

Das zu den Messungen verwendete Benzol hatte n_D^{20} 1.5000, es war 2–3 Tage über Na-K-Legierung in der Umlaufapparatur getrocknet worden. Die UV-Spektren wurden im Beckman-DU-Spektrophotometer in n-Heptanlösung (Konzentrationen 10^{-3} bis 10^{-5} Mol/l) aufgenommen, die IR-Spektren z. T. mit einem halbautomatischen Leitz-Gerät, z. T. mit einem Perkin-Elmer, Modell 21.

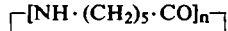
HELMUT ZAHN und HELMUT DETERMANN¹⁾

SYNTHESE CYCLISCHER OLIGAMIDE
DER ϵ -AMINO-CAPRONSÄURE NACH DER AZIDMETHODE²⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg und dem
Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 22. Juni 1957)

Die Synthese der cyclischen Oligamide der ϵ -Amino-capronsäure



(I, $n = 2-6$) nach der Methode von SHEEHAN und RICHARDSON nahm folgenden Verlauf: Carbobenzyloxy-[oligo- ϵ -amino-caproyl]-hydrazid \rightarrow Amino-hydrazid-hydrobromid \rightarrow Amino-azid-hydrobromid \rightarrow Cycloamid.

Die erste Synthese eines cyclischen Oligamids der ϵ -Amino-capronsäure ist E. REXROTH 1955 gelungen³⁾. Aus dem linearen Diamid wurde nach der Methode des gemischten Anhydrids von BOISSONNAS⁴⁾ das cyclische Diamid I, $n = 2$, synthetisiert. Die Ausbeute war mit etwa 10% sehr unbefriedigend. Daher prüften wir andere Methoden zur Synthese von Cycloamiden und fanden mit F. SCHMIDT⁵⁾ die intramolekulare Aminolyse von Amino-oligamid-aziden nach J. C. SHEEHAN und W. L. RICHARDSON⁶⁾ sehr geeignet für die Synthese von c*)-Mono-hexamethylen-adipinamid und c*)-Di-hexamethylen-adipinamid. So wurde beim 28gliedrigen Ring eine Ausbeute von 60% erzielt. Inzwischen erschien eine vorläufige Mitteilung von M. ROTHE und F.-W. KUNITZ⁷⁾ über die Synthese der ringförmigen Oligomeren des Caprolactams I, $n = 2-4$, aus den linearen Oligamid-thioestern durch innermolekulare Aminolyse in

1) Auszug aus der Diplomarb. H. DETERMANN, Univ. Heidelberg 1957.

2) IX. Mitteil. über Oligomere vom Polyamid- und Polyestertyp. VIII. Mitteil. vgl. H. ZAHN, P. MIRÓ und F. SCHMIDT, Chem. Ber. 90, 1411 [1957].

3) Dissertat. Univ. Heidelberg 1955. Vgl. H. ZAHN und E. REXROTH, Z. analyt. Chem. 148, 181 [1955].

4) R. A. BOISSONNAS und I. SCHUMANN, Helv. chim. Acta 35, 2229 [1952].

5) F. SCHMIDT, Versuche 1956 im Rahmen der Doktorarbeit; vgl. Vortrag Freiburg 1.2. 1957; Angew. Chem. 69, 239, 270 [1957].

6) J. Amer. chem. Soc. 76, 6329 [1954].

*) c: Cyclo.

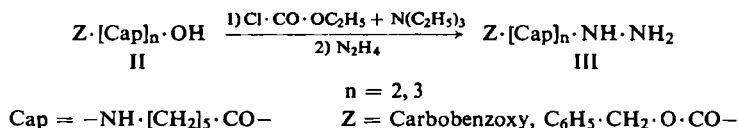
7) Angew. Chem. 68, 414 [1956]; vgl. „Neuere Entwicklung auf dem Gebiet der Theorie und Praxis der Hochpolymeren“, Tagungsbericht 1956 der Chemischen Gesellschaft in der DDR und Mitteil.-Bl. der Chem. Ges. in der DDR 5, 71 [1957].

stark verdünnter Lösung in wasserfreiem Dimethylformamid⁸⁾. Als Ausbeuten wurden für $n = 2$ 50%, $n = 3$ 20% und $n = 4$ 40% genannt. Pentameres vom Schmp. 254° und Hexameres vom Schmp. 258° lassen sich ebenfalls gewinnen. Ausbeuten werden hier nicht genannt. Obwohl Rothe und Kunitz damit die größeren Ringmoleküle ($n = 3-6$) als erste synthetisierten, ließen es die eigenen guten Erfahrungen bei der Synthese der Ringoligomeren vom Nylon 66-Typ nach Sheehan lohnend erscheinen, diese auch für die Synthese der cyclischen Poly- ϵ -aminocaproyle zu verwerten. Dies gelang überraschend glatt in hohen Ausbeuten bis zum Hexameren.

I. HYDRAZIDE $Z \cdot [\text{Cap}]_n \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$

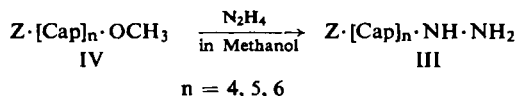
Die Hydrazide III wurden nach zwei verschiedenen Methoden gewonnen. Die niedrigen Glieder aus den Carbobenzoxy-oligamid-säuren II und Hydrazin nach dem Anhydridverfahren, die höheren durch Hydrazinolyse der Carbobenzoxy-oligamid-methylester.

Anhydridmethode:



Auf diese Weise hatte REXROTH⁹⁾ die Hydrazide III, $n = 2, 3$, bereits dargestellt. Wir finden jetzt für $n = 3$ den höheren Schmelzpunkt von 157°. Die an sich elegante Methode versagt bei den höheren Gliedern wegen der ungenügenden Löslichkeit von $Z \cdot [\text{Cap}]_4 \cdot \text{OH}$ bei -5° , so daß die Darstellung eines gemischten Anhydrids schwierig wird.

Hydrazinolyse:



Die Carbobenzoxy-methylester (IV, $n = 4-6$) wurden durch Vereinigung von Carbobenzoxy-oligamid-säuren (II) und Oligamid-methylester-hydrochloriden nach dem Anhydridverfahren gewonnen. In einer früheren Arbeit¹⁰⁾ war bereits die analoge Darstellung von $Z \cdot [\text{Cap}]_4 \cdot \text{OC}_2\text{H}_5$ beschrieben worden. Die Hydrazinolyse der Ester IV gelang erst, als man eine 5-10-proz. Lösung von Hydrazinhydrat in Methanol bis zu 50 Stdn. unter Rückfluß einwirken ließ. Dann war nach Abspaltung der Carbobenzoxygruppe kein Amino-oligamidester mehr nachzuweisen.

⁸⁾ Erstmals wurden Ringschlußreaktionen mit Hilfe energiereicher Ester von R. SCHWYZER (Helv. chim. Acta 37, 647 [1954]) durchgeführt, der aus *S*-Triglycyl-thioglykolsäurehydrobromid *c*-Hexaglycyl erhielt. Auch G. W. KENNER und J. M. TURNER (Chem. and Ind. 1955, 602), verwendeten bereits den *p*-Nitro-thiophenylester zur Synthese von *c*-Glycyl-leucyl-glycyl-leucyl-glycyl.

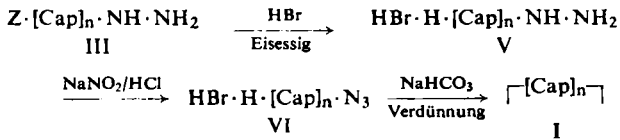
⁹⁾ E. REXROTH, Dissertat. Univ. Heidelberg 1955. Vgl. H. ZAHN, P. RATHGEBER, E. REXROTH, R. KRZIKALLA, W. LAUER, P. MIRÓ, H. SPOOR, F. SCHMIDT, B. SEIDEL und D. HILDEBRAND, Angew. Chem. 68, 229 [1956].

¹⁰⁾ H. ZAHN und D. HILDEBRAND, Chem. Ber. 90, 320 [1957].

2. RINGSCHLUSS

Die feinst pulverisierten und getrockneten Carbobenzyloxy-hydrazide III, $n = 2-6$, lassen sich nach dem Verfahren von DOV BEN-ISHAI¹¹⁾ mit Bromwasserstoff/Eisessig in die Aminohydrazid-hydrobromide V überführen, die nach dem Ausfällen mit Äther in Wasser gelöst und nach Zugabe eines Äquivalentes Säure mit einem Äquivalent Natriumnitrit vorsichtig azidiert werden.

Die sehr verdünnte wäßrige (5 mMol in 5-15 l Wasser) Lösung der Aminoazid-hydrobromide VI wird mit Natriumhydrogencarbonat in die freien Aminoazide übergeführt.



Der Ringschluß erfolgt während des Stehenlassens (1-2 Tage) der verdünnten Azidlösung bei 0°. Man braucht dann nur das Lösungsmittel einzudampfen und die ausfallenden Cycloamide aus Wasser umzukristallisieren. Die Ausbeuten liegen zwischen 60 und 80 %. Lediglich beim Trimeren ließ sich bisher die analysenreine freie Verbindung nicht erhalten, was für das Vorliegen einer Einschlußverbindung spricht. Es stehen jedoch die Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Sublimierbarkeit, Kristallform, Chromatogramm, Fehlen von Endgruppen, in Übereinstimmung mit der Annahme, daß es sich im wesentlichen um das Triamid handelt.

3. EIGENSCHAFTEN DER CYCLOAMIDE

In Tab. I werden die Schmelzpunkte unserer synthetischen Oligamide mit denen, die frühere Bearbeiter angeben, verglichen.

Tab. I. Schmelzpunkte cyclischer Oligamide der ϵ -Amino-capronsäure $\text{--[Cap]}_n\text{--}$ in °C

n	Diese Arbeit	REXROTH isoliert ³⁾	synthet. ⁹⁾	KUNDE isoliert ¹²⁾	I. ROTHE und M. ROTHE isoliert ¹³⁾	M. ROTHE und F.-W. KUNITZ, synthet. ⁷⁾
2	348	348	348	—	348	(348)
3	(245)	251	—	—	244-245	(244-245)
4	261	257	—	260	240	(240)
5	253	—	—	253	—	254
6	260	—	—	—	—	258

Das Dimere schmilzt rund 100° höher als die übrigen Cycloamide, bei denen Tetra- und Hexameres etwa 10° höher schmelzen als Tri- und Pentameres. Im allgemeinen stimmen die Schmelzpunkte unserer synthetischen Präparate gut mit Angaben über

¹¹⁾ DOV BEN-ISHAI und A. BERGER, J. org. Chemistry 17, 1564 [1952].

¹²⁾ J. KUNDE, unveröffentlichte Versuche, 1956; vgl. Angew. Chem. 69, 270 [1957].

¹³⁾ Chem. Ber. 88, 284 [1955].

isolierte Produkte überein. Nur der Schmelzpunkt, den I. ROTHE und M. ROTHE¹³⁾ für das Tetramere angeben, liegt 21° tiefer. Das Hexamere kristallisiert häufig in Sphärolithen, die niedrigen Glieder bilden zwar sehr ähnliche, aber doch unterscheidbare Kristalle.

Das Kratky-Röntgenogramm enthält für Tri-, Tetra- und Pentameres Langperiodenreflexe von 16, 18 und 22 Å. Das aus dem Cyclohexamid durch Reduktion mit LiAlH₄ entstandene Amin zeigt die um 50 % größere Langperiode von 31.5 Å¹⁴⁾.

Die Auswertung der IR-Spektren (KBr-Preßblättchen) liefert die Werte der Tab. 2.

Tab. 2
Wellenzahlen der Absorptionsbanden im IR-Spektrum der synthet. Cycloamide in cm⁻¹

Zuordnung	N—H...O Valenz		C—H Valenz		Amid I	Amid II
[Cap] ₄	3330	3090	2930	2860	1650	1560
[Cap] ₅	3300	3100	2920	2860	1645	1560
[Cap] ₆	3320	3100	2950	2860	1650	1560
$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)	3300	3100	2950	2850	1640—1650	1550—1560
Lit. λ (μ)	3.00	3.25	3.37	3.50	5.06—6.10	6.5

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, Bad Godesberg, und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Düsseldorf, danken wir für Sachbeihilfen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *c*-Bis- ϵ -aminocaproyl (*I*, *n* = 2)

a) *Carbobenzoxy-bis-[\epsilon*-amino-capronsäure]-hydrazid (*III*, *n* = 2): 37.8 g *Z*·[Cap]₂·OH¹⁰⁾ wurden in 500ccm Tetrahydrofuran bei -5 bis -3° mit 10g Triäthylamin versetzt. Danach ließ man bei der gleichen Temperatur 10.8g *Chlorameisensäure-äthylester* unter heftigem Rühren zutropfen. Nach 10 Min. wurde das Triäthylammoniumsalz rasch und unter guter Kühlung abgesaugt und die Lösung des gemischten Anhydrids zu 20ccm 86-proz. *Hydrazinhydrat* in 70ccm Wasser gegeben. Die Mischung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und die fein gepulverte Reaktionsmasse zur Entfernung von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt mit 1-proz. Ammoniak verrieben. Nach dem Waschen mit Wasser wurden 30g (77% d. Th.) eines zur Weiterverarbeitung genügend reinen Präparates vom Schmp. 128° erhalten (Lit.⁹⁾: Schmp. 130°).

b) *c*-Bis- ϵ -aminocaproyl (*I*, *n* = 2): 2g *Z*·[Cap]₂·NH·NH₂ wurden, fein gepulvert, unter Feuchtigkeitsausschluß mit 10g einer 37-proz. Lösung von *Bromwasserstoff* in Eisessig übergossen. Nach 20 Min. Stehenlassen unter gelegentlichem Schütteln war die Kohlendioxydentwicklung beendet und eine klare Lösung entstanden. Das Aminohydrazid-hydrobromid wurde mit absol. Äther gefällt und die Lösung nach Aufbewahrung im Eisschrank abdekantiert. Das halb feste *) Produkt wurde in Äthanol gelöst und mit Äther wieder ausgefällt. Das

¹⁴⁾ H. ZAHN und H. SPOOR, Chem. Ber. 89, 1296 [1956].

*) Das Hydrobromid konnte, wenn der Sirup zwischen dem Umfällen sorgfältig im Vakuum über KOH und H₂SO₄ getrocknet und wenn nicht zu viel Alkohol verwendet wurde, kristallisiert erhalten werden. Es genügte aber die ölige Form für die Reaktion.

Öl wurde, nach erneutem Umfällen aus Äthanol/Äther in 50ccm Wasser gelöst, mit 50ccm $n/10$ HCl versetzt. Bei genau 0° ließ man unter heftigem Rühren eine Lösung von 350mg Natriumnitrit in 5ccm Eiswasser hinzutropfen. Beim weiteren Rühren unter Einhaltung von 0° für 15 Minuten blieb die Lösung völlig klar. Das Azidierungsgemisch wurde in 5l salzfreies Wasser von 0° eingerührt und der Reaktionsansatz mit 5g Natriumhydrogencarbonat schwach alkalisch eingestellt. Nach zwei- bis dreitägigem Belassen bei 0 bis +6° unter gelegentlichem Umrühren wurde neutralisiert und i. Vak. auf 60 bis 70ccm eingengt, wobei eine dichte Kristallabscheidung auftrat. Diese wurde in der Mutterlauge durch Aufkochen gelöst. Nach heißem Filtrieren und langsamem Abkühlen fielen 520mg cyclisches Diamid in großen, relativ dünnen, quadratischen Plättchen an, welche von 225° an eine Umwandlung in Nadeln und einen Schmp. von 348° zeigen. Ausb. 47% d. Th. (bez. auf Carbobenzoxy-hydrazid). Dies entspricht ca. 60% d. Th. für die Azidierung und Cyclisierung, wenn man die Abspaltung der Carbobenzoxygruppe mit einer Ausb. von 75% ansetzt.

2. *c*-Tris- ϵ -aminocaproyl ($I, n = 3$)

a) Carbobenzoxy-tris-[ϵ -amino-capronsäure]-hydrazid ($III, n = 3$): Die wie beim Dimeren aus 24.5g $Z \cdot [Cap]_3 \cdot OH^{10}$, 5g Triäthylamin und 5.4g Chlorameisensäure-äthylester, aber in 500ccm Dimethylformamid, bereitete Lösung des gemischten Anhydrids wurde mit 10ccm Hydrazinhydrat (86-proz.) in 40ccm Wasser umgesetzt und wie beim Dimeren behandelt. Es wurden 21g (83% d. Th.) eines zur Weiterverarbeitung genügend reinen Präparates vom Schmp. 154° erhalten, welches nach Umkristallisieren aus Methanol die analysenreine Substanz vom Schmp. 157° ergab.

$C_{26}H_{43}O_5N_5$ (505.7) Ber. C 61.77 H 8.57 N 13.84 Gef. C 61.88 H 8.76 N 13.93

b) Versuch der Synthese von *c*-Tris- ϵ -aminocaproyl ($I, n = 3$): Von 5g $Z \cdot [Cap]_3 \cdot NH \cdot NH_2$ wurde mit 15g Bromwasserstoff/Eisessig die Carbobenzoxygruppe abgespalten. Nach 2maligem Umfällen wurde in 200ccm $n/20$ HCl mit 700mg Natriumnitrit in 5ccm Eiswasser azidiert. Nach Einrühren der klaren Reaktionslösung in 10l salzfreies Wasser von 0° wurden 3g Natriumhydrogencarbonat zugefügt und 3 Tage bei 0 bis +6° unter gelegentlichem Umrühren stehengelassen. Der Ansatz wurde i. Vak. auf 200ccm eingengt und auf zwei Arten weiterverarbeitet. Wurde mit Salzsäure angesäuert und weiter stark eingengt und das anfallende Produkt aus Wasser umkristallisiert, so resultierten Nadeln von unscharfem Schmp. bis 245°, die im Röntgendiagramm noch deutlich die Reflexe von Kochsalz zeigen. Wurde nur gerade eben neutralisiert und der Eindampfdruckstand unter Feuchtigkeitsausschluß mit absol. Äthanol von einer Fritte extrahiert, um ihn von Salzen zu befreien, so kristallisierten aus dem Alkohol nach starkem Einengen quadratische Plättchen, die aus Wasser umkristallisiert wurden und einen scharfen Schmp. von 251° hatten. Die Mikroanalyse zeigte eine starke Abweichung von den für das Cycloamid errechneten Werten, auch nachdem die Substanz i. Hochvak. bei 250° kurz vor dem Schmelzen sublimiert worden war.

Ber. für $[Cap]_3$	C 63.68 H 9.80 N 12.38
Gef. vor dem Sublimieren	: C 61.45 H 9.71 N 15.43
Gef. nach dem Sublimieren	: C 60.85 H 9.55 N 15.28

3. *c*-Tetrakis- ϵ -aminocaproyl ($I, n = 4$)

a) Carbobenzoxy-tetrakis-[ϵ -amino-capronsäure]-methylester ($IV, n = 4$): 11.4g $Z \cdot [Cap]_3 \cdot OH^{10}$ wurden in 300ccm Tetrahydrofuran gelöst, auf -5° gekühlt, mit 6g Triäthylamin und unter heftigem Rühren mit 3.2g Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Nach 15 Minuten wurden bei der gleichen Temperatur 7.7g ϵ -Amino-capronsäure-methylesterhydrochlorid, in 300ccm Dimethylformamid gelöst, tropfenweise zugegeben. Nach je $1/2$ Stde. Rührens bei -5° und 0° und langsamem Anstieg auf Zimmertemperatur während zwei

Stunden wurde noch eine Stunde weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 1/ Wasser versetzt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und noch feucht aus Methanol/Wasser (50:50) umkristallisiert. Ausb. 13 g (65% d. Th.) vom Schmp. 154–155°. Das Analysenpräparat hatte aus Methanol den Schmp. 156°.

$C_{33}H_{54}O_7N_4$ (618.8) Ber. C 64.05 H 8.79 N 9.05 Gef. C 64.07 H 8.85 N 9.16

b) *Carbobenzoxy-tetrakis-[\epsilon-amino-capronsäure]-hydrazid (III, n=4)*: 9.3 g $Z \cdot [Cap]_4 \cdot OCH_3$ wurden in 70ccm Methanol warm gelöst und mit 2ccm 86-proz. *Hydrazinhydrat* 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurden weitere 2ccm *Hydrazinhydrat* zugegeben und nochmals 24 Stdn. gekocht, wobei allmählich eine Trübung auftrat. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedene Kristallmasse wurde aus viel Methanol umkristallisiert und ergab 6.5 g *Hydrazid* (70% d. Th.) vom Schmp. 170–172°. Die analysenreine Verbindung hatte aus Methanol den Schmp. 172°.

$C_{32}H_{54}O_6N_6$ (618.8) Ber. C 62.11 H 8.80 N 13.58 Gef. C 62.20 H 8.45 N 13.34

c) *c-Tetrakis- ϵ -aminocaproyl (I, n = 4)*: Aus 3.2 g $Z \cdot [Cap]_4 \cdot NH \cdot NH_2$ wurde, wie beim Dimeren beschrieben, 2mal umgefälltes *Aminohydrazid-hydrobromid* gewonnen, dieses in 100ccm $n/20$ HCl mit 350 mg *Natriumnitrit* bei 0° azidiert und das Reaktionsgemisch in 7l salzfreies Wasser gegossen. Der mit 4 g *Natriumhydrogencarbonat* alkalisch gemachte Verdünnungsansatz wurde nach 3tägigem Aufbewahren bei 0 bis +6° unter gelegentlichem Rühren auf p_H 5–6 angesäuert und i. Vak. auf 50ccm eingeengt. Dabei kam es direkt zur kristallinen Ausscheidung von 1.2 g *Cyclotetramid* in sehr dünnen quadratischen Plättchen vom Schmp. 256°. Ausb. 53% d. Th., (bez. auf das *Carbobenzoxy-hydrazid*) oder ca. 70% d. Th. für die Azidierung mit Cyclisierung. Die aus Wasser umkristallisierte analysenreine Verbindung hatte bei unzerriebenen Plättchen den Schmp. 261°.

Netzebenenabstände in Å:

16 (sss), 7.43 (ss), 6.54 (ss), 5.97 (m), 5.64 (ss), 5.18 (s), 5.06 (s), 4.67 (sst), 4.53 (m), 4.19 (sst), 4.08 (ss), 3.86 (s), 3.68 (s), 3.25 (ss), 2.96 (s), 2.65 (ss), 2.45 (ss).

$C_{24}H_{44}O_4N_4$ (452.6) Ber. C 63.68 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.46 H 9.61 N 12.42

4. *c-Pentakis- ϵ -aminocaproyl (I, n = 5)*

a) *Bis-[\epsilon-amino-capronsäure]-methylester-hydrochlorid*: 12.2 g $H \cdot [Cap]_2 \cdot OH^{10)}$ wurden in 50g 25-proz. *methanolischer Salzsäure* gelöst. Das Lösungsmittel wurde nach 2tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit weiteren 50g *Methanol/Salzsäure* einen Tag aufbewahrt. Die nach dem Abdestillieren erhaltene Kristallmasse wurde aus *Aceton* mit wenig *Methanol* umkristallisiert und ergab 10g (68% d. Th.) eines chromatographisch reinen Produktes vom Schmp. 120–122°, das so weiter verwendet wurde. R_F -Wert in SBA¹⁵⁾ 0.67.

b) *Carbobenzoxy-pentakis-[\epsilon-amino-capronsäure]-methylester (IV, n = 5)*: Aus 24.5 g $Z \cdot [Cap]_3 \cdot OH$ wurde mit 10g *Triäthylamin* und 5.4 g *Chlorameisensäure-äthylester* in 450ccm *Dimethylformamid* das gemischte Anhydrid hergestellt. Zu dieser Lösung wurden tropfenweise bei –5° 12g $HCl \cdot H \cdot [Cap]_2 \cdot OCH_3$, in 150ccm *Dimethylformamid* gelöst, zugegeben und bei den üblichen Temperaturen die üblichen Zeiten gerührt. Nach dem Versetzen mit Wasser wurde das schlecht abzusaugende Produkt nach Waschen mit Wasser noch feucht aus *Methanol* umkristallisiert. Ausb. 25g (65% d. Th.) an analysenreinem Ester vom Schmp. 169°.

$C_{39}H_{65}O_8N_5$ (732.0) Ber. C 64.00 H 8.95 N 9.55 Gef. C 63.95 H 8.90 N 9.58

¹⁵⁾ SBA = sek.-Butanol/90-proz. Ameisensäure/Wasser (75:15:10).

c) *Carbobenzoxy-pentakis-[ε-amino-capronsäure]-hydrazid (III, n = 5)*: 14.6 g $Z \cdot [Cap]_5 \cdot OCH_3$ wurden in 350ccm Methanol heiß gelöst und mit 7ccm 96-proz. *Hydrazinhydrat* 24 Stdn. gekocht. Nach Zugabe von weiteren 7ccm *Hydrazinhydrat* erfolgte innerhalb 40stdg. Kochens eine Kristallabscheidung. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, das Produkt mit Methanol gewaschen und aus ca. 500ccm Methanol/Wasser umkristallisiert. Es wurden 11 g (75% d.Th.) noch mit etwas Ester verunreinigtes Hydrazid erhalten, das gleich weiter verarbeitet wurde. Die völlige Befreiung von Ester ist schwierig und liefert nach sehr häufigem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser das Analysenpräparat vom Schmp. 177°.

$C_{38}H_{65}O_7N_7$ (732.0) Ber. C 62.36 H 8.95 N 13.40 Gef. C 62.30 H 8.94 N 12.82

d) *c-Pentakis-ε-aminocaproyl (I, n = 5)*: 3.6 g $Z \cdot [Cap]_5 \cdot NH \cdot NH_2$ wurden fein gepulvert mit 20 g *Bromwasserstoff/Eisessig* (37-proz.) unter Kohlendioxydentwicklung durch ganz leichtes Erwärmen innerhalb 1/2 Stde. gelöst. Der mit Äther gefällte und mit Alkohol-Äther umgefällte Sirup des Aminohydrazid-hydrobromids wurde in 100ccm *n/20 HCl* klar gelöst und sofort unter Durchmischung mit einem Vibrator bei genau 0° mit 350mg *Natriumnitrit* in 5ccm Eiswasser azidiert. Während der 15 Min. Reaktionszeit kam es zur Ausscheidung dichter weißer Flocken, die sich aber beim Einrühren in 12 l Eiswasser als Verdünnungsansatz wieder klar lösten. Nach Zugabe von 8 g *Natriumhydrogencarbonat* wurde 3 Tage bei 0 bis 6° stehengelassen und gelegentlich umgerührt. Das Einengen i. Vak. auf 100ccm ergab 1.7 g der in rechteckigen Säulen kristallisierten Substanz, die, aus viel Wasser umkristallisiert, den Schmp. 253° zeigte. Ausb. 60% d.Th. (bez. auf das Carbobenzoxy-hydrazid) oder ca. 80% für Cyclisierung mit Azidierung.

Netzebenenabstände in Å:

18 (ss), 7.43 (ss), 6.45 (s), 5.34 (sm), 4.61 (st), 4.49 (st), 4.20 (st), 3.80 (m), 3.70 (ss), 3.10 (s).

$C_{30}H_{55}O_5N_5$ (565.8) Ber. C 63.68 H 9.80 N 12.38 Gef. C 64.08 H 9.57 N 12.48

5. *c-Hexakis-ε-aminocaproyl (I, n = 6)*

a) *Tris-ε-amino-capronsäure]-methylester-hydrochlorid, (HCl · H · [Cap]_3 · OCH_3)*: 18 g $H \cdot [Cap]_3 \cdot OH^{10)}$ wurden in 100 ccm 25-proz. *methanolischer Salzsäure* gelöst und wie bei 4.a) behandelt. Nach mehrfachem Überdestillieren von Methanol wurden, aus *Tetrahydrofuran*/Dimethylformamid umkristallisiert, 13 g (63% d.Th.) des Esterhydrochlorids vom Schmp. 146 - 148° erhalten.

R_F -Wert in SBA¹⁵⁾ 0.69. Schmp. der analysenreinen Verbindung 149 - 150°.

$C_{19}H_{37}O_4N_3 \cdot HCl$ (408.0) Ber. C 55.93 H 9.39 N 10.30 Cl 8.68
Gef. C 56.03 H 9.18 N 10.27 Cl 8.91

b) *Carbobenzoxy-hexakis-[ε-amino-capronsäure]-methylester, (IV, n = 6)*: Zu der Lösung des gemischten Anhydrids aus 14.7 g $Z \cdot [Cap]_3 \cdot OH$, 6.1 g *Triäthylamin* und 3.2 g *Chlorameisensäure-äthylester* in 300ccm *Dimethylformamid* wurden 12.2 g $HCl \cdot H \cdot [Cap]_3 \cdot OCH_3$, in 400ccm *Dimethylformamid* gelöst, bei -5° unter heftigem Rühren langsam hinzugefügt. Nach 2 Stdn. bei Temperaturen unter 0° und 2 Stdn. bei 0 - 5° wurde noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Stehenlassen über Nacht entstand beim Versetzen mit 1000ccm Wasser eine Emulsion, aus welcher das Produkt nach Zugabe von ca. 100ccm Äther ausflockte und nun bequem abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden konnte. Kristalle aus ca. 1000ccm 25-proz. wäbr. Methanol, Ausb. 18 g (70% d.Th.) vom Schmp. 175°. Die analysenreine Verbindung zeigte den Schmp. 178°.

$C_{45}H_{76}O_9N_6$ (845.1) Ber. C 63.96 H 9.06 N 9.95 Gef. C 63.82 H 9.23 N 9.88

c) *Carbobenzoxy-hexakis-[ε-amino-capronsäure]-hydrazid (III, n = 6)*: 3 g $Z \cdot [Cap]_6 \cdot OCH_3$ wurden in 250ccm 25-proz. wäbrigem Methanol heiß gelöst und mit 15ccm 96-proz. *Hydra-*

zinhydrat 2 Tage gekocht. Darauf wurden weitere 5ccm Hydrazinhydrat zugesetzt und nochmals 2 Tage, also insgesamt 100 Stdn., unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei wiederum Trübung und Abscheidung des Hydrazids auftrat. Die beim Abkühlen erhaltene Kristallmasse wurde aus ca. 200ccm wenig Wasser enthaltendem Methanol umkristallisiert und ergab 2.3 g (75% d.Th.) eines zur Weiterverarbeitung genügend reinen Produkts. Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol lieferte die analysenreine Verbindung vom Schmp. 181°.

$C_{44}H_{76}O_8N_8$ (845.0) Ber. C 62.54 H 9.07 N 13.25 Gef. C 62.80 H 9.30 N 13.09

d) *c-Hexakis- ϵ -aminocaproyl* ($I, n = 6$): 4.2 g $Z \cdot [Cap]_6 \cdot NH \cdot NH_2$ wurden, staubfein pulververt, in 70ccm *Bromwasserstoff*/Eisessig unter Verwendung einer Glasvibratorstange und Silikon-Kautschukdichtung bei Feuchtigkeitsausschluß $1/2$ Stde. vibriert, wobei gegen Ende ganz leicht erwärmt wurde. Die anfangs pulvrige Beschaffenheit der Substanz änderte sich dabei unter Kohlendioxydentwicklung, und es entstand eine homogene Suspension, aus welcher sich durch kurzes Vibrieren mit absol. Äther ein festes, weißes, an der Luft stark rauchendes Salz ausfällen ließ, das abgesaugt und 2mal aus Alkohol/Äther umgefällt wurde. Das nun leichtflüssige Hydrazid-hydrobromid wurde nach Abgießen des Lösungsmittels sofort in 100ccm Wasser glatt gelöst und nach Zugabe von 50ccm $n/10$ HCl sofort unter Vibrieren bei 0° tropfenweise mit 350 mg *Natriumnitrit* in Eiswasser versetzt. Im Laufe von 15 Min. entstand ein fester Brei, der sich aber beim Einrühren in den Verdünnungsansatz (15l salzfreies Eiswasser) klar löste. Nach Zusatz von 10 g Natriumhydrogencarbonat kam es unter Rühren bei 0 bis 4° allmählich zur Ausscheidung von weißen Flocken. Nach 12stdg. Rühren wurde der Ansatz noch 2 Tage bei tiefer Temperatur gehalten und dann filtriert. Der Rückstand wurde aus 200ccm Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert und ergab 1.1 g cyclisches Hexaamid vom Schmp. 259–261°. Das neutralisierte und i. Vak. auf 150ccm eingeeengte Filtrat lieferte weitere 0.6 g flockiger Abscheidung vom Schmp. 256°. Gesamtausb. 1.7 g (50% d.Th.), bez. auf das Carbobenzoxy-hydrazid, oder ca. 65% d.Th. für Cyclisierung mit Azidierung. Das Analysenpräparat, aus Methanol/Wasser, bestand aus zu Kugeln geordneten Nadelbüscheln, die sich leicht zu Flocken aggregieren. Schmp. 260°.

Netzebenenabstände in Å:

22 (ss), 7.34 (s), 5.50 (sm), 4.89 (ss), 4.33 (sst), 4.15 (ss), 3.85 (st), 3.10 (ss), 2.66 (ss), 2.41 (s).

$C_{36}H_{66}O_6N_6$ (678.9) Ber. C 63.68 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.82 H 9.72 N 12.23

e) *c-Hexa-hexylamin*

1 g *Cyclohexaamid* wurde staubfein und staubtrocken portionsweise in 200ccm Tetrahydrofuran eingetragen, die 1 g Lithiumaluminiumhydrid enthielten. Die Mischung wurde 50 Stdn. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Der Komplex und das überschüssige Reduktionsmittel wurden mit feuchtem Tetrahydrofuran zerstört und das Aluminiumhydroxyd durch Zugabe von 90 g 25-proz. Natronlauge in Lösung gebracht. Die sich ausbildende organische Schicht wurde abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. So wurden 500 mg (55% d.Th.) cyclisches Amin als weißes Pulver vom Schmp. 67–68° erhalten. Durch Extraktion mit absol. Äther von einer Fritte konnte man eine übersättigte Lösung herstellen, aus der das Produkt kristallin zu gewinnen war. Schmp. 67°.

Netzebenenabstände in Å:

31.5 (ss), 5.35 (s), 4.72 (sst), 4.31 (sst), 3.83 (st), 3.29 (m), 2.97 (s).

$C_{36}H_{78}N_6 \cdot 2H_2O$ (631.1) Ber. C 68.51 H 13.10 N 13.32 Gef. C 68.44 H 13.16 N 13.45