

## 122. Hermann Stetter und Walter Böckmann: Darstellung eines neuen Ringsystems mit Urotropin-Struktur

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 23. Juli 1951)

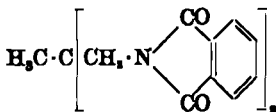
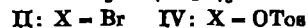
Ausgehend von Pentaglycerin wurde das 1.1.1-Tri-[aminomethyl]-äthan dargestellt. Durch seine Kondensation mit Formaldehyd wurde das 1-Methyl-3.5.7-triaza-tricyclo-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-decan erhalten. Das dieser Verbindung zugrunde liegende Ringsystem besitzt Urotropin-Struktur und leitet sich vom Urotropin durch Ersatz eines Ringstickstoffatoms durch Kohlenstoff ab. Das neue Ringsystem zeigt eine wesentlich höhere Stabilität als das Urotropin.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung eines Ringsystems mit Urotropin-Struktur, das sich vom Urotropin durch Ersatz eines Ringstickstoffatoms durch ein Kohlenstoffatom unterscheiden sollte. Ein derartiges Ringsystem ist als Kondensationsprodukt aus Aldehyd und Amin aufzufassen. Während im Urotropin eine Verbindung aus Formaldehyd und Ammoniak vorliegt, stellt das gesuchte Ringsystem eine Verbindung aus 1.3-Diamino-2-aminomethyl-propan und Formaldehyd dar. Es war zu erwarten, daß sich dieses Ringsystem bei der Kondensation der genannten Komponenten bilden würde.

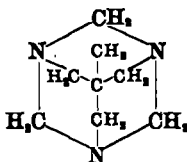
Auf die Darstellung des Grundkörpers des gesuchten Ringsystems wurde vorläufig verzichtet und als Ausgangsmaterial das leicht zugängliche Pentaglycerin (I) gewählt. Hier war bei der Kondensation des zugehörigen Triamins mit Formaldehyd ein methylysubstituiertes Ringsystem zu erwarten (VII).



I



V



VII

Bei der Darstellung des Pentaglycerins nach der von H. Hosaeus<sup>1)</sup> angegebenen Methode aus Propionaldehyd und Formaldehyd wurden nur geringe Ausbeuten an unreinem Material erhalten. Dadurch, daß die Kondensation bei 70–75° in größerer Verdünnung durchgeführt und die wäßrige Lösung nach Entfernung des Kalks i. Vak. bei 45–55° eingeeengt wurde, konnte das Pentaglycerin nach dem Umkristallisieren aus Dioxan mit 60% Ausbeute in großer Reinheit erhalten werden. Durch diese Verbesserung der Darstellung ist das Pentaglycerin zu einem leicht in größerer Menge zugänglichem Ausgangsmaterial geworden.

Durch Umsetzung mit Phosphortribromid wurde das Pentaglycerin in das 1.1.1-Tri-[brommethyl]-äthan (II) übergeführt. Die entsprechende Jodver-

<sup>1)</sup> A. 276, 76 [1893].

bindung (III) haben W. Friedrich und W. Brün<sup>2)</sup> als Spaltprodukt aus Dipentaerythrit mit Jodwasserstoffsäure beschrieben. Im Gegensatz zu der bei 154° schmelzenden Jodverbindung stellt die Bromverbindung eine Flüssigkeit vom Sdp.<sub>10</sub> 115° dar.

Um die Konstitution der Bromverbindung sicherzustellen, wurde sie mit Natriumjodid in die zugehörige Jodverbindung überführt. Diese erwies sich als nicht identisch mit der in der Literatur beschriebenen. Sie stellte eine destillierbare, kristallisierte Verbindung vom Schmp. 32° dar. Die Analyseergebnisse stimmten mit den theoretisch errechneten Werten überein.

Um das so erhaltene Ergebnis noch weiter zu sichern, wurde der Tritosylester des Pentaglycerins (IV) dargestellt und ebenfalls mit Natriumjodid in Aceton umgesetzt. Die auf diesem Wege erhaltene Jodverbindung erwies sich als identisch mit der aus der Bromverbindung erhaltenen.

Damit kann es als gesichert gelten, daß es sich bei den von uns dargestellten Verbindungen um das 1.1.1-Tri-[brommethyl]-äthan(II) bzw. das 1.1.1-Tri-[jodmethyl]-äthan(III) handelt. Friedrich und Brün<sup>2)</sup> geben als einzigen Konstitutionsbeweis für die von ihnen erhaltene Jodverbindung an, daß durch Verseifung mit Hydrazinhydrat Pentaglycerin erhalten und durch Misch-Schmelzpunkt als solches identifiziert worden sei. Daß der Misch-Schmelzpunkt in diesem Falle nicht als Identitätsbeweis herangezogen werden kann, zeigten eigene Misch-Schmelzpunkts-Bestimmungen mit Pentaglycerin und Pentaerythrit, die keinerlei Schmelzpunkt-Erniedrigungen ergaben. In der von Friedrich und Brün beschriebenen Verbindung kann also nicht das 1.1.1-Tri-[jodmethyl]-äthan vorgelegen haben.

Für die Darstellung des 1.1.1-Tri-[aminomethyl]-äthans (VI) wurde das Gabrielsche Verfahren gewählt. Bei Verwendung der Tribromverbindung wurde mit Phthalimidkalium in 24-proz. Ausbeute die entsprechende Triphthalimido-Verbindung (V) erhalten. Günstigere Ergebnisse lieferte die Umsetzung des Pentaglycerin-tritosylesters (IV) mit Phthalimidkalium nach der Methode von E. J. Sakellarios<sup>3)</sup>. Hierbei betrug die Ausbeute 50% d. Theorie. Die Spaltung der Triphthalimido-Verbindung wurde mit 25-proz. Kalilauge bei Zimmertemperatur durchgeführt, das 1.1.1-Tri-[aminomethyl]-äthan (VI) als salzsaures Salz isoliert. Durch Umsetzung dieses Hydrochlorides mit festem Kaliumhydroxyd in Benzol wurde das Triamin nach Destillation als wasserklare, ölige Flüssigkeit erhalten. Das Triamin stellt eine starke, an der Luft rauchende Base dar, die begierig Kohlendioxyd und Wasser absorbiert.

Bringt man das Triamin mit der berechneten Menge Paraformaldehyd in Benzol zusammen, so tritt spontan unter Erwärmung eine Reaktion ein, wobei Wasser abgeschieden wird. Das Wasser kann durch azeotrope Destillation entfernt werden. Nach dem Abdampfen des Benzols bleibt eine schön kristallisierte Verbindung vom Schmp. 175°, deren Analysenwerte genau mit den für 1-Methyl-3.5.7-triaza-tricyclo-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-decan (VII) berechneten Werten übereinstimmen.

In ihren Löslichkeiten verhält sich die neue Verbindung ähnlich wie Urotropin. Sie ist sublimierbar, wenn auch weniger flüchtig als das Urotropin.

Ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Urotropin besteht in der Stabilität beider Verbindungen. Während Urotropin bereits in wäßriger Lösung

<sup>2)</sup> B. 68, 2690 [1930]. <sup>3)</sup> Helv. chim. Acta 29, 1675 [1946].

oberhalb 50° teilweise in Formaldehyd und Ammoniak zerfällt und gegenüber Säuren sehr empfindlich ist, läßt sich 1-Methyl-3.5.7-triaza-tricyclo-[3.3.1.1<sup>5,7</sup>]-decan ohne Zersetzung mit konz. Salzsäure auf dem Wasserbad eindampfen. Diese ungewöhnliche Stabilität der an sich sehr säureempfindlichen Aldehyd-Ammoniak-Bindung erinnert an die Stabilität des Paraldehyd-Ringes im Trimorpholin<sup>4)</sup>, dem ebenfalls Urotropin-Struktur zukommt. Auch hier kann die sonst säureempfindliche Paraldehydbindung durch starke wäßrige Säuren nicht wieder gelöst werden.

Beim Eindampfen der neuen Verbindung mit wäßr. Salzsäure wurde ein Hydrochlorid erhalten, dessen Analysenwerte auf die Formel eines Monohydrochlorids stimmten. Arbeitet man bei der Salzbildung unter Ausschluß von Wasser, so erhält man ein sehr hygroscopisches Hydrochlorid mit 2 Moll. HCl auf 1 Mol. Base.

### Beschreibung der Versuche

**Darstellung von Pentaglycerin (I):** Eine Lösung von 60 g Propionaldehyd und 250 g 40-proz. Formalin (Molverhältnis 1:3) wird in einem 4 l-Rundkolben mit 3000 ccm dest. Wasser versetzt. Unter ständigem Rühren werden nach und nach 200 g Calciumhydroxyd zugesetzt, wobei sich der Kolbeninhalt auf 35–40° erwärmt. Nach der Zugabe des Kalkes wird das Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade langsam erwärmt. Bei 75° Innentemperatur erfolgt dann plötzlich ein Farbumschlag nach Gelb. Die Temperatur darf 75° nicht überschreiten. Das Gemisch wird dann noch 2 Stdn. unter ständigem Rühren bei etwa 70° gehalten. Nach dem Abkühlen und Stehenlassen über Nacht wird der überschüss. Kalk abfiltriert. Das Filtrat wird darauf bei 65–70° durch Fällen mit Oxalsäure (etwa 70 g) von Kalk befreit. Dabei muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß keine überschüss. Oxalsäure in der Lösung bleibt. Das ausgeschiedene Oxalat wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bei 45–55° zum Sirup eingengt. Nach 1–2 Tagen kann das krist. Pentaglycerin abgesaugt werden. Das Rohprodukt wird aus der 10fachen Menge absol. Dioxan umkristallisiert. Ausb. 62 g (50% d.Th.); Schmp. 195–198°.

Dieses Produkt eignet sich für die Weiterverarbeitung. Nach weiterem 3maligem Umkristallisieren aus Dioxan wird das Pentaglycerin analysenrein erhalten; Schmp. 200.5°.

**1.1.1-Tri-[brommethyl]-äthan (II):** 6 g (0.05 Mol) Pentaglycerin werden in einem Zweihalskolben mit Kühler und Tropftrichter auf dem Wasserbad erhitzt und allmählich 20 g (0.075 Mol) Phosphortribromid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird im Ölbad die Temperatur langsam auf 170° gesteigert und 20 Stdn. bei 170–180° gehalten. Nach dem Abkühlen wird das überschüss. Phosphortribromid mit Eiswasser zersetzt und der Kolbeninhalt mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird mit 150 ccm Benzol ausgeschüttelt und die benzolische Lösung mit Calciumchlorid getrocknet. Die Vakuum-Destillation ergibt eine konstant siedende Fraktion vom Sdp.<sub>10</sub> 115°; Ausb. 7.5 g (50% d.Th.).

$C_5H_8Br_3$  (308.9) Ber. C 19.41 H 2.91 Br 77.69  
Gef. C 19.20, 19.44 H 2.96, 3.01 Br 77.35

**1.1.1-Tri-[jodmethyl]-äthan (III) aus 1.1.1-Tri-[brommethyl]-äthan (II):** 6 g (0.02 Mol) 1.1.1-Tri-[brommethyl]-äthan werden in 60 ccm frisch dest., absol. Methyl-äthyl-keton gelöst und 15 g (0.1 Mol) Natriumjodid zugegeben. Das Natriumjodid wurde vorher bei 100° i. Vak. über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Das Gemisch wird 66 Stdn. unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wird von dem unlöslichen Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird dreimal mit je 15 ccm Benzol extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. destilliert. Das 1.1.1-Tri-[jodmethyl]-äthan siedet unter geringer Zersetzung bei 168–170°/10 Torr. Zur Ana-

<sup>4)</sup> L. Wolff u. R. Marburg, A. 368, 184 [1908].

lyse wird das Destillat, das nach Ausschütteln mit Natriumthiosulfat-Lösung erstarrt, an einer Tonplatte getrocknet und aus der 10fachen Menge Methanol umkristallisiert. Weiße Nadeln; löslich in Benzol, Äther und Alkohol. Schmp. 32°; Ausb. 5.5 g (60% d.Th.).

$C_5H_9J_3$  (449.9) Ber. C 13.36 H 2.00 J 84.60

Gef. C 13.52, 13.63 H 2.13, 2.12 J 84.41

Pentaglycerin-tri-*p*-toluolsulfonsäureester (IV): 6 g ( $\frac{1}{20}$  Mol) Pentaglycerin werden kalt in möglichst wenig absol. Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Diese Lösung gibt man in einen Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rührer. Unter Rühren läßt man darauf eine auf 0° abgekühlte, gesätt. Lösung von 28.5 g ( $\frac{3}{20}$  Mol) *p*-Toluolsulfochlorid in absol. Pyridin zutropfen. Durch ein Kältebad wird der Kolbeninhalt hierbei auf 0° gehalten. Nach Beendigung der Zugabe (etwa 1 Stde.) läßt man das Reaktionsgemisch 24 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das Pyridin wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 200 ccm Wasser und 100 ccm Chloroform versetzt. Die Chloroformschicht wird abgetrennt, einmal mit 50 ccm verd. Schwefelsäure und 100 ccm Wasser ausgeschüttelt und dann 3mal mit je 200 ccm Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat erstarrt der Rückstand beim Anreiben mit einigen Tropfen Methanol. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus der 10fachen Menge Methanol umkristallisiert. Weiße Nadeln; löslich in Benzol, Alkohol und Aceton, unlöslich in Wasser und Äther. Schmp. 108–108.5°; Ausb. 22 g (80% d.Th.).

$C_{25}H_{30}O_9S_3$  (582.7) Ber. C 53.59 H 5.19 S 16.50

Gef. C 53.26, 53.42 H 5.06, 5.10 S 16.39

1.1.1-Tri-[jodmethyl]-äthan (III) aus Pentaglycerin-tritosylester (IV): 4.5 g ( $\frac{1}{120}$  Mol) Pentaglycerin-tritosylester werden mit 6.9 g ( $\frac{9}{120}$  Mol) getrocknetem Natriumjodid in 20 ccm frisch dest. absol. Methyl-äthyl-keton 40 Stdn. im Einschlußrohr auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in 100 ccm Wasser gegossen, wobei sich die Jodverbindung als Öl am Boden absetzt. Dieses Öl wird mit 60 ccm Äther aufgenommen. Die Ätherschicht wird einmal mit Natriumthiosulfat-Lösung und 3 mal mit Wasser ausgeschüttelt, abgetrennt und mit Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der ölige Rückstand in der 10fachen Menge Methanol gelöst. Durch Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung und Anreiben mit einem Glasstab erreicht man die Kristallisation der Jodverbindung. Schmp. 32°; Ausb. 1.8 g (52% d.Th.).

Der Misch-Schmelzpunkt mit der aus der Bromverbindung erhaltenen Jodverbindung ergab keine Erniedrigung.

1.1.1-Tri-[phthalimidomethyl]-äthan (V) aus Pentaglycerin-tri-*p*-toluolsulfonsäureester (IV): Eine Mischung von 9.7 g ( $\frac{1}{60}$  Mol) Tritosylester und 9.3 g ( $\frac{1}{60}$  Mol) Phthalimidkalium, das durch Auskochen in absol. Methanol von Kaliumhydroxyd und Phthalimid sorgfältig gereinigt wurde, wird mit 10 ccm absol. Xylol innig zerrieben und in einem mit Steigrohr versehenen Kolben innerhalb 1 Stde. langsam im Ölbad auf 170° (Badtemp.) erhitzt. Dann wird der Kolben zur Destillation hergerichtet und die Ölbadtemperatur unter Abdestillieren des Xylols auf 200° gesteigert. Man hält darauf die Ölbadtemperatur 6 Stdn. zwischen 200 und 205°.

Hierauf wird die Reaktionsmasse zerrieben und mit 50 ccm Wasser von 80° digeriert. Nach dem Abkühlen wird der feste Rückstand abfiltriert. Das Filtrat zeigt keine alkal. Reaktion mehr. Der feste Rückstand wird unter kaltem Wasser zerrieben, abfiltriert und auf Ton getrocknet. Die trockene Masse wird mit 20 ccm Methanol verrieben, abgesaugt und mit 10 ccm Methanol ausgewaschen. Nach dem Trocknen wird aus der 20fachen Menge Eisessig umkristallisiert und die erhaltenen Kristalle werden mit 20 ccm Methanol gewaschen. Weiße, feinkristalline Nadeln; löslich in Eisessig und Benzol, wenig löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser und Äther. Schmp. 268° (Sublimation ab 225–230°); Ausb. 4.2 g (50% d.Th.). Zur Analyse wurde 4 mal aus Eisessig umkristallisiert,

$C_{25}H_{21}O_6N_3$  (507.5) Ber. C 68.64 H 4.14 N 8.28

Gef. C 68.32, 68.53 H 4.12, 4.17 N 8.30, 8.21

1.1.1-Tri-[phthalimidomethyl]-äthan (V) aus 1.1.1-Tri-[brommethyl]-äthan (II): 5.2 g ( $\frac{1}{60}$  Mol) der Tribromverbindung II und 9.3 g ( $\frac{9}{60}$  Mol) Phthal-

imidkalium werden innerhalb  $1\frac{1}{2}$  Stdn. auf dem Ölbad langsam auf  $200^\circ$  (Badtemp.) erhitzt. Man hält das Reaktionsgemisch 8 Stdn. bei dieser Temperatur. Die Aufarbeitung erfolgt in der gleichen Weise wie in der vorstehenden Vorschrift; Ausb. 2.0 g (24% d.Th.). Der Misch-Schmelzpunkt und die Analyse zeigten die Identität der beiden Verbindungen.

$C_{22}H_{24}O_6N_4$  (507.5) Ber. N 8.28 Gef. N 8.24

1.1.1-Tri-[aminomethyl]-äthan (VI). Hydrochlorid: 7.6 g ( $\frac{2}{300}$  Mol) 1.1.1-Tri-[phthalimidomethyl]-äthan (V) werden mit einer Lösung von 10.0 g ( $\frac{28}{300}$  Mol) Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser übergossen und unter öfterem Umschütteln solange bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis alles in Lösung gegangen ist (2–3 Tage). Die alkal. Lösung wird bis zur Trockne destilliert. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser wird diese Destillation wiederholt, wobei die Temperatur bis auf  $145^\circ$  steigt. Die vereinigten Destillate werden mit verd. Salzsäure neutralisiert und auf dem Wasserbad bis zur Abscheidung der ersten Kristalle eingengt. Zu der noch heißen Lösung gibt man 20 ccm Methanol. Nach dem Erkalten wird das Salz abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Glänzende, weiße Blättchen; leicht löslich in Wasser, unlöslich in organ. Lösungsmitteln. Oberhalb  $270^\circ$  tritt allmähliche Zersetzung ein; Ausb. 3.0 g (90% d.Th.).

Zur Analyse wird das Salz in der dreifachen Menge Wasser gelöst und mit der 6fachen Menge Methanol gefällt.

$C_6H_{15}N_3 \cdot 3HCl$  (226.6) Ber. C 26.67 H 8.00 N 18.67 Cl 46.66  
Gef. C 26.72, 26.80 H 7.95, 7.90 N 18.93, 18.76 Cl 46.47

Pikrat: Das alkal. reagierende Destillat der Spaltung der Triphthalimido-Verbindung wird mit einer wäßr. Pikrinsäure-Lösung bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Nach dem Eindampfen der Lösung wird der getrocknete Rückstand mit Äther gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp.  $151-152^\circ$  (Zers.).

$C_{22}H_{24}O_{11}N_{11}$  (804.5) Ber. C 34.33 H 2.98 N 20.89  
Gef. C 34.35, 34.48 H 3.15, 3.20 N 20.74, 20.65

Freies Amin: 3.8 g ( $\frac{1}{30}$  Mol) des Hydrochlorids und 5.6 g ( $\frac{1}{10}$  Mol) Kaliumhydroxyd werden 3mal mit je 20 ccm Benzol je 2 Stdn. ausgekocht. Dabei verschwinden die weißen Schuppen des Salzes und man beobachtet am Kolbenrand die Abscheidung von Kaliumchlorid. Die vereinigten Benzolextrakte werden mit Kaliumhydroxyd getrocknet und destilliert. Sdp.  $219-220^\circ$ ; Ausb. 1.7 g (87% d.Th.).

Das Triamin stellt eine ölige Flüssigkeit dar, die an der Luft raucht und begierig Kohlendioxyd und Wasser absorbiert. Deshalb wird das Amin am zweckmäßigsten i. Vak. destilliert: Sdp.<sub>12</sub>  $105-106^\circ$ . Bei der Destillation muß die Kühlung abgestellt werden, da das Amin sonst gallertartig den Kühler verstopft.

Die Analyse machte infolge der stark hygroscopischen Eigenschaften der Verbindung erhebliche Schwierigkeiten.

$C_5H_{15}N_3$  (117.2) Ber. N 35.89 Gef. N 33.75

1-Methyl-3.5.7-triaza-tricyclo-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]-decan (VII): 1.60 g (0.0137 Mol) 1.1.1-Tri-[aminomethyl]-äthan (VI) werden in 25 ccm Benzol gelöst und 1.23 g (0.0411 Mol) Paraformaldehyd hinzugegeben. Dabei tritt eine deutliche Erwärmung auf. Die Mischung wird am Wasserabscheider solange unter Rückfluß erhitzt, bis kein Übergehen von Wasser mehr festzustellen ist (etwa 2 Stdn.). Nach dem Abdunsten des Benzols i. Vak. bleibt eine weiße Substanz zurück, die durch zweimaliges Umkristallisieren aus der 20fachen Menge Ligroin (Sdp.  $70-90^\circ$ ) analysenrein erhalten werden kann. Weiße Nadeln vom Schmp.  $175^\circ$  (bereits bei  $100^\circ$  starke Sublimation). Leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton und Benzol; fast unlöslich in Äther. Ausb. 1.6 g (80% d.Th.).

$C_8H_{15}N_3$  (153.2) Ber. C 62.74 H 9.80 N 27.45  
Gef. C 62.64, 62.62 H 9.50, 9.81 N 27.62

Verhalten gegen Säuren: 0.4 g von VII wurden in einer Schale mit 5 ccm konz. Salzsäure übergossen und auf dem Wasserbad bis zur Trockne eingedampft. Ein Geruch nach Formaldehyd war nicht wahrzunehmen. Der Rückstand wurde mit Kalilauge alkalisch gemacht, wiederum eingedampft und der Rückstand mit Benzol extrahiert. Nach dem Abdunsten des Benzols wurde aus Ligroin umkristallisiert. Schmp.  $175^\circ$ ; 0.2 g der unveränderten Verbindung VII wurden zurückgewonnen (Verlust durch Sublimation).

