

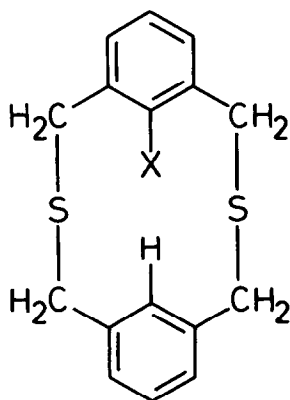
CHEMISCHE REAKTIONEN IM INNEREN CYCLISCHER VERBINDUNGEN, I:
 -NH₂ ALS INTRAANULARE FUNKTIONELLE GRUPPE

Von Fritz Vögtle, Wolfgang Wieder und Hans Förster

Institut für Organische Chemie der Universität, 87 Würzburg
 Am Hubland, W.-Deutschland

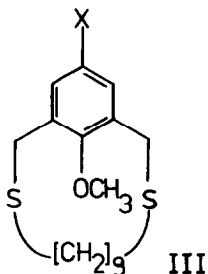
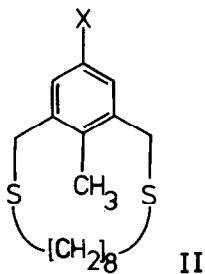
(Received in Germany 17 October 1974; received in UK for publication 31 October 1974)

Die Reaktivität und die Reaktionsweise funktioneller Gruppen im Innern von Ringsystemen sind bisher wenig untersucht worden¹⁾; Synthesen geeigneter Modellcyclen mit intraanularen Substituenten bereiteten Schwierigkeiten. Wir berichten über einen systematischen Zugang zu Ringverbindungen wie I mit ins Ringinnere gerichteter, sterisch abgeschirmter Nitrogruppe, über eine Methode zur selektiven Reduktion der intraanularen Nitrogruppe zur Aminofunktion bei Anwesenheit sulfidischer Schwefelatome in Benzylstellung, sowie über chemische Reaktionen intraanularer Aminogruppen.



	X	Schmp. [°C]
Ia	-NO ₂	166-168
b	-NH ₂	167-169
c	-ND ₂	-
d	-NHCH ₃	-
e	-NHCOCH ₃	162-165 (subl.)
f	-NH-SO ₂ -C ₆ H ₄ -4-CH ₃	249-250
g	-N=CH-C ₆ H ₅	180-183
h	-N=CH-C ₆ H ₄ -2-OH	140-141
i	-N=N ⁺	-
k	-OCH ₃	-
l	-N=N-C ₆ H ₄ -4-N(CH ₃) ₂	215-218

Während die extraanular angeordnete NO₂-Gruppe in II²⁾ mit NaSH in Methanol/H₂O bei 90-100°C in 70-proz. Ausbeute zur Aminogruppe reduziert werden kann, versagt diese Methode bei der Anwendung auf die intraanulare NO₂-Funktion in Ia³⁾ ebenso wie Reduktionsversuche mit H₂/Pd, N₂H₄·H₂O oder LiAlH₄.



	X	Schmp. [°C]
IIa	-NO ₂	108-109
IIb	-NH ₂	114-116
IIIa	-NO ₂	72-74

Die Reduktion Ia \rightarrow Ib gelingt jedoch, wie wir jetzt fanden, in über 85-proz. Rohausbeute durch Erhitzen in überschüssigem *Phenylhydrazin*⁶⁾, das zugleich als Lösungsmittel fungiert. Diese Methode führt auch im Falle von IIIa zum Reduktionsprodukt; mit NaSH wird im wesentlichen Ausgangsmaterial zurück-erhalten.

In dem - wegen der günstigen Möglichkeit zur Schwefeleextrusion⁷⁾ - für Modellversuche ausgewählten Dithia[3.3]metacyclophan-System bewirkt der Übergang von der Nitrogruppe in Ia zur Aminogruppe in Ib eine außerordentlich starke Verschiebung des ¹H-NMR-Signals des intraanularen aromatischen Protons (H_i in Abb. 1) nach sehr hoher Feldstärke. Daraus kann geschlossen werden⁸⁾, daß die in Abb. 1 formulierten dynamischen Gleichgewichte zugunsten der Konformationen *syn*-Ia und *anti*-Ib verschoben sind. Außer sterischen Gründen (Raumbedarf $\text{NO}_2 > \text{NH}_2$) dürften hierbei die unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften der NO_2^- und NH_2 -Substituenten eine Rolle spielen, die sowohl die π -Elektronendichte der Benzolringe beeinflussen als auch bei der *anti*-*syn*-Ringtopomerisierung direkt mit H_i wechselwirken können. Im Einklang mit dieser Deutung steht, daß die Protonenresonanzen beider Verbindungen temperatur-unabhängig sind.

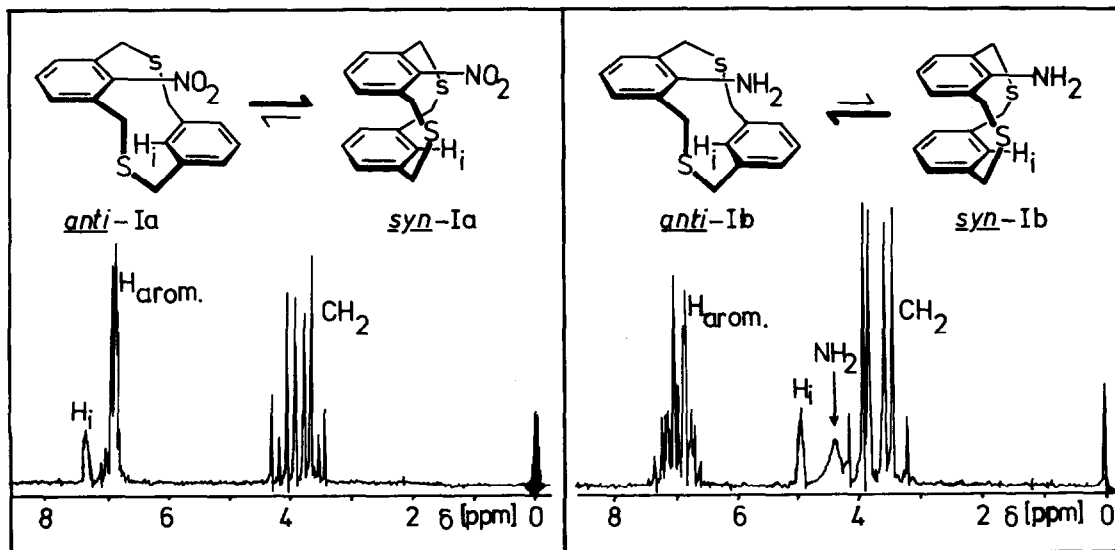
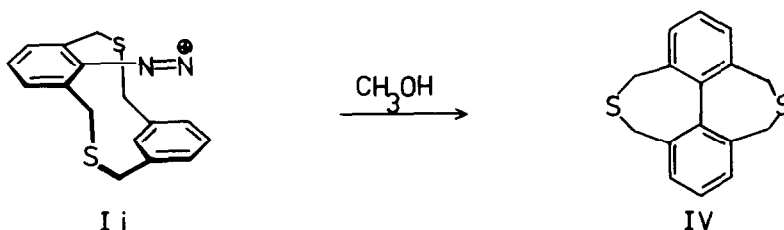


Abb. 1. ¹H-NMR-Spektren von Ia und Ib (in CDCl_3 ; 60 MHz).

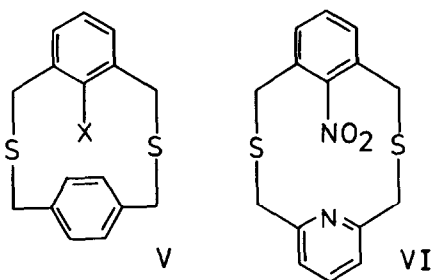
Die intraanulare Aminogruppe in Ib ist durchaus zu *chemischen Reaktionen* fähig. Der H/D-Austausch mit D_2O kann leicht ¹H-NMR-spektroskopisch beobachtet werden. Acetylierung mit Acetanhydrid liefert Ie [$\delta(H_i) = 5.54$], Tosylierung If [$\delta(H_i) = 5.9$]. Umsetzung von Ib mit Dimethylsulfat führt nicht zu einem einheitlichen Produkt. Dagegen bereitet die Isolierung der sterisch gehinderten

Schiffschen Basen mit Benzaldehyd und Salicylaldehyd Ig [$\delta(H_1)$ im Aromatenbereich] und Ih [$\delta(H_1) = 6.45$; Azomethinproton $\delta = 7.9$] keine nennenswerten Schwierigkeiten.

Schließlich kann Ib diazotiert werden; wegen der Schwerlöslichkeit ist dies nur in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid möglich. Verkochen von in Methanol suspendiertem Ii liefert nicht Ik, sondern unter transanularem Ringschluß IV (Schmp. 266-267°C)⁹⁾, ohne daß wie bei der "Pschorr-Reaktion" Kupfer als Katalysator erforderlich wäre. Kuppeln des Diazoniumsalzes mit N,N'-Dimethylanilin führt zu der orangefarbenen Azoverbindung IZ.

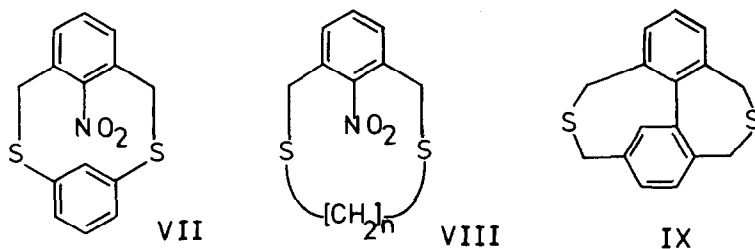


Auch der Cyclus Va und Benzenophane mit aliphatischer Brücke wie VIII (z.B. n=8; Schmp. 80°C) lassen sich mit Phenylhydrazin selektiv reduzieren¹⁰⁾; bei dem Pyridinophan VI (Schmp. 159-161°C) und dem nur zehngliedrigen VII (Schmp. 204-205°C) gelang dies unter analogen Bedingungen bisher nicht.



	X	Schmp. [°C]
Va	-NO ₂	195-198 (subl.)
b	-NH ₂	219-222 (subl.)
c	-N ₂ ⁺	-
d	-OCH ₃	-
e	-N=N-C ₆ H ₄ -4-N(CH ₃) ₂	252-254

Verkochen des aus Vb erhältlichen Diazoniumsalzes in Methanol führt weder zu Vd noch zu dem bei transanularem Ringschluß erwarteten interessanten Polycyclus IX. Dagegen kann die intraanulare Diazoniumgruppe in Vc durch Kupplung mit Dimethylanilin zur orangefarbenen Azoverbindung Ve nachgewiesen werden.



Verfahren zur Reduktion von (sterisch gehinderten) NO_2 -Gruppen bei Anwesenheit von benzyllisch gebundenem Sulfidschwefel (Ia+Ib):

3.17 g (10 mmol) Ia werden in 20 g Phenylhydrazin unter Rühren 22 h bei einer Badtemperatur von 190-200°C erhitzt. Man läßt abkühlen, gibt 50 ml Methanol zu und vervollständigt die sofort einsetzende Kristallisation durch 24-stündiges Aufbewahren bei -16°C. Die gelblichen Kristalle (2.5 g $\hat{=}$ 87% Rohausb.) werden abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. 2.0 g (70%) fast farblose Kristalle mit Schmp. 165-169°C (subl.).

Das analog aus Va dargestellte Amin Vb fällt in quantitativer Rohausbeute an. Umkristallisation aus Chloroform liefert feine, fast farblose Kristalle mit Schmp. 219-222°C (subl.) in 90-proz. Ausbeute.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literaturverzeichnis und Anmerkungen:

- 1) Beispiele: R.W.Griffin jr. u. N.Orr, *Tetrahedron Letters* 1969, 4567; W.E. Parham, R.W.Davenport u. J.K.Rinehart, *J.Org.Chemistry* 35, 2662 (1970); G.Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York 1971; S.Fujita, S.Hirano u. H.Nozaki, *Tetrahedron Letters* 1972, 403; S.A.Sherrod, R.L. da Costa, R.A.Barnes u. V.Boekelheide, *J.Amer.Chem.Soc.* 96,1565 (1974).
- 2) II und III werden gegenwärtig zur Bestimmung des Einflusses von extraanularen Substituenten auf die Geschwindigkeit der bei diesen Cyclen ablaufenden Ringtopomerisierungen untersucht. Man findet meßbare Unterschiede beim Übergang von X = NO_2 zu NH_2 . F.Vögtle und H.Förster, unveröffentlicht.
- 3) Zur Darstellung von Ia wurde das bislang nicht beschriebene 2,6-Bis(brommethyl)nitrobenzol⁴⁾ (Schmp. 125-128°C) unter Benützung einer 2C-VP-Apparatur⁵⁾ mit 1,3-Bis(mercaptomethyl)benzol umgesetzt.
- 4) F.Vögtle, L.Schunder, P.Neumann, U.Wolz u. W.Wieder, unveröffentlichte Untersuchungen ab 1969. Durch NBS-Bromierung von 2,6-Dimethylnitrobenzol kann auch 2-Brommethyl-6-methylnitrobenzol (Schmp. 52°C) erhalten werden.
- 5) F.Vögtle, *Chemistry and Industry* 1972, 346; *Chemiker-Ztg.* 96, 396 (1972).
- 6) R.Schröter in Houben-Weyl-Müller, *Methoden der Organischen Chemie* Bd. 11/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1957, S. 341 f.
- 7) Vgl. F.Vögtle, *Angew.Chem.* 81, 258 (1969), *internat.edit.* 8, 274 (1969); J.Bruhin u. W.Jenny, *Tetrahedron Letters* 1973, 1215; H.A.Staab u. M.Haenel, *Chem.Ber.* 106, 2190 (1973); M.Haenel u. H.A.Staab, *Chem.Ber.* 106, 2203 (1973); W.Rebafka u. H.A.Staab, *Angew.Chem.* 85, 831 (1973); 86, 234 (1974); *internat. edit.* 12, 776 (1973); 13, 203 (1974); V.Boekelheide, P.H.Anderson u. Th.A.Hylton, *J.Amer.Chem.Soc.* 96, 1558 (1974); dort Hinweise auf weitere Arbeiten.
- 8) Vgl. F.Vögtle u. L.Schunder, *Chem.Ber.* 102, 2677 (1969); F.Vögtle u. P.Neumann, *Tetrahedron* 26, 5299 (1970).
- 9) K.Mislow, M.A.W.Glass, H.B.Hopps, E.Simon u. G.H.Wahl jr., *J.Amer.Chem.Soc.* 86, 1710 (1964).
- 10) Über Untersuchungen zum Raumbedarf der Nitro- und der Aminogruppe, zu denen intraanular substituierte Cyclophane wie VIII und die entsprechenden Aminoverbindungen vorteilhaft herangezogen werden können, wird an anderer Stelle ausführlich berichtet. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß erst bei einer Ringgliederzahl entsprechend $n \geq 8$ ein Durchschwingen der Nitrogruppe durch das Ringinnere von VIII möglich ist.