

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

98. Jahrg. Nr. 11

S. 3439—3776

GOTTFRIED SCHILL

Die gezielte Synthese von Catena-Verbindungen, III¹⁾
(Catena-Verbindungen, VI. Mitteil. ^{1a)})**Untersuchungen zur Synthese von Makrocyclen aus Doppelansverbindungen durch Herausspalten des aromatischen Ringes**

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 7. April 1965)

Es wird über Untersuchungen berichtet, die zum Ziel hatten, Makrocyclen aus Doppelansverbindungen durch Heraustrennen des aromatischen Ringes zu synthetisieren. Hierzu sollte die Doppelansverbindung 1 nach Birch reduziert und dann hydrolysiert oder nach Alkylierung zum bisquartären Ammoniumsalz kathodisch reduziert werden. — Weiterhin wurde versucht, Doppelansverbindungen aufzubauen, die sich in substituierte Diamino-*p*-chinone überführen lassen und dadurch ein Herausspalten des aromatischen Ringes ermöglichen. Ein Doppelansa-Benzochinon konnte erstmals dargestellt werden.

In der II. Mitteilung¹⁾ wurde über die Synthese von *N,N'*;*N,N'*-Bis-decamethylen-2,5-diamino-hydrochinon-heneicosamethylenäther, einer Doppelansverbindung mit zusätzlicher Ansabrücke, berichtet. Obgleich bei dieser Verbindung eine der Voraussetzungen der gezielten Synthese von Catena-Verbindungen, nämlich die senkrechte Verknüpfung zwischen dem Benzolkern und dem aus den beiden Henkeln der Doppelansverbindung bestehenden vielgliedrigen Ring nicht erfüllt ist, dürften sich die beiden *N,N'*-Decamethylen-Ketten dennoch auf verschiedenen Seiten des Benzolrings befinden. Wenn es gelänge, die Aryl-Stickstoff-Bindungen zu spalten, so sollte eine Catena-Verbindung resultieren.

Als Modells substanz für die weiteren Untersuchungen zur Heraustrennung des aromatischen Ringes wurde die Doppelansverbindung 1 verwendet.

Wie eine Durchsicht der Literatur ergab, kommen für die Spaltung von Aryl-Stickstoffbindungen in Doppelansverbindungen vier Methoden in Betracht: 1. Birch-Reduktion und anschließende Hydrolyse, 2. Elektrolyse quartärer Phenylammoniumsalze, 3. Hydrolyse von Diamino-*p*-benzochinonen und 4. Hydrolyse von Amino-*o*-benzochinonen.

¹⁾ II. Mitteil.: G. Schill, Chem. Ber. 98, 2906 (1965).

^{1a)} V. Mitteil.: siehe I. c.¹⁾

Eine Überführung der Doppelansaverbindung 1 in das entsprechende Benzochinon-diimoniumsalz²⁾, besonders aber dessen eindeutige Hydrolyse zu 2.5-Diäthoxy-benzochinon und 1.12-Diaza-cyclodocosan erschien wenig aussichtsreich, da sich *N.N'*-Tetramethyl-benzochinon-diimonium-diperchlorat in wäßriger Lösung zu Wursterschem Blau und einer noch nicht identifizierten Substanz disproportioniert³⁾. Benzochinon tritt dabei nicht auf.

Auch die Hydrogenolyse der Aryl-Stickstoffbindungen in Verbindungen des Typs 1 durch katalytische Hydrierung, wie sie bei einigen Anilinderivaten mit mäßigen Ausbeuten gelang⁴⁾, scheint nicht aussichtsreich, da die Molekülgestalt von 1 die erforderliche Orientierung an der Katalysatoroberfläche kaum zulassen dürfte.

In der vorliegenden Arbeit sei über Untersuchungen berichtet, aus Doppelansaverbindungen durch Spaltung der Aryl-Stickstoffbindungen die beide Henkel enthaltenden Makroheterocyclen nach 1. und 2. zu gewinnen. Weiterhin sollten geeignete Doppelansaverbindungen aufgebaut werden, die eine solche Synthese nach 3. möglicherweise gestatten. Nach Methode 4. gelang schließlich die Spaltung von Aryl-Stickstoffbindungen bei Doppelansaverbindungen und damit die Überführung einer Doppelansaverbindung mit zusätzlicher Ansabrücke in eine Catena-Verbindung, wie bereits kurz mitgeteilt⁵⁾.

1. BIRCH-REDUKTION

Hydrochinondimethyläther und Dimethylanilin lassen sich mit Natrium in flüssigem Ammoniak und Protonendonatoren in guter Ausbeute zu den 2.5-Dihydroverbindungen reduzieren. Der so erhältliche Enoläther bzw. das Enamin können durch Hydrolyse in Cyclohexandion-(1.4) und Methanol bzw. Cyclohexen-(1)-on-(3) und Dimethylamin gespalten werden⁶⁾.

Es wurde nun versucht, die Doppelansaverbindung 1 auf gleiche Weise zu reduzieren, um durch anschließende Hydrolyse möglicherweise eine Aufspaltung in 1.12-Diaza-cyclodocosan und das entsprechende Diketon zu erreichen. Bei orientierenden Vorversuchen mißlang jedoch die Reduktion von 1, das Ausgangsmaterial wurde zurückerhalten.

2. ELEKTROLYSE QUARTÄRER PHENYLAMMONIUMSALZE

Nach einer von *Emmert* gefundenen⁷⁾ und von *Horner* und Mitarb. untersuchten⁸⁾ Reaktion lassen sich quartäre Phenylammoniumsalze an Blei- oder Quecksilberkathoden reduktiv in Benzol und tertiäre Amine spalten.

Als Modell wurde wiederum 1 verwendet. Die Alkylierung zeigte einen enttäuschenden Verlauf: Unter milden Bedingungen trat mit Methyljodid keine Reaktion und bei Erhöhung der Temperatur auf 90° völlige Umalkylierung ein; es bildete sich das bisquartäre Ammoniumsalz 2 und 1.10-Dijod-decan.

²⁾ S. Hünig und P. Richters, Chem. Ber. **91**, 442 (1958).

³⁾ S. Dähne, Z. Chem. **3**, 191 (1963).

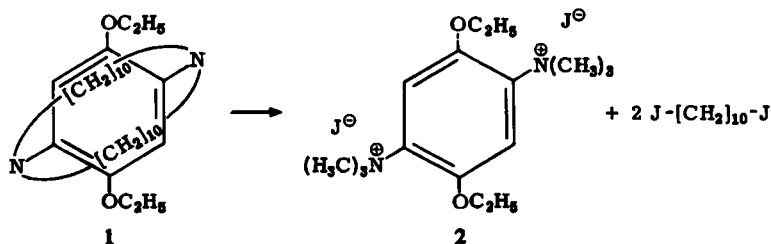
⁴⁾ R. Kuhn und H. J. Haas, Liebigs Ann. Chem. **611**, 57 (1958).

⁵⁾ G. Schill und A. Lüttringhaus, Angew. Chem. **76**, 567 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 546 (1964).

⁶⁾ A. J. Birch, J. chem. Soc. [London] **1947**, 102; **1946**, 593.

⁷⁾ B. Emmert, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1507 (1909).

⁸⁾ L. Horner und A. Mentrup, Liebigs Ann. Chem. **646**, 49 (1961).



Solche Umalkylierungen sind bei Anilinderivaten wohl bekannt⁹⁾, erfolgen allerdings meist nur als Nebenreaktion. Weitere Alkylierungsmittel zur Alkylierung von 1 wurden bisher nicht untersucht. Die Aussichten auf ein Gelingen der anschließenden Reduktion waren ohnehin nicht groß, da diese an der Kathodenoberfläche abläuft und ein Herantreten des Benzolrings durch die vorhandenen Ansabügel erschwert sein dürfte.

Die glatte Ablösung eines vielgliedrigen, aus den beiden Stickstoffatomen und den sie verknüpfenden Henkeln bestehenden Ringes aus 1 und damit der Aufbau einer Catena-Verbindung aus der bereits dargestellten Doppelansaverbindung mit zusätzlicher Ansabrücke¹⁾ war also nach den untersuchten Methoden nicht möglich.

Alle weiteren Arbeiten hatten deshalb zum Ziel, solche Doppelansasysteme mit zusätzlicher Ansabrücke aufzubauen, welche aufgrund von Spaltungsreaktionen, die bei offenkettigen Systemen glatt erfolgen, das Heraustrennen des aromatischen Ringes gestatten sollten.

3. HYDROLYSE VON DIAMINO-*p*-BENZOCHINONEN

Amino-*p*-benzoquinone lassen sich durch saure oder alkalische Hydrolyse in Hydroxy-*p*-benzoquinone und die entsprechenden Amine spalten¹⁰⁾. Die Reaktion verläuft insbesondere bei dialkylamino-substituierten Chinonen recht glatt und ist oftmals das einfachste Verfahren zur Darstellung von Hydroxychinonen. Es stellt dann eine brauchbare Methode zur Synthese von Catena-Verbindungen dar, wenn es gelingt, eine Doppelansaverbindung mit zusätzlicher Ansabrücke des Typs 3 darzustellen, bei der die Ansabrücke in 3- und 6-Stellung des aromatischen Ringes angeknüpft ist.

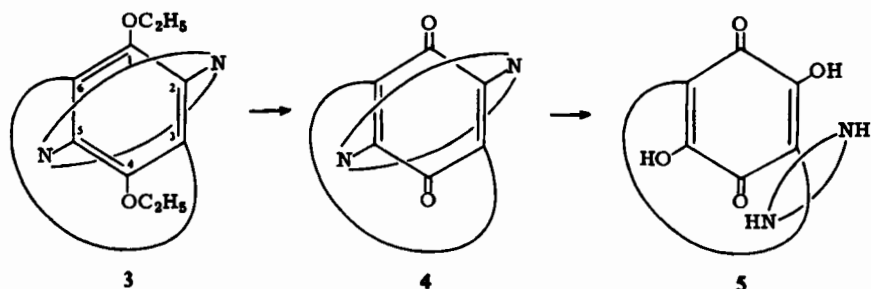
Durch Spaltung des Hydrochinonäthers 3 und nachfolgende Dehydrierung müßte 4 entstehen, das nach Hydrolyse die Catena-Verbindung 5 ergeben sollte. (Die schematisch angedeuteten Ketten bei 3, 4 und 5 dürfen durch die erwähnten Reaktionen nicht angegriffen werden.)

Die Synthese einer Verbindung des Typs 3 wurde experimentell auf drei verschiedenen Wegen in Angriff genommen:

a) Einführung von Substituenten in 3- und 6-Stellung der Doppelansaverbindung 1 und nachfolgende Schließung der dritten Ansabrücke.

⁹⁾ J. Goerdeler in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 597, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.

¹⁰⁾ F. Kehrman, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 905 (1890); W. K. Anslow und H. Raistrick, J. chem. Soc. [London] 1939, 1446.



b) Synthese einer Verbindung vom Typ 1 mit zusätzlichen Substituenten in 3- und 6-Stellung durch Cyclisierung eines 3,6-disubstituierten 2,5-Bis-[ω -halogen-alkyl-amino]-hydrochinonäthers und nachfolgende Verknüpfung der Reste in 3- und 6-Stellung miteinander.

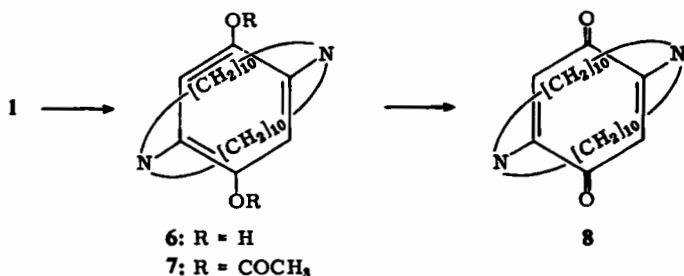
c) Synthese eines 3,6-Polymethylen-hydrochinon-dialkyläthers, Einführung von Aminogruppen in 2- und 5-Stellung und Verknüpfung der N-Atome durch zwei Polymethylenketten.

Zu a)

Die Einführung von Substituenten in 1 durch Friedel-Crafts-Reaktion gelang nicht; Einwirkung von Halogen führte zu einer blauen Wursterschen Verbindung¹¹⁾. Bei erfolgreicher Einführung von Halogen in 3- und 6-Stellung ergäben sich Möglichkeiten, durch weitere Umsetzungen längere Reste anzugliedern.

Wir planten nun, den Diallyläther von 6 darzustellen, um durch anschließende Claisensche Allyläther-Umlagerung zwei Allylreste in 3- und 6-Stellung des Benzolringes einzuführen. Hierzu wurde aus 1 durch Ätherspaltung mit Aluminiumbromid in Benzol 6 gewonnen, das als Diacetylderivat 7 charakterisiert wurde. Trotz Anwendung verschiedener Methoden¹²⁾ war der Diallyläther nicht erhältlich.

Dehydrierung von 6 mit Eisen(III)-chlorid führte zum tiefroten Doppelansa-Benzochinon 8; aber auch auf dieser Stufe gelang eine Einführung von Halogen in 3- und 6-Stellung nicht.



Zu b)

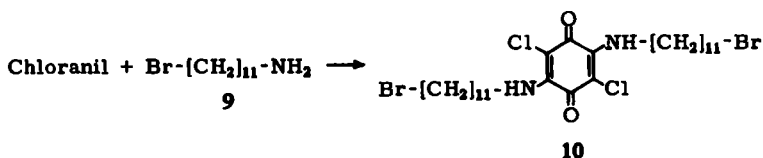
Wir hofften, aus einem 3,6-dihalogen-substituierten 2,5-Bis-[ω -halogen-alkyl-amino]-hydrochinonäther durch Cyclisierung eine Doppelansa-Verbindung des Typs 1 mit Halogensubstituenten in 3- und 6-Stellung aufbauen zu können.


¹¹⁾ A. Lüttringhaus und H. Simon, Liebigs Ann. Chem. 557, 120 (1947).

¹²⁾ Vgl. hierzu D. S. Tarbell in Org. Reactions, Vol. II, S. 22 (1944).

Als Ausgangsmaterial wurde Chloranil gewählt, das sich mit Aminen leicht zu 3,6-Dichlor-2,5-diamino-benzochinonen umsetzen läßt. Die Reaktion verläuft so glatt, daß sie zur Identifizierung von Aminen empfohlen wurde¹³⁾.

So lieferte die Umsetzung von Chloranil mit 11-Brom-undecylamin (9) das Chinon 10. Das bisher nur schwer zugängliche 9¹⁴⁾ konnte durch schonende Reduktion von 11-Brom-undecansäurenitril mit Lithiumalanat bequem hergestellt werden. Reduktion von 10 mit Natriumdithionit ergab das Hydrochinon 11, aus dem durch Acetylierung 12 gewonnen wurde. Partielle Verseifung der *O*-Acetylgruppen lieferte 13, dessen Methylierung mit Diazomethan zu 15 führte. Hier gelang es jedoch nicht mehr, die *N*-Acetylgruppen ohne Zerstörung des Moleküls zu verseifen. Der intermediäre Schutz der Aminogruppen war erforderlich, da sich 11 nicht direkt zu 17 methylieren ließ.





Br-(CH₂)₁₁-N(R')-C₆H₂(OR)₂(Cl)₂-N(R')-(CH₂)₁₁-Br

	R	R'
11	H	H
12	Ac	Ac
13	H	Ac
14	H	Z
15	CH ₃	Ac
16	CH ₃	Z
17	CH ₃	H

Als Schutzgruppe wurde deshalb der Benzyloxycarbonyl-Rest (Z) verwendet. Dazu wurde 11 mit *Chlorameisensäure-benzylester* zu 14 umgesetzt. Methylierung mit Diazomethan lieferte 16, das nach Abspaltung der Schutzgruppe mit Bromwasserstoff in Eisessig bei Raumtemperatur¹⁵⁾ das Diamin 17 als Dihydrobromid ergab. Dieses wurde nach Abtrennen des gebildeten Benzylbromids als Rohprodukt weiter umgesetzt. Cyclisierungsversuche in Amylalkohol unter Zusatz von Kaliumcarbonat nach dem Ruggli-Ziegler'schen Verdünnungsprinzip zu der entsprechenden Doppelansaverbindung führten nicht zu definierten Produkten. Das Versagen der Umsetzung könnte seine Ursache einmal in sterischer Hinderung, zum andern in zu geringer Basizität der Aminogruppe haben. Für das letztere wäre der induktive Effekt der benachbarten Halogenatome verantwortlich.

¹³⁾ N. P. Buu-Hoi, R. Royer und B. Eckert, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 71, 1059 (1952).

¹⁴⁾ L. Ruzicka, G. Salomon und K. E. Meyer, *Helv. chim. Acta* 20, 109 (1937).

¹⁵⁾ D. Ben-Ishai und A. Berger, *J. org. Chemistry* 17, 1564 (1952); R. A. Boissonnas und G. Preitner, *Helv. chim. Acta* 36, 875 (1953).

Es war deswegen zu untersuchen, ob Alkylsubstituenten anstelle von Halogen die doppelte Cyclisierung ermöglichten und auf diese Weise eine Verbindung vom Typ 3 zugänglich machten.

Hiervon und über die Synthese eines 2.5-(=3.6)-Polymethylen-hydrochinon-dialkyläthers¹⁶⁾ soll später berichtet werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.5-Diäthoxy-*p*-phenylen-bis-trimethylammoniumjodid (2): In einem kleinen Autoklaven oder Bombenrohr werden 300 mg *N,N'*; *N,N'*-Bis-decamethylen-2.5-diamino-hydrochinon-diäthyläther (1) und 6 ccm Methyljodid 70 Std. bei 90° gehalten. Der nach Abdestillieren des Methyljodids erhaltene Rückstand kristallisiert aus Acetonitril in Nadeln. Ausb. 200 mg, Schmp. 169–172°.

$C_{16}H_{30}N_2O_2J_2$ (536.2) Ber. C 35.86 H 5.64 N 5.22 Gef. C 35.69 H 5.70 N 5.05

Aus der Mutterlauge kann 1.10-Dijod-decan isoliert werden.

***N,N'*; *N,N'*-Bis-decamethylen-2.5-diamino-hydrochinon-diacetat (7):** Zu 300 mg 1 in 6 ccm absol. Benzol werden 2.4 g $AlBr_3$ in 24 ccm Benzol gegeben. Die Mischung wird unter Rühren in Reinstickstoffatmosphäre 8 Std. rückfließend gekocht und anschließend in Wasser gegeben. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit 10 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Pyridin versetzt und über Nacht stehengelassen. Die ausfallenden Kristalle werden 2mal aus Petroläther (100–140°) umkristallisiert. Feine Nadeln vom Schmp. 177–178°. Ausb. 75 mg.

$C_{30}H_{48}N_2O_4$ (500.7) Ber. C 71.96 H 9.66 N 5.60 Gef. C 71.95 H 9.71 N 5.60

***N,N'*; *N,N'*-Bis-decamethylen-2.5-diamino-benzochinon (8):** 1.0 g 1 wird wie angegeben mit $AlBr_3$ gespalten. Das abfiltrierte Produkt wird in 70 ccm Methanol gelöst und mit 20 ccm 10-proz. Eisen(III)-chlorid-Lösung versetzt. Das ausfallende Chinon bildet aus Benzol, Benzol/Äthanol oder Essigester/Butylacetat tiefrote Nadeln vom Schmp. 168–172°. Ausb. 100 mg. UV (in Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 233 (4.13), 360 m μ (3.96).

$C_{26}H_{42}N_2O_2$ (414.6) Ber. C 75.31 H 10.21 N 6.76 Gef. C 75.10 H 10.21 N 6.94

11-Brom-undecylamin-hydrobromid (9·HBr): Zu 10 g $LiAlH_4$ in 300 ccm absol. Äther werden unter Eiskühlung und Rühren 61.5 g (250 mmol) 11-Brom-undecansäurenitril¹⁷⁾, gelöst in 300 ccm absol. Äther, getropft. Nach weiterem 2stdg. Rühren werden unter Kühlung nacheinander 11 ccm Wasser, 10 ccm 20-proz. Natronlauge und 38 ccm Wasser zutropft. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Zu dem Filtrat gibt man mit Bromwasserstoff gesättigten Eisessig, bis die Fällung des Hydrobromids vollständig ist. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 60 g, Schmp. 147–152° (Lit.¹⁴⁾: 154–155°).

$C_{11}H_{25}BrN$ (331.1) Ber. C 39.90 H 7.61 Br 48.26 N 4.23

Gef. C 40.13 H 7.54 Br 48.20 N 4.17

3.6-Dichlor-2.5-bis-[11-brom-undecylamino]-benzochinon-(1.4) (10): 10 g 9·HBr werden im Scheidetrichter mit 125 ccm Äther und überschüssiger verd. Natronlauge versetzt und geschüttelt, bis Lösung eintritt. Die ätherische Lösung des Amins 9 wird abgetrennt, getrocknet und zu 3.7 g Chloranil, gelöst in 100 ccm Dimethylformamid, gegeben. Nach 2 Min. fügt

¹⁶⁾ Siehe Syntheseweg c), S. 3442.

¹⁷⁾ A. A. Goldberg und W. Kelly, J. chem. Soc. [London] 1947, 1369.

man 9 ccm Triäthylamin zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stdn. gerührt und danach mit Wasser versetzt. Der ausfallende braunrote Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 10 g, Schmp. 124–126°.

$C_{28}H_{46}Br_2Cl_2N_2O_2$ (673.4) Ber. N 4.16 Gef. N 4.13

3.6-Dichlor-2.5-bis-[(11-brom-undecyl)-acetyl-amino]-hydrochinon (13): Zu 10 g 10 in 500 ccm Dimethylformamid wird ein Überschuß einer wäßr. konz. Lösung von *Natrium-dithionit* rasch zugegeben. Gleich danach wird mit Wasser versetzt, mit Eisessig angesäuert und das ausfallende 11 abfiltriert und getrocknet.

Das Rohprodukt bleibt über Nacht mit 60 ccm *Acetanhydrid* und 60 ccm Pyridin stehen. Nach Zusatz von Wasser wird das entstandene Tetraacetat 12 ausgeäthert, die ätherische Lösung mit verd. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das so erhaltene ölige 12 wird mit 300 ccm Methanol und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser äthert man aus, wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, trocknet, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol oder wenig Eisessig um. Ausb. 6.0 g 13, Schmp. 173–175°.

$C_{32}H_{52}Br_2Cl_2N_2O_4$ (759.5) Ber. C 50.60 H 6.90 N 3.70 Gef. C 50.84 H 6.92 N 3.82

3.6-Dichlor-2.5-bis-[(11-brom-undecyl)-acetyl-amino]-hydrochinon-dimethyläther (15): 14 g 13 werden mit überschüss., ätherischer *Diazomethan*-Lösung versetzt und 2 Tage bei 0° stehengelassen. Nach Zerstörung des überschüss. Diazomethans mit Eisessig wird der Äther abgedampft und der Rückstand 2 mal aus wenig Methanol umkristallisiert. Ausb. 8 g, Schmp. 98–100°.

$C_{34}H_{56}Br_2Cl_2N_2O_4$ (787.5) Ber. C 51.85 H 7.20 N 3.56 Gef. C 51.98 H 7.16 N 3.71

3.6-Dichlor-2.5-bis-[(11-brom-undecyl)-benzyloxycarbonyl-amino]-hydrochinon-dimethyläther (16): 5 g rohes 11 in 30 ccm absol. Chloroform werden mit 3 g *Chlorameisensäurebenzylester*¹⁸⁾ und 20 ccm Pyridin versetzt. Am andern Morgen wird Wasser zugegeben, die organische Phase nach Zusatz von weiterem Chloroform abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zu der so erhaltenen Lösung von 14 wird ein Überschuß äther. *Diazomethan*-Lösung gegeben und das Reaktionsgemisch 2 Tage bei 0° stehengelassen. Nach Zerstörung des überschüss. Diazomethans werden die Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und über eine Säule von Al_2O_3 gegeben. Nach Abdestillieren des Benzols kristallisiert der Rückstand auf Zusatz von wenig Petroläther. Durch Umkristallisieren aus Petroläther werden feine Nadeldrusen vom Schmp. 77–79° erhalten. Ausb. 3.2 g.

$C_{46}H_{64}Br_2Cl_2N_2O_6$ (971.7) Ber. C 56.85 H 6.64 N 2.88 Gef. C 57.46 H 7.01 N 3.22

¹⁸⁾ J. P. Greenstein und M. Winitz, „Chemistry of Amino Acids“, Vol. 2, S. 890, John Wiley & Sons, Inc., New York 1961.