

## HERMANN STETTER und LISELOTTE MARX-MOLL

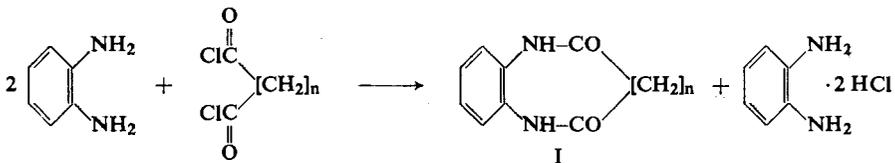
Zur Kenntnis der makrocyclischen Ringsysteme, IV<sup>1)</sup>**Makrocyclische Diamide, ausgehend von aromatischen Diaminen**Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München  
und dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 9. Januar 1958)

Es wird die Herstellung makrocyclischer Diamide, ausgehend von *o*- und *p*-Phenylendiamin, durch Kondensation mit aliphatischen Dicarbonsäuredichloriden nach der früher angegebenen Methode beschrieben.

In der vorhergehenden Mitteilung dieser Reihe konnten die Bedingungen für die Herstellung makrocyclischer Diamide aus Dicarbonsäuredichloriden und aliphatischen Diaminen ermittelt werden. Die besten Ausbeuten wurden erzielt, als Säurechlorid und Diamin im Verhältnis 1:2 unter Beachtung des Ziegler-Rugglichschen Verdünnungsprinzips in Benzol bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht wurden.

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, die aromatischen Diamine *o*- und *p*-Phenylendiamin in der gleichen Weise mit aliphatischen Dicarbonsäuredichloriden zu acylieren. Die Bedingungen dieser Reaktion wurden am Beispiel der Umsetzung von *o*-Phenylendiamin und Sebacinsäuredichlorid näher untersucht.



Unter den in der vorigen Mitteilung beschriebenen Cyclisierungsbedingungen und Verwendung der dort beschriebenen Cyclisierungsapparatur konnte das makrocyclische Diamid I ( $n = 8$ ) in 65-proz. Ausbeute erhalten werden. Verwendung von siedendem Benzol als Lösungsmittel steigerte die Ausbeute auf 86,4% d. Th. Es zeigte sich auch bei den weiteren, in dieser Arbeit beschriebenen Beispielen, daß infolge der geringen Basizität der aromatischen Amine und der dadurch bedingten geringen Reaktionsgeschwindigkeit in jedem Falle das Arbeiten bei erhöhter Temperatur zur Erreichung einer maximalen Ausbeute notwendig ist. Ein Versuch, die Komponenten in äquimolarem Verhältnis unter Zusatz von Pyridin als Chlorwasserstoffacceptor umzusetzen, ergab auch bei erhöhter Temperatur nur eine 70-proz. Ausbeute an I ( $n = 8$ ).

Unter den am obigen Beispiel gefundenen optimalen Bedingungen wurde eine Reihe weiterer cyclischer Diamide aus *o*-Phenylendiamin und verschiedenen Dicarbonsäuren hergestellt. Dabei zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der Ausbeuten

<sup>1)</sup> III. Mitteil.: H. STETTER und J. MARX, Liebigs Ann. Chem. 607, 59 [1957].

in der Reihe Sebacinsäure bis Glutarsäure. Mit Bernsteinsäuredichlorid war das cyclische Diamid überhaupt nicht erhältlich.

Der Grund für die schlechte Bildungstendenz der cyclischen Diamide im mittleren Ringgebiet dürfte in erster Linie in der starken sterischen Mesomeriehemmung für die Carbonamidgruppen zu suchen sein, die auch für die entsprechenden 1.2-Benz-lactame nachgewiesen wurde<sup>2)</sup>.

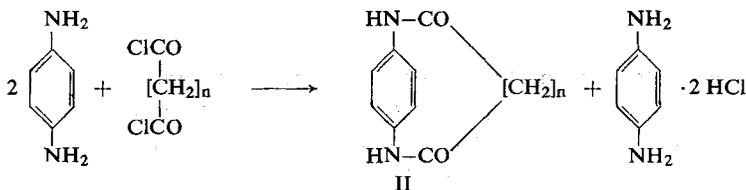
Wegen des leichten Überganges der acylierten *o*-Phenylendiamine in Verbindungen der Benzimidazolreihe bestand die Möglichkeit, daß es sich bei den in der Cyclisierungsreaktion erhaltenen Verbindungen nicht um cyclische Diamide, sondern um die isomeren Benzimidazol-carbonsäuren handelt, die auch beim Erhitzen von *o*-Phenylendiamin mit Dicarbonsäuren und ihren Anhydriden bereits erhalten<sup>3)</sup> und ursprünglich ebenfalls als cyclische Diamide angesehen worden waren<sup>4)</sup>.

Die IR-Spektren der erhaltenen Verbindungen zeigten aber die für die Amidgruppierung charakteristische Absorption und unterschieden sich wesentlich z. B. vom Spektrum der bekannten  $\beta$ -[Benzimidazolyl-(2)]-propionsäure. Da auch die ausbleibende Salzbildung für die Abwesenheit einer Carboxylgruppe sprach, kann die cyclische Diamidstruktur als gesichert gelten.

Während *N,N'*-Diacetyl-*o*-phenylendiamin beim Erhitzen glatt in 2-Methyl-benzimidazol übergeht, trat beim Erhitzen der cyclischen Diamide Zersetzung ein, ohne daß wir definierte Verbindungen isolieren konnten.

In der gleichen Weise wie mit *o*-Phenylendiamin wurden einige weitere cyclische Diamide unter Verwendung von *p*-Phenylendiamin hergestellt. Hier erwies es sich allerdings als notwendig, an Stelle von Benzol Dioxan als Reaktionsmedium zu verwenden, da *p*-Phenylendiamin in Benzol zu wenig löslich ist.

Es gelang uns, solche cyclischen Diamide der Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure und Decan-dicarbonsäure-(1.10) zu erhalten (vgl. die Tab. im Versuchsteil).



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Ausgangssubstanzen

**Benzol:** Es wurde über Natrium getrocknetes, thiophenfreies Benzol verwendet, das über eine Laboratoriumskolonie mit 35 theoretischen Böden fraktioniert wurde.

**Dioxan:** Chemisch reines Dioxan wurde über Natrium 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und darauf über eine Laboratoriumskolonie mit 35 theoretischen Böden fraktioniert. Sdp. 101.5°.

<sup>2)</sup> R. HUISGEN, I. UGI, H. BRADE und E. RAUENBUSCH, Liebigs Ann. Chem. **586**, 30 [1954]; R. HUISGEN, Angew. Chem. **69**, 351 [1957].

<sup>3)</sup> R. MEYER und H. LÜDERS, Liebigs Ann. Chem. **415**, 29 [1918].

<sup>4)</sup> R. MEYER, Liebigs Ann. Chem. **347**, 17 [1906].

Das so gereinigte Dioxan wurde über Natrium aufbewahrt, um es peroxydfrei zu halten. Vorsorglich sollte es vor der Verwendung nochmals frisch über Natrium destilliert werden, da geringe Mengen von Peroxyden die aromatischen Diamine unter Dunkelfärbung und Abscheidung flockiger Niederschläge oxydieren.

*Pyridin* wurde über Kaliumhydroxyd getrocknet und aufbewahrt. Vor der Verwendung wurde es frisch destilliert.

*o-Phenylendiamin*: Das käufliche Diamin wurde 2mal unter Zusatz von wenig Bleicherde aus Benzol umkristallisiert. Es läßt sich gut verschlossen längere Zeit mit diesem Reinheitsgrad aufbewahren.

*p-Phenylendiamin*: Das käufliche Diamin konnte durch Umkristallisieren oder Destillieren nicht genügend rein erhalten werden. Erst mindestens 3maliges Sublimieren bei  $100-110^{\circ}/10^{-2}$  Torr lieferte ein fast farblos. Produkt, das in dieser Reinheit zur Cyclisierung verwendet werden kann. Da das Diamin äußerst oxydationsempfindlich ist, wird es am besten vor jeder Cyclisierung nochmals frisch sublimiert. Schmp. dieses gereinigten Präparates  $140.5^{\circ}$ .

*Dicarbonsäuredichloride*: Über Herstellung und Reinigung vgl. die III. Mitteil.<sup>1)</sup>

### *Cyclisierungsapparatur*

Es wurde die in der vorigen Mitteil.<sup>1)</sup> beschriebene Apparatur verwendet. Für das Arbeiten bei erhöhter Temperatur erwies es sich als notwendig, zwischen Tropftrichter und Reaktionskolben Kühler einzuschalten, da sonst eine konstante Tropfgeschwindigkeit nicht erreicht werden konnte. Als Kühler wurden Liebig-Kühler von ca. 15 cm Kühlzone und einer lichten Weite von ca. 1.5 cm verwendet. Dabei muß auf eine solche Anordnung der Kühler geachtet werden, daß die Tropfen sofort bis in das Reaktionsgefäß durchfallen.

### *Allgemeine Durchführung der Cyclisierung*

Als Lösungsmittel werden im Falle des *o*-Phenylendiamins Benzol und im Falle des *p*-Phenylendiamins Dioxan verwendet. In dem 2-l-Rundkolben werden 750 ccm Lösungsmittel vorgelegt. Die Reaktionspartner, Dicarbonsäuredichlorid und Diamin, werden in je 250 ccm Lösungsmittel gelöst, wobei die molare Konzentration für das Säurechlorid 0.01 und für das Diamin 0.02 beträgt. Die Herstellung dieser Lösungen erfolgt in 250-ccm-Meßkolben; das Einfüllen der Diamine muß unter Stickstoff erfolgen, da bei Luftzutritt Flockenbildung eintritt, wodurch das gleichmäßige Eintropfen empfindlich gestört wird. Die gesamte Apparatur wird mit trockenem Stickstoff ausgeblasen. Alle Öffnungen werden mit Natronkalk/Silikagel-Röhrchen verschlossen. Die Lösungen läßt man aus den Tropftrichtern innerhalb 5 Stdn. unter ständiger Kontrolle der gleichmäßigen Tropfgeschwindigkeit in das kräftig gerührte Reaktionsgefäß eintropfen. Bei Verwendung von Benzol als Lösungsmittel soll die Temperatur der Reaktionslösung  $75^{\circ}$  und bei Verwendung von Dioxan  $95^{\circ}$  betragen. Ein Erhitzen bis zum Siedepunkt ist zu vermeiden. Zur Durchführung der Cyclisierung s. a. die vorhergehende Mitteil.

Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch 15 Min. weiter und filtriert noch warm (ca.  $50^{\circ}$ ) vom Ungelösten ab. Nach dem Einengen des Filtrates erhält man hieraus die cyclischen Diamide in sehr wechselnden Mengen. Während die Löslichkeit der höhergliedrigen cyclischen Diamide in Benzol noch gut ist, nimmt sie mit abnehmender Ringgröße stark ab.

Der in Benzol bzw. Dioxan unlösliche Rückstand wird zur Entfernung der Hydrochloride mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Extraktion mit Benzol oder sehr reinem Tetrahydrofuran erhält man aus dem Rückstand den restlichen Teil des cyclischen Diamids. Bei den kleinen Ringen der *o*-Phenylendiamin-Reihe und bei allen sich vom *p*-Phenylendiamin ab-

leitenden cyclischen Diamiden sind die erhaltenen Rohprodukte stark verunreinigt. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Bleicherde und Tierkohle werden die cyclischen Diamide rein erhalten.

*Beispiel für die Cyclisierung mit Pyridin als Chlorwasserstoffacceptor:* Es werden im Reaktionskolben 750ccm Benzol und 8ccm Pyridin vorgelegt. Lösungen von 1.08 g (0.01 Mol) *o*-Phenylendiamin und 2.39 g (0.01 Mol) *Sebacinsäuredichlorid* in je 250ccm Benzol werden innerhalb von 5 Stdn. in der oben beschriebenen Weise zur Reaktion gebracht, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 75° gehalten wird. Die ca. 50° warme Benzollösung wird vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 100ccm *n* HCl und dann 2 mal mit je 100ccm Wasser gewaschen und getrocknet. Der in Benzol unlösliche Rückstand wird in der gleichen Weise behandelt, getrocknet und mit Benzol extrahiert. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 1.91 g *N,N'*-*o*-Phenylen-sebacinsäurediamid (*I*, *n* = 8) vom Schmp. 244.5°

### Übersicht über die Cyclisierungsprodukte I und II

Cyclisches Diamid	Schmp. <sup>5)</sup>	Ausb. (% d.Th.)	Summen- formel	Elementaranalyse		Mol.-Gew. nach RAST in Borneol
				Ber.	Gef.	
<i>N,N'</i> - <i>o</i> -Phenylen- glutarsäurediamid ( <i>I</i> , <i>n</i> = 3) ( <i>o</i> -Phenylendiamin + Glutarsäuredichlorid)	205° (Zers.)	13.7	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (204.2)	C 64.69 H 5.92 N 13.72	C 64.35 H 6.08 N 13.39	192
<i>N,N'</i> - <i>o</i> -Phenylen- adipinsäurediamid ( <i>I</i> , <i>n</i> = 4) ( <i>o</i> -Phenylendiamin + Adipinsäuredichlorid)	215° (Zers.)	17.4	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (218.3)	C 66.03 H 6.47 N 12.84	C 65.88 H 6.47 N 12.73	207
<i>N,N'</i> - <i>o</i> -Phenylen- pimelinsäurediamid ( <i>I</i> , <i>n</i> = 5) ( <i>o</i> -Phenylendiamin + Pimelinsäuredichlorid)	236° (Zers.)	38.8	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (232.3)	C 67.22 H 6.94 N 12.06	C 66.92 H 7.16 N 11.79	220
<i>N,N'</i> - <i>o</i> -Phenylen- korksäurediamid ( <i>I</i> , <i>n</i> = 6) ( <i>o</i> -Phenylendiamin + Korksäuredichlorid)	264°	77.3	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (246.3)	C 68.27 H 7.35 N 11.38	C 68.37 H 7.41 N 11.25	268
<i>N,N'</i> - <i>o</i> -Phenylen- azelainsäurediamid ( <i>I</i> , <i>n</i> = 7) ( <i>o</i> -Phenylendiamin + Azelainsäuredichlorid)	255°	71.2	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (260.3)	C 69.20 H 7.74 N 10.76	C 68.87 H 7.41 N 10.46	251
<i>N,N'</i> - <i>o</i> -Phenylen- sebacinsäurediamid ( <i>I</i> , <i>n</i> = 8) ( <i>o</i> -Phenylendiamin + Sebacinsäuredichlorid)	244.5°	87.5	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (274.4)	C 70.05 H 8.08 N 10.21	C 69.75 H 8.15 N 10.09	282
<i>N,N'</i> - <i>p</i> -Phenylen- korksäurediamid ( <i>II</i> , <i>n</i> = 6) ( <i>p</i> -Phenylendiamin + Korksäuredichlorid)	320° (Zers.)	12.6	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (246.3)	C 68.27 H 7.35 N 11.38	C 67.94 H 7.59 N 10.91	261
<i>N,N'</i> - <i>p</i> -Phenylen- azelainsäurediamid ( <i>II</i> , <i>n</i> = 7) ( <i>p</i> -Phenylendiamin + Azelainsäuredichlorid)	315°	13.5	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (260.3)	C 69.20 H 7.74 N 10.76	C 68.92 H 7.85 N 10.52	269
<i>N,N'</i> - <i>p</i> -Phenylen- sebacinsäurediamid ( <i>II</i> , <i>n</i> = 8) ( <i>p</i> -Phenylendiamin + Sebacinsäuredichlorid)	310° (Zers.)	35.4	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (274.4)	C 70.05 H 8.08 N 10.21	C 69.86 H 8.04 N 10.26	272
<i>N,N'</i> - <i>p</i> -Phenylen- decanedicarbonsäure-(1.10)-diamid ( <i>II</i> , <i>n</i> = 10)( <i>p</i> -Phenylendiamin + Decandicarbonsäuredichlorid)	208°	66.0	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (302.4)	C 71.49 H 8.67 N 9.26	C 71.14 H 8.79 N 9.04	311

5) Alle Schmelzpunkte sind unter dem Mikroskop bestimmt und korrigiert.