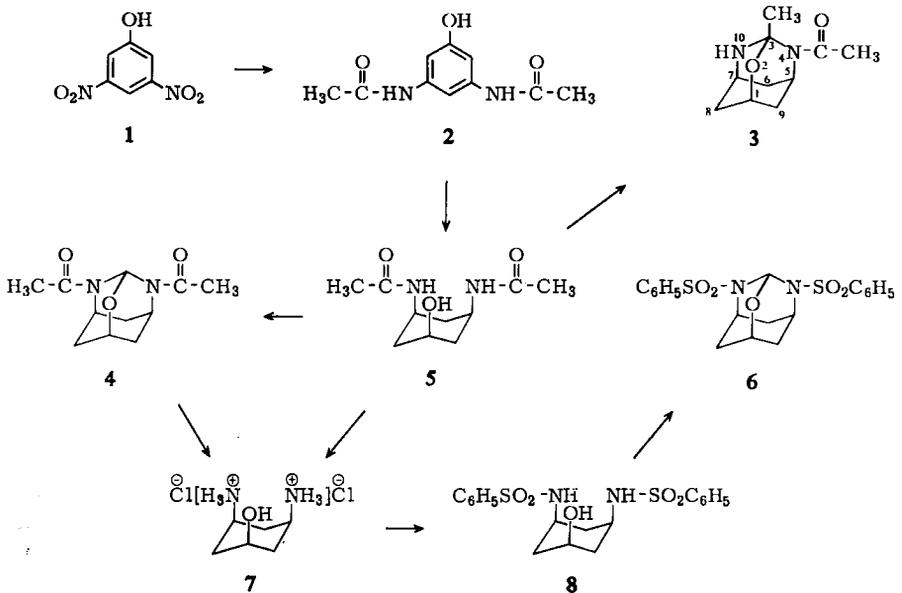
²⁾ H. Stetter, D. Theisen und G. J. Steffens, Chem. Ber. 103, 200 (1970).

³⁾ J. B. Conant und J. J. Toohey, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 543.

⁴⁾ C. S. Marvel und D. E. Bateman, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 219.

⁵⁾ A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 341 (1907).

phenol⁶⁾ reduziert werden. Da das freie Amin an feuchter Luft sehr oxydationsempfindlich ist, empfiehlt sich, es sogleich nach der Hydrierung unter Zutropfen molarer Mengen Acetanhydrid in das wesentlich stabilere 3.5-Bis-acetamino-phenol (2) zu überführen. Die Kernhydrierung von 2 mit dem Nishimura-Kontakt⁷⁾ in 90proz. Essigsäure führte quantitativ zum Isomerengemisch der 3.5-Bis-acetamino-cyclohexanole. Durch fraktionierte Kristallisation wurden 40–45% des reinen *cis*-Isomeren (5) und 25% eines *trans*-Isomeren erhalten.



In Anlehnung an die Synthese von gemischten Orthoestern⁸⁾ wurde 5 mit überschüssigem Orthoameisensäure-triäthylester bei 100° unter Säurekatalyse zur Reaktion gebracht. Neben dem zu erwartenden *N,N'*-Diacetyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan (4) lieferte diese Reaktion ein zweites Festprodukt, dem die Struktur des 3-Methyl-4-acetyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantans (3) zugeordnet wurde. Beide lassen sich durch fraktionierte Sublimation trennen. Den Beweis für diesen überraschenden Reaktionsverlauf lieferte neben den analytischen Daten die saure Verseifung der Reaktionsprodukte 3 und 4, die beide reines *cis*-3.5-Diamino-cyclohexanol-dihydrochlorid (7) lieferten, das ebenfalls aus *cis*-5 erhalten wurde.

Wir führen diesen überraschenden Befund darauf zurück, daß im Reaktionsgemisch mit Hilfe des Orthoameisensäure-triäthylesters in geringen Mengen eine Acetalisierung der Carbonylgruppe des Carbonamids vorliegt, aus der heraus durch intramolekulare Umacetalisierung das Adamantan-Ringsystem 3 gebildet wird. Diese

⁶⁾ J. Pollack, Mh. Chem. 14, 425 (1893).

⁷⁾ S. Nishimura, T. Onoda und A. Nakamura, Bull. chem. Soc. Japan 33, 1356 (1960); 34, 1544 (1961).

⁸⁾ H. Stetter und E. Reske, Chem. Ber. 98, 1446 (1965).

Synthesemöglichkeit des Adamantan-Ringsystems, die sich von der bereits beschriebenen im Prinzip nur dadurch unterscheidet, daß das einzufügende C-Atom bereits in β -Stellung zum Ring selbst gebunden ist, wurde schon zur Synthese des 4.6-Dioxa-1-aza- und des 3-Methyl-2.4-dioxa-adamantans^{9,10)} angewandt.

Analog zur Darstellung des *N.N'.N''*-Tris-benzolsulfonyl-2.4.10-triaza-adamantans²⁾, dessen Schmelzpunkt bei 290° liegt, gelingt die Cyclisierungsreaktion mit Orthoameisensäureester zum *N.N'*-Bis-benzolsulfonyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan (6) ebenfalls nur in der Schmelze des Sulfonamids 8.

Beschreibung der Versuche

3.5-Dinitro-phenol (1)⁵⁾: 99 g (0.5 Mol) **3.5-Dinitro-anisol⁴⁾** werden in 500 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* unter Rückfluß und N₂-Atmosphäre erhitzt. Nach 8 Stdn. wird auf Eis gegossen, wobei 1 kristallin ausfällt. Aus wenig Essigester/Benzin Ausb. >80%, Schmp. 125°.

3.5-Bis-acetamino-phenol (2): 36.8 g (0.2 Mol) **1** werden in 500 ccm Essigester über 3 g *Pd/Kohle* (5%) bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Dabei fällt das *Diaminophenol⁶⁾* teilweise aus. Nach 5–6 Stdn. ist die *Wasserstoff*-Aufnahme beendet. Unter kräftigem Rühren werden langsam 45.2 g (0.44 Mol) *Acetanhydrid* zugetropft. Das in Essigester unlösliche **2** wird nach 2 Stdn. zusammen mit dem Katalysator abfiltriert und aus viel Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 34 g (82%), Schmp. 279–281°.

C₁₀H₁₂N₂O₃ (208.2) Ber. C 57.68 H 5.81 N 13.46 Gef. C 57.58 H 5.74 N 13.50

Bei den nachfolgenden Versuchen wurde das Rohprodukt von **2** ohne weitere Reinigung sofort mit dem Katalysator in die sich anschließende Kernhydrierung eingesetzt.

3.5-Bis-acetamino-cyclohexanol (5): 20.8 g (0.1 Mol) **2** werden in 300 ccm 90proz. Essigsäure bei Raumtemp. und Normaldruck über 1 g *Nishimura-Kontakt⁷⁾* (Rh/PtO₂) hydriert. Nach 4–5 Stdn. ist die ber. Menge *Wasserstoff* aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das feinkristalline Gemisch der Isomeren fällt nahezu quantitativ an und wird aus 100 ccm Acetonitril und Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Nach Abkühlen auf ca. 15° kristallisierte das *cis*-3.5-Bis-acetaminocyclohexanol (**5**) in Nadeln aus. Nach 2 Tagen konnten 45–50% mit 1 Kristallwasser isoliert werden. Schmp. 263–264°.

Anschließend wird die Mutterlauge bis zur Trockne eingengt und die Lösung des Rückstands in wenig Methanol in der Siedehitze bis zur Trübung mit Essigester versetzt. Nach dem Abkühlen fallen 25–30% eines *trans*-Isomeren aus. Schmp. 234–236°.

C₁₀H₁₈N₂O₃ (214.3) Ber. C 51.70 H 8.68 N 12.06

cis: Gef. C 52.00 H 8.69 N 11.95

trans: Gef. C 51.92 H 8.71 N 12.02

2-Oxa-4.10-diaza-adamantane (3 und 4): 10.7 g (50 mMol) feingepulvertes **5** werden unter Zugabe von 0.01 ccm konz. *Schwefelsäure* mit 30 g *Orthoameisensäure-triäthylester* bei 100–120° Badtemp. umgesetzt. Zersetzungsprodukte des Orthoesters, Äthanol und Äthylformiat werden unter Rühren kontinuierlich abdestilliert. Nach 6 Stdn. Reaktionszeit wird der überschüss. Orthoester i. Vak. abgezogen und der Rückstand sublimiert. Bei 130° Bad-

⁹⁾ H. Stetter und K. Zoller, Chem. Ber. **98**, 1446 (1965).

¹⁰⁾ H. Stetter und R. Hesse, Mh. Chem. **98**, 755 (1967).

temp./1 Torr sublimiert zunächst in feinen Kristallen das *3-Methyl-4-acetyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan* (**3**) in einer Rohausb. von 25–30%. Schmp. 139–140° (aus Äther).

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196.2) Ber. C 61.20 H 8.22 N 14.28 Gef. C 61.16 H 8.32 N 14.19

Steigert man die Badtemp. auf ca. 170°, so sublimiert ein zweites Festprodukt. Die analytischen Daten charakterisieren das erwartete *N,N'-Diacetyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan* (**4**), Ausb. 5–10%, Schmp. 226–228° (aus wenig Isopropylalkohol).

$C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224.2) Ber. C 58.91 H 7.19 N 12.49 Gef. C 58.98 H 7.24 N 12.55

cis-3.5-Diamino-cyclohexanol-dihydrochlorid (**7**): Je 5 mMol von **3** oder **4** werden mit je 10 ccm konstant siedender *Salzsäure* unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet. Die Lösung wird bis zur Trockne eingedampft und das ausfallende *Dihydrochlorid* aus wenig Wasser umkristallisiert. Ausb. 65–70%, Schmp. 291–294° (über P_4O_{10} getrocknet), nach IR- und NMR-Vergleich identisch mit dem durch saure Verseifung des *cis-3.5-Bis-acetamino-cyclohexanols* (**5**) erhaltenen *Dihydrochlorid*.

$C_6H_{16}N_2O]Cl_2$ (203.1) Ber. C 35.48 H 7.94 N 13.76 Gef. C 35.68 H 8.00 N 13.67

cis-3.5-Bis-benzolsulfonylamino-cyclohexanol (**8**): 4.0 g (20 mMol) **7** in 10 ccm Wasser werden mit 10 ccm 5 *n NaOH* versetzt. Nach Zutropfen von 6.4 ccm (50 mMol) *Benzolsulfochlorid* wird unter kräftigem Rühren aufgekocht, bis der Geruch des Sulfonsäurechlorids verschwunden ist. Unter Eiskühlung wird mit konz. *Salzsäure* angesäuert. Das ausgefallene feinkristalline *Sulfonamid* wird abfiltriert, in wenig *Methanol* gelöst und in der Siedehitze bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Ausb. 6.1 g (76%), Schmp. 169–170°.

$C_{18}H_{22}N_2O_5S_2$ (410.4) Ber. C 52.68 H 5.40 N 6.83 Gef. C 52.76 H 5.58 N 6.76

N,N'-Bis-benzolsulfonyl-2-oxa-4.10-diaza-adamantan (**6**): 2 g (5 mMol) **8** werden nach intensiver Durchmischung mit 12 ccm *Orthoameisensäure-triäthylester* 15 Stdn. im Druckrohr bei 200–210° umgesetzt. Nach Abkühlen wird bis zur Trockne eingedampft und das leicht gelbgefärbte Festprodukt aus *Aceton* umkristallisiert. Ausb. 0.7–0.8 g (35–40%), Schmp. 218–220°.

$C_{19}H_{20}N_2O_5S_2$ (430.3) Ber. C 54.28 H 4.80 N 6.66 Gef. C 54.18 H 4.81 N 6.62

[36/72]