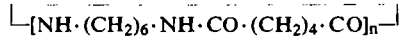


HELMUT ZAHN und FRANZ SCHMIDT¹⁾Mono- und Bis-cyclo-hexamethylenadipinamid²⁾

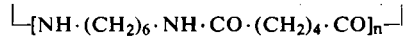
Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg
und dem Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule Aachen
(Eingegangen am 19. Januar 1959)

Die Synthese der cyclischen Oligamide des Hexamethylenadipinamids



(I, $n = 1$ und 2) nach der Azid-Methode gelang nach einem modifizierten Sheehan-Verfahren über die Stufen Aminosäure, Methylester, Hydrazid und Azid.

Nach der Isolierung der Cycloamide I, $n = 1, 2$ und 4, aus Nylonfasern³⁾ war



I

die Synthese dieser Verbindungen von Interesse. Zur Synthese cyclischer Amide großer Ringweite (ausgehend von den linearen Aminosäuren entsprechender Kettenlänge) bevorzugen wir von den bekannten Peptidsynthesen die CURTIUSSCHE Azidmethode unter Verdünnungsbedingungen. Das angewendete Verfahren beruht auf der Möglichkeit, ein Hydrazid, das im Molekül eine Aminogruppe besitzt, in saurer Lösung mit Natriumnitrit ohne wesentlichen Angriff auf die Aminogruppe in das Azid zu überführen⁴⁾. Zur Synthese cyclischer Peptide wurde es erstmals von J. C. SHEEHAN und W. L. RICHARDSON⁵⁾ herangezogen, wobei das Hydrochlorid des Peptidazids in Eiswasser im Verdünnungsansatz mit NaHCO_3 in das reaktive Amino-peptid-azid übergeführt wurde. In der vorliegenden Arbeit wird diese Methode bezüglich der Darstellung der Amino-peptid-hydrazide modifiziert. Dieses modifizierte Verfahren bewährte sich auch zur Synthese der cyclischen Amide der ϵ -Amino-capronsäure, die mit H. DETERMANN⁶⁾ bis zum Hexameren, mit J. KUNDE⁷⁾ zum Nonameren aufgebaut werden konnten.

DIE STUFEN DER SYNTHESE

Das Schema zeigt die Reaktionsfolge, die zur Synthese der beiden Cycloamide führte.

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. F. SCHMIDT, Univ. Heidelberg 1957; vgl. *Angew. Chem.* **69**, 239, 270 [1957].

²⁾ XV. Mittell. über Oligomere. XIV. Mittell.: H. ZAHN und H. SPOOR, *Chem. Ber.* **92**, 1375 [1959], vorstehend.

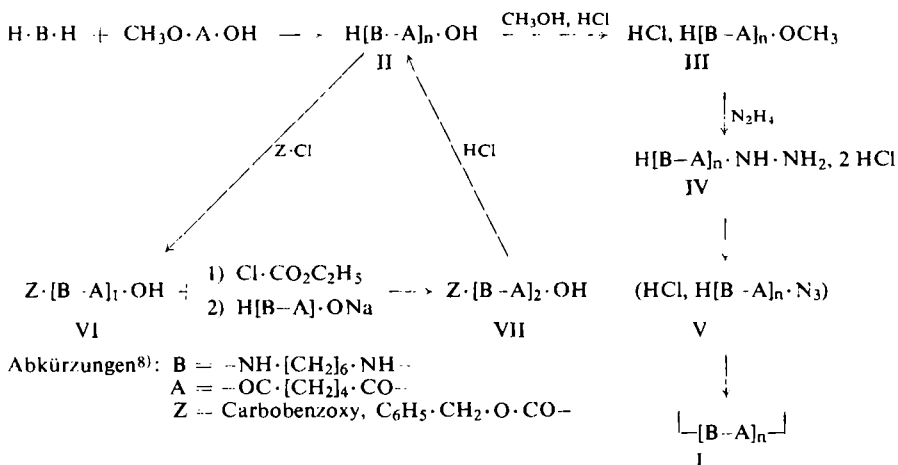
³⁾ H. ZAHN, P. MIRO und F. SCHMIDT, *Chem. Ber.* **90**, 1411 [1957].

⁴⁾ M. Z. MAGEE und K. HOFMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1515 [1949].

⁵⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 6329 [1954].

⁶⁾ H. ZAHN und H. DETERMANN, *Chem. Ber.* **90**, 2176 [1957].

⁷⁾ H. ZAHN und J. KUNDE, *Angew. Chem.* **69**, 713 [1957]; *Liebigs Ann. Chem.* **618**, 158 [1958].



Darstellung der Aminosäuren II und ihrer Methylester III: Zur Synthese der monomeren Aminosäure II, $n = 1$, wurde Adipinsäure-monomethylester mit Hexamethylendiamin in Dioxan unter Rückfluß aminolysiert. Das dioxanunlösliche Reaktionsprodukt ließ man zur Abtrennung salzartig gebundenen Hexamethylendiamins über den stark sauren Ionenaustauscher Dowex 50 in Form seines Pyridin-salzes laufen. Während das Diamin festgehalten wurde, passierte die Aminosäure die Säule und wurde in Ausbeuten von 55–60% erhalten. Analysenreine Präparate wurden über das Carbobenzyoxyderivat mit anschließender Hydrogenolyse gewonnen.

Für die Synthese der *dimeren* Aminosäure (II, $n = 2$) bedienten wir uns der auch in der Reihe der Poly- ϵ -aminocaprinsäuren⁹⁾ bewährten Anhydridmethode: Carbobenzyoxyhexamethylenadipinamid (VI) wurde bei -5° mit Chlorameisensäure-äthylester und Triäthylamin in Tetrahydrofuran in das gemischte Anhydrid übergeführt, das man mit dem Natriumsalz der freien Aminosäure (II, $n = 1$) zu $\text{Z} \cdot [\text{B}-\text{A}]_2 \cdot \text{ONa}$ (VII) umsetzte. Da sich die Z-Derivate der Oligamide nur sehr langsam mittels katalytisch aktivierten Wasserstoffs decarbobenzyoxylieren ließen, wurde das Verfahren von R. B. MERRIFIELD und D. W. WOOLLEY¹⁰⁾ geprüft. Konz. Salzsäure griff die Oligamide bei 40° innerhalb von 5 Stdn. nicht an, wie papyrographisch leicht nachzuweisen war. Andererseits wurden die Z-Schutzgruppe sowie Estergruppen in wenigen Stunden glatt abgespalten. Nach dem Abdestillieren der Salzsäure erhielt man die Hydrochloride der Aminosäuren, die durch Umfällen aus Eisessig/Äther gereinigt wurden.

Leicht bildeten sich die Methylester III aus den Hydrochloriden der Aminosäuren oder den freien Aminosäuren durch Stehenlassen und bzw. oder kurzes Erhitzen in methanolischer Salzsäure.

⁸⁾ H. ZAHN und W. LAUER, Makromolekulare Chem. **23**, 85 [1957]; H. ZAHN und Mitarbb., Angew. Chem. **68**, 229 [1956].

⁹⁾ H. ZAHN und D. HILDEBRAND, Chem. Ber. **90**, 320 [1957].

¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 4646 [1956].

Die Hydrazide IV: Die Hydrazinolyse besonders der höheren und schwerlöslichen Aminosäure-methylester gelang erst durch Anwendung eines großen Überschusses an Hydrazinhydrat (10- bis 15-proz. Lösung in wäßrigem Methanol oder Propanol) bei Siedetemperatur innerhalb von 12–80 Stdn. Die Hydrazide ließen sich über die Dihydrochloride reinigen.

Die Cyclisierung: Das Cyclisierungsverfahren nach SHEEHAN und RICHARDSON⁵⁾ verlangt 1. die Überführung der Amino-hydrazide IV in saurer Lösung in die Ammonium-azide V und 2. deren intramolekulare Reaktion nach Freilegung der Amino-gruppe durch Alkalizusatz.

Die Azidierung der Hydrazid-dihydrochloride von IV, $n = 1, 2$, gelang glatt durch Lösen in der stöchiometrischen Menge 0.1 *n* HCl und Zusatz der äquivalenten Menge Natriumnitrit bei 0°, wobei sich die Azid-hydrochloride ausschieden.

Beim Eingießen der Azidierungsgemische in den wäßrigen Verdünnungsansatz (Konzentration etwa 10^{-3} molar) gingen die Azide wieder in Lösung. Mit Natriumhydrogencarbonat brachte man das p_H bei 0 bis +1° auf 8 und ließ den Ansatz mehrere Tage bei +4° stehen. Die papyrographische Untersuchung ergab, daß kaum Polykondensationsprodukte gebildet worden waren. Das dimere Cycloamid (I, $n = 2$) wurde in einer Rohausbeute von 68 % gewonnen, das wasserlösliche Monomere (I, $n = 1$) nur zu 30 %. Die synthetischen Verbindungen stimmten in Schmelzpunkt, Kristallform, Röntgenogramm und papyrographischem Verhalten mit den früher beschriebenen³⁾, aus Nylon 66 isolierten Ringamiden völlig überein und stellten damit deren Konstitution endgültig sicher.

Für die Synthese des cyclischen Monomeren steht inzwischen die elegante Methode von H. STETTER und J. MARX¹¹⁾ aus Adipinsäuredichlorid und 2 Moll. Hexamethylen-diamin zur Verfügung.

Wir danken dem FORSCHUNGSKURATORIUM GESAMTTEXTIL, Frankfurt a. M., der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, Bad Godesberg, und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Düsseldorf, für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *c**)-Mono-hexamethylen-adipinamid (I, $n = 1$)

a) *N*-[ω -Amino-*n*-hexyl]-adipinsäure-monoamid, 12-Amino-6-aza-5-oxo-dodecan-carbonsäure-(1) (II, $n = 1$): Die Mischung von 64 g Adipinsäure-monomethylester in 100 ccm Dioxan und 93 g Hexamethylen-diamin in 200 ccm Dioxan wurde 90 Min. unter Rückfluß gekocht und das Reaktionsprodukt nach längerem Aufbewahren abgesaugt. Das mit Dioxan und Aceton gewaschene Produkt wurde in 800 ccm dest. Wasser gelöst und durch eine mit Pyridin neutralisierte Dowex-50-Säule filtriert. Die Säule, die überschüssiges Hexamethylen-diamin festhielt, wurde mit 1.8 l Wasser nachgewaschen. Das aus den vereinigten wäßr. Lösungen i. Vak. erhaltene Rohprodukt wurde in 300 ccm Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und im Filtrat mit Äther vorsichtig ausgefällt. Waschen mit Aceton und Äther. Schmp. 180–190°, Ausb. 54–60 g (55–60 % d. Th.). Zur Analyse wurde das Hydrochlorid dargestellt und aus Eisessig/Äther umgefällt. Schmp. 125–127°.

$C_{12}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ (280.8) Ber. C 51.32 H 8.98 N 9.98 Cl 12.63
Gef. C 51.21 H 8.85 N 10.05 Cl 12.43

¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 607, 59 [1957].

* c = Cyclo

b) *Methylester-hydrochlorid von II, n = 1 (III, n = 1)*: 37 g *II* ($n = 1$) wurden in 300 ccm 10-proz. *methanol. Salzsäure* innerhalb von 24 Stdn. verestert, die *methanol. Salzsäure* i. Vak. abdestilliert und der sirupöse Rückstand mehrmals mit 100 ccm *Methanol* aufgenommen und dieses abdestilliert. Nach dem Umkristallisieren aus *Aceton/Methanol* (5:1) erhielt man 28 g (63.4 % d. Th.) *Ester-hydrochlorid* vom Schmp. 141--143°.

$C_{13}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ (294.8) Ber. C 52.96 H 9.23 N 9.50 Cl 12.03

Gef. C 52.86 H 9.37 N 9.16 Cl 11.72

c) *Hydrazid der Säure II, n = 1 (Dihydrochlorid) (IV, n = 1)*: Die Mischung von 16 g *III* ($n = 1$) in 150 ccm *Methanol* und 25 ccm *Hydrazinhydrat* wurde 24 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten, hierauf mit 55 ccm 1*n* *NaOH* versetzt und *Methanol*, *Wasser* und *Hydrazinhydrat* i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde wiederholt mit *Wasser* aufgenommen und zur Trockne eingedampft. Hierauf wurde in 1*n* *HCl* aufgenommen und wieder zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ccm *Methanol* übergossen und nach kurzem Erwärmen vom ungelösten *Hydrazin-dihydrochlorid* abfiltriert. Der im Filtrat befindliche Anteil des *Hydrazid-dihydrochlorids* wurde mit *Äther* gefällt, abgesaugt und mit *Äther* gewaschen. Ausb. 12 g (75 % d. Th.), nicht analysenrein.

d) *Hexamethylen-adipinamid-azid (Hydrochlorid) (V, n = 1)*: 2 g *IV* ($n = 1$) wurden in 60 ccm 0.1*n* *HCl* gelöst und das *Azid* bei 0° durch tropfenweisen Zusatz von 410 mg *Natriumnitrit* in 20 ccm kaltem *Wasser* (*Vibrator*) ausgefällt.

e) *c-Mono-hexamethylen-adipinamid, 2,7-Dioxo-1,8-diaza-cyclotetradecan (I, n = 1)*: Das *Azid* wurde in 5 l auf 0° gekühltes *Wasser* eingerührt. Die klare *Azidlösung* wurde mit der wäßr. Lösung von 10 g *Natriumhydrogencarbonat* auf pH 8 gebracht. Der Ansatz wurde nach 3tägig. Aufbewahren bei 0° mit verd. *Salzsäure* neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Beim Auskochen des Destillationsrückstandes mit 200 ccm *Methanol* blieben die anorganischen Salze ungelöst, während aus dem eingedampften und aus *Essigester* umkristallisierten *Methanolauszug* 425 mg (31 % d. Th.) *Rohprodukt* erhalten wurden. Schmp. 252 bis 253° nach mehrmaligem Umlösen aus *Essigester*.

$C_{12}H_{22}N_2O_2$ (226.3) Ber. C 63.69 H 9.80 N 12.38

Gef. C 64.12 H 9.59 N 12.61 Mol.-Gew. 217

2. *c-Bis-hexamethylen-adipinamid (I, n = 2)*

a) *Carbobenzoxyderivat der Säure II, n = 1, 12-[Carbobenzoxy-amino]-6-aza-5-oxo-dodecan-carbonsäure-(1) (VI)*: Einer Lösung von 61 g *II* ($n = 1$) in 150 ccm *Wasser* und 12 g *Ätznatron* ließ man 51 g *Carbobenzoxychlorid* und gleichzeitig 150 ccm 2*n* *NaOH* bei 0° zutropfen, rührte hierauf 4 Stdn. bei Raumtemperatur und saugte den steifen Brei ab. Bei der Aufarbeitung wurde mit *Wasser* gewaschen, das *Natriumsalz* durch Aufkochen in *Eisessig* und Fällern mit *Wasser* in die *Carbonsäure* übergeführt und aus feuchtem *Essigester* umkristallisiert. Aus der Mutterlauge des Reaktionsansatzes wurde weiteres gelöstes *VI* durch *Ansäuern* gefällt und sorgfältig gereinigt. Ausb. 68 g (72 % d. Th.), Schmp. 139°.

$C_{20}H_{30}N_2O_5$ (378.4) Ber. C 63.47 H 7.99 N 7.40 Säurezahl 148.2

Gef. C 63.11 H 8.08 N 7.46 Säurezahl 155.6

b) *Carbobenzoxyderivat der Säure II, n = 2 (VII), 26-[Carbobenzoxy-amino]-6,13,20-triaza-5,14,19-trioxo-hexacosan-carbonsäure-(1) (VII)*: 38 g *VI* wurden in 750 ccm warmem *Tetrahydrofuran* gelöst und die Lösung auf -5° abgekühlt, wobei ein Teil der *Carbonsäure* wieder ausfiel. Nach Zusatz von 10.1 g *Triäthylamin* ließ man die Lösung von 10.9 g *Chlorameisensäure-äthylester* in 25 ccm *Tetrahydrofuran* langsam eintropfen, wobei die Temp. von -5° gehalten wurde. Hierauf gab man die Lösung von 25 g *II* ($n = 1$) in 120 ccm 1*n* *NaOH* bei -5° bis -3° tropfenweise zu, rührte den Ansatz eine weitere Stunde in der Kälte und

4 Stdn. bei Raumtemperatur. Das ausgeschiedene Natriumsalz von VII wurde abgesaugt, in 600 ccm kochendem Eisessig gelöst und im Filtrat die freie Säure mit 1.2–1.5 l Wasser ausgefällt. Waschen mit Wasser und Methanol und wenig Eisessig lieferte 42 g (69 % d. Th.) Carbonsäure VII vom Schmp. 176°.

$C_{32}H_{52}N_4O_7$ (604.8) Ber. C 63.55 H 8.67 N 9.27 Säurezahl 93
Gef. C 63.60 H 8.81 N 9.68 Säurezahl 91

c) *Hydrochlorid des Methylesters der Säure II, n = 2 (III, n = 2)*: Die Carbobenzoxygruppe von 42 g VII wurde durch 3stdg. Einwirkung von konz. Salzsäure bei 40° entfernt, der nach dem Abdestillieren der Salzsäure verbliebene Rückstand in siedendem Methanol gelöst und unter Zusatz von Aktivkohle 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der heiß filtrierte Lösung wurden 24 g (70 % d. Th.) Ester-hydrochlorid erhalten. Schmp. 205–209° (aus Methanol umkrist.).

$C_{25}H_{48}N_4O_5 \cdot HCl$ (521.2) Ber. C 57.62 H 9.48 N 10.75 Cl 6.80
Gef. C 57.83 H 9.49 N 10.55 Cl 7.02

d) *Hydrazid der Säure II, n = 2 (Dihydrochlorid) (IV, n = 2)*: Die Lösung von 10.4 g III ($n = 2$) in 250 ccm heißem Methanol wurde nach Zusatz von 35 ccm Hydrazinhydrat 60 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ausgeschiedenes Hydrazin-hydrochlorid wurde heiß filtrierte. Das gewünschte Hydrazid fiel beim Erkalten des Ansatzes aus, wurde abgesaugt und mehrfach aus je 300 ccm Methanol umkristallisiert. Das Dihydrochlorid wurde durch Aufnehmen in methanol. Salzsäure und Fällern mit Äther erhalten. Schmp. 265–268°.

$C_{24}H_{48}N_6O_4 \cdot 2HCl$ (557.6) Ber. C 51.69 H 9.04 N 15.07 Cl 12.72
Gef. C 51.99 H 9.34 N 14.33 Cl 12.24

e) *c-Bis-[hexamethylen-adipinamid], 2.7.16.21-Tetraoxo-1.8.15.22-tetraaza-cyclooctacosan (I, n = 2)*: In die auf 0° abgekühlte Lösung von 2.5 g IV ($n = 2$) in 45 ccm n_{10} HCl und 15 ccm Wasser ließ man 310 mg Natriumnitrit in 15 ccm kaltem Wasser eintropfen (Vibromischer). Nach 20 Min. fiel das Azid aus. Der gesamte Ansatz wurde in 5 l Wasser (0°) bei kräftigem Rühren eingegossen. Nach 15 Min. war eine klare Lösung entstanden. Zusatz von 15 g Natriumhydrogencarbonat in 250 ccm Wasser brachte das p_H auf ca. 8. Man rührte bei 0 bis +1° noch einige Stunden und ließ den Ansatz 3 Tage bei 0° stehen. Man filtrierte, neutralisierte das Filtrat mit verd. Salzsäure und engte i. Vak. auf 250 ccm ein. Es fielen teils sofort, teils nach längerem Aufbewahren zusammen 1.4 g (68.7 % d. Th.) chromatographisch reines Produkt aus. Umkristallisieren aus Wasser (Schmp. 230–242°), Methanol (241°), Methylcellosolve (240–241°).

$C_{24}H_{44}N_4O_4$ (452.6) Ber. C 63.69 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.60 H 9.56 N 12.26