

Gottfried Schill und Walter Vetter

Gezielte Synthese von Catena-Verbindungen, XIII¹⁾

Zur Struktur von Bis-diansa-Verbindungen

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br. und der Physikalischen Abteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

(Eingegangen am 1. Juli 1971)

Die Cyclisierung des Diamins **1** unter Verdünnungsbedingungen liefert als Hauptprodukt die Bis-diansa-Verbindung **2**. Als Nebenprodukte werden die überbrückten *cis-trans*-isomeren Verbindungen **8** und **13** isoliert. Die massenspektrometrisch getroffenen Strukturzuordnungen wurden durch Darstellung der Tetraacetate **4** und **10** bestätigt. Nach Lösen der Bindungen zwischen den aromatischen Kernen und den doppelhenkligen Systemen konnte aus **2** weiterhin der 22-gliedrige Makroheterocyclus **6** erhalten werden, aus der überbrückten Verbindung (**8** oder **13**) dagegen der 44-gliedrige Makroheterocyclus **12**.

Directed Synthesis of Catenanes, XIII¹⁾

Structure of Bis-diansa Compounds

Cyclization of diamine **1** under high dilution conditions afforded compound **2** with bis-diansa structure as the main product. The two bridged *cis-trans* isomeric compounds **8** and **13** could be isolated as byproducts. The structure of these compounds was determined by mass spectrometry and confirmed by preparing the tetraacetates **4** and **10**. Rupture of the bonds between the aromatic nuclei and the bridged system in compound **2** resulted in the formation of the 22-membered macroheterocycle **6**. In an analogous manner the 44-membered macroheterocycle **12** was prepared from one of the bridged compounds (**8** or **13**).

Wie bereits früher mitgeteilt²⁾, wird durch Cyclisierung des Diamins **1** in Isoamylalkohol unter Zusatz von Alkalicarbonat und Natriumjodid unter Verdünnungsbedingungen die Bis-diansa-Verbindung **2** in 27proz. Ausbeute erhalten. Als Nebenprodukt entsteht in etwa 2proz. Ausbeute ein Isomeres mit dem Schmp. 177–178°, dem eine der überbrückten Strukturen **7**, **8** oder **13** zukommt. Die Strukturzuordnungen basieren insbesondere auf den Ergebnissen der massenspektrometrischen Fragmentierungsreaktionen.

Wir konnten jetzt in etwa 0,3proz. Ausbeute ein weiteres Isomeres mit dem Schmp. 218–220° isolieren. Das Massenspektrum dieser Verbindung und derjenigen vom Schmp. 177–178° sind nahezu gleich. Aus diesem Befund ergibt sich, daß auch dieser Verbindung eine der überbrückten Strukturen **7**, **8** oder **13** zukommen muß.

Durch chemische Umsetzungen konnten wir nunmehr weitere Argumente für die postulierte Struktur der Verbindung **2** erbringen. Außerdem ließen sich den beiden anderen Cyclisierungsprodukten die überbrückten Strukturen **8** und **13** zuordnen.

¹⁾ XII. Mittel.: G. Schill und H. Neubauer, Liebigs Ann. Chem. 750, 76 (1971).

²⁾ G. Schill, K. Murjahn und W. Vetter, Liebigs Ann. Chem. 740, 18 (1970).

Die bereits früher angenommene Struktur des Tetraacetats **4**, welches aus **2** erhalten wurde²⁾, konnte bestätigt werden: Durch Dehydrierung des Aminobrenzcatechinderivats **3** und Hydrolyse des gebildeten Amino-*o*-benzochinons nach der früheren Arbeitsweise³⁾ wurde der 22-gliedrige Makroheterocyclus **5**⁴⁾ erhalten. Die hieraus dargestellte Acetylverbindung **6** zeigt im Massenspektrum den Peak des Molekül-Ions bei *m/e* 365 und ein Fragmentierungsbild, das dem homologen Makrocyclus mit jeweils zwei Methylengruppen mehr in den beiden Ringhälften völlig analog ist⁵⁾. Das bei der Hydrolyse des Amino-*o*-benzochinons gleichzeitig entstehende Hydroxybenzochinon-Derivat, 1.12-Bis-[4-hydroxy-3.6-dioxo-cyclohexadien-(1.4)-yl]-dodecan, zersetzt sich unter den angewendeten Reaktionsbedingungen zum überwiegenden Teil. Auf seine Isolierung wurde deshalb verzichtet.

Die Acetalhydrolyse des Cyclisierungsproduktes mit dem Schmp. 177–178° lieferte ein (nicht isoliertes) Brenzcatechin-Derivat, dem Struktur **9** zukommen muß. Seine Acetylierung ergab nämlich das Tetraacetat **10**, das mit dem Tetraacetat **4** isomer ist, wie aus seinem Massenspektrum hervorgeht (*M* = 1196).

Die Verbindung **10** kann durch Umkristallisieren aus Petroläther in zwei Modifikationen mit den Schmp. 64–66° und 99–101° erhalten werden. Der bereits früher mitgeteilte Schmp. 63–70°²⁾ entspricht der etwas verunreinigten niederschmelzenden Modifikation.

Durch Dehydrierung des Brenzcatechin-Derivats **9** und Hydrolyse des hierbei entstehenden Amino-*o*-benzochinon-Derivats wurde der 44-gliedrige Makroheterocyclus **11** erhalten. Die Struktur des hieraus dargestellten Diacetylderivats **12** ergibt sich wiederum aus dem Massenspektrum, das den Molekül-Ion-Peak bei *m/e* 730 aufweist.

Die Hydrolyse des Cyclisierungsproduktes mit dem Schmp. 218–220° und die Acetylierung des Reaktionsproduktes lieferte ebenfalls das Tetraacetat **10** (Schmp., Massenspektrum).

Aus den geschilderten Befunden ergibt sich eindeutig, daß den beiden Cyclisierungsprodukten mit den Schmp. 177–178° und 218–220° die Strukturen **8** und **13** zukommen. Dabei muß vorläufig die Frage offen bleiben, welche der beiden Verbindungen die *trans*-Form **8** bzw. *cis*-Form **13** darstellt.

Für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchung dankt G. S. der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

³⁾ G. Schill, Chem. Ber. **100**, 2021 (1967).

⁴⁾ G. Schill, Liebigs Ann. Chem. **695**, 65 (1966).

⁵⁾ W. Vetter und G. Schill, Tetrahedron [London] **23**, 3079 (1967).

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der Massenspektren bei 70 eV/100 μ A diente das MS-9-Gerät der Fa. AEI, Manchester, in dessen Ionenquelle (250–300°) die Proben direkt eingeführt wurden. — Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Als Isoamylalkohol wurde der käufliche Gärungsamylalkohol (Riedel-de Haën) verwendet. — Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G (Merck) benutzt.

1.12-Bis-[2.N; 2.N'-bis-decamethylen-6-amino-1.3-benzodioxolyl-(5)]-dodecan (**8** oder **13**): Das Diamin **1** wurde in der beschriebenen Weise²⁾ cyclisiert, doch wurde anstelle von Kaliumcarbonat *Natriumcarbonat*⁶⁾ verwendet. Die erhaltenen Umsetzungsprodukte werden an Al_2O_3 (Woelm, Aktivitätsstufe II) mit Benzol/Petroläther (60–70°) (2 : 3) chromatographiert. Die ersten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Durch fraktionierte Kristallisation aus Essigester werden Anteile erhalten, die zunächst das Isomer mit Schmp. 177–178°, danach dasjenige mit Schmp. 218–220° enthalten. Durch zweimaliges Umkristallisieren der letzteren Fraktionen werden 31 mg (0.3%, bezogen auf die gleiche Ausgangsverbindung wie in Lit.²⁾) farblose Kristalle (**8** oder **13**) vom Schmp. 218–220° erhalten. In der Essigester-Mutterlauge ist Verbindung **2** enthalten.

Verbindung **8** oder **13**, Schmp. 218–220°:

$\text{C}_{66}\text{H}_{108}\text{N}_2\text{O}_4$ (993.5) Ber. C 79.78 H 10.96 Gef. C 79.66 H 10.89

Massenspektrum, signifikante Peaks, *m/e* (%): 992 (M, 100), 426 (M^{2+} , 24). NMR (CS_2): τ 3.55 (s; 2 Ar–H), 3.63 (s; 2 Ar–H), 7.1–7.5 (m, 12 H, N–CH₂–, Ar–CH₂–), 8.1–8.4 (m, 8 H, Acetal-CH₂–).

Verbindung **2**: NMR (CS_2): τ 3.48 (s; 2 Ar–H), 3.59 (s; 2 Ar–H), 7.1–7.6 (m; 12 H, N–CH₂–, Ar–CH₂–), 8.0–8.3 (m; 8 H, Acetal-CH₂–).

Verbindung **8** oder **13**, Schmp. 177–178°: NMR (CS_2): τ 3.58 (s; 2 Ar–H), 3.64 (s; 2 Ar–H), 7.0–7.5 (m; 12 H, N–CH₂–, Ar–CH₂–), 8.1–8.4 (m; 8 H, Acetal-CH₂–).

Spaltung von 2: 0.50 g **2**, 30 ccm einer 27proz. Lösung von *Bromwasserstoff* in Propionsäure und 30 ccm Wasser werden 15 Stdn. unter Stickstoff rückfließend gekocht. Nach Zugabe von Wasser wird ausgeäthert. Die Äther-Lösung wird mit Wasser und NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet, bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft und der erhaltene Rückstand in 150 ccm Äthanol mit 20 ccm 2*n* H_2SO_4 und 20 ccm einer schwefelsauren *Eisen(III)-sulfat*-Lösung (10 g $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in 60 ccm 10proz. Schwefelsäure) 1 Stde. rückfließend gekocht. Nach 30 Min. werden nochmals 20 ccm der Eisensulfat-Lösung zugegeben. Man verdünnt mit Wasser und äthert aus. Die Äther-Phase enthält das chinoidc Spaltprodukt. Die wäßrige Phase wird nach Zusatz von 10 g Weinsäure alkalisch gemacht und ausgeäthert, der Äther-Auszug mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 200 mg (63%) **5** mit Schmp. 29–30° (Lit.⁴⁾: 30–31.5°) erhalten. Eine Probe wird mit Pyridin/*Acetanhydrid* acetyliert, wodurch **6** als farbloses Öl erhalten wird.

6: $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{NO}_2$ (365.5) Ber. C 75.56 H 11.86 N 3.83 Gef. C 75.38 H 11.81 N 3.93

Massenspektrum, signifikante Peaks, *m/e* (%): 365 (M, 21), 350 (M – CH₃, 100), 322 (47), 308 (38), 198 (35), 184 (49).

N.N'; N.N'-Bis-[11-oxo-heneicosamethylen]-1.12-bis-[2-amino-4.5-diacetoxy-phenyl]-dodecan (**10**): 0.10 g des Cyclisierungsproduktes mit Schmp. 177–178° (**8** oder **13**), 10 ccm einer 27proz. Lösung von *Bromwasserstoff* in Propionsäure und 2 ccm Wasser werden unter Stickstoff 15 Stdn. rückfließend gekocht. Man gibt Wasser zu und zieht mit Chloroform aus. Die Chloroform-Lösung wird mit Wasser und NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Natrium-

⁶⁾ G. Schill und C. Zürcher, noch unveröffentlicht.

sulfat getrocknet, eingedampft und der erhaltene Rückstand (**9**) mit 6 ccm Pyridin und 6 ccm *Acetanhydrid* 15 Stdn. stehengelassen. Man verdünnt mit Wasser und äthert aus. Die Äther-Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Petroläther (60–70°) 113 mg (93%) **10** mit Schmp. 64–66°. Aus der Schmelze kristallisiert oberhalb des Schmp. bereits teilweise die hochschmelzende Modifikation. Sie wird in einheitlicher Form beim Umkristallisieren aus Petroläther (60–70°) (Animpfen) erhalten und besitzt den Schmp. 99–101°. Im Dünnschichtchromatogramm zeigt die Verbindung **10** R_F 0.74, das Tetraacetat **4** R_F 0.67 (Kieselgel, Benzol/Essigsäure-butylester 6:1).

Das Massenspektrum des umkristallisierten Tetraacetats **10** weist gegenüber dem früher angegebenen²⁾, das von einer weniger reinen Probe erhalten wurde, keine wesentlichen Unterschiede auf. Ein exakter Vergleich der Massenspektren ist wegen thermischer Instabilität dieser Acetate und der damit verbundenen schlechten Reproduzierbarkeit der Spektren nicht möglich.

In analoger Weise wurde aus dem Cyclisierungsprodukt vom Schmp. 218–220° das Tetraacetat **10** (Schmp. 64–66°) erhalten.

12.34-Dioxo-N,N'-diacetyl-1,23-diaza-cyclotetraetracontan (12): 100 mg Cyclisierungsprodukt mit Schmp. 177–178° werden, wie voranstehend beschrieben, hydrolysiert. Das erhaltene *Aminobrenzcatechin-Derivat 9* wird in 50 ccm Äthanol mit 20 ccm schwefelsaurer *Eisen(III)-sulfat-Lösung* und 20 ccm 2*n* H_2SO_4 versetzt und 1 Stde. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach nochmaligem Zusatz von 20 ccm schwefelsaurer *Eisen(III)-sulfat-Lösung* wird 45 Min. rückfließend gekocht. Man gibt Wasser zu und äthert aus. Die Äther-Lösung wird mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 4 g *Zinkstaub*, 2 g wasserfreiem *Na-Acetat*, 20 ccm *Acetanhydrid* und 10 ccm Benzol versetzt und 1 Stde. unter Rühren rückfließend erhitzt. Man filtriert, versetzt mit Wasser und rührt 15 Stdn. bei Raumtemp. Danach äthert man aus. Die Äther-Phase wird mit Wasser und verd. $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Digerieren mit wenig Äther wird der Rückstand abfiltriert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Cyclohexan werden 25 mg farbloses **12** vom Schmp. 100–102.5° erhalten.

$C_{46}H_{86}N_2O_4$ (731.2) Ber. C 75.56 H 11.86 N 3.83 Gef. C 75.43 H 11.75 N 3.65

Massenspektrum, signifikante Peaks, m/e (%): 730 (M, 3.8), 715 (M – CH_3 , 4), 687 (M – CH_3CO , 100), 673 (10), 659 (10), 645 (15).

[245/71]