

MANFRED ROTHE¹⁾

teilweise mitbearbeitet von ROLF TIMLER²⁾

Beckmann- und Schmidt-Umlagerung alicyclischer Diketone. Synthese von Cyclo-diamiden des mittleren Ringbereichs³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)*
und dem Institut für Faserstoff-Forschung, Teltow-Seehof,
der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin

(Eingegangen am 11. September 1961)

Cyclische Diamide, insbesondere des mittleren Ringbereichs, lassen sich ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips durch K. F. Schmidt- und Beckmann-Umlagerung alicyclischer Diketone bzw. ihrer Oxime unter Ringweiterung gewinnen. Aus Cyclohexandion-(1.4) wurde das 8-gliedrige Cyclo-diamid des β -Alanins (I, $n = 2$) und aus Cyclodecandion-(1.6) das 12-gliedrige Cyclo-diamid der ω -Amino-valeriansäure (I, $n = 4$) chromatographisch rein und frei von den mitgebildeten isomeren Ringamiden II erhalten und ihre Struktur durch Partial- und Totalhydrolyse sowie durch die übersichtliche Synthese durch Peptidcyclisierung der betreffenden linearen Dipeptide nach dem Verdünnungsprinzip eindeutig festgelegt.

Die bisher angewendeten Methoden zur Darstellung cyclischer Peptide beruhen auf dem Prinzip, zunächst aus α - oder ω -Aminosäuren die Peptidkette aufzubauen und danach den Ring zu schließen. Das kann dadurch geschehen, daß die an der Carboxylgruppe anhydridartig aktivierte Peptidkette bei hoher Verdünnung cyclisiert wird, oder aber durch Behandlung linearer Peptide mit wasserabspaltenden Mitteln, wobei die Bildung des aktiven Derivats und die Cyclisierung in einer einzigen Stufe hintereinander ablaufen⁴⁾.

Geht man dagegen von einem bereits vorhandenen Ring aus, der einer geeigneten Reaktion unter Bildung eines cyclischen Amids unterworfen werden kann, so entfällt die Notwendigkeit des Arbeitens in hochverdünnter Lösung, und größere Mengen an Ringamiden sollten bequem zugänglich sein. Der wichtigste Anwendungsbereich einer solchen Reaktion dürfte auf dem Gebiet der mittleren Ringe mit 8–12 Ringatomen liegen, die im allgemeinen auch bei Anwendung des Verdünnungsprinzips nur in geringen Ausbeuten aus kettenförmigen Verbindungen entstehen.

*1) Neue Anschrift: Organ.-Chem. Institut der Universität Mainz.

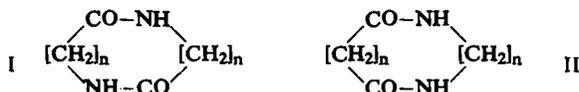
¹⁾ Teil der Habilitationsschrift M. ROTHE, Univ. Halle (Saale) 1960.

²⁾ Diplomarbeit R. TIMLER, Univ. Halle 1956.

³⁾ VIII. Mitteil.: „Lineare und cyclische Oligomere“. Als I.–VII. Mitteil. sollen gelten: Chem. Ber. 88, 284 [1955]; Angew. Chem. 68, 414 [1956]; Tagungsber. Chem. Ges. (DDR) 1956, S. 52; Liebigs Ann. Chem. 609, 88 [1957]; J. Polymer Sci. 30, 227 [1958]; Angew. Chem. 71, 700 [1959]; Makromolekulare Chem. 35, 183 [1960]. Zugleich VIII. Mitteil. über cyclische Peptide; VII. Mitteil.: Angew. Chem. 71, 700 [1959].

⁴⁾ Neueste Übersicht: M. ROTHE, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 148 [1959].

Zwei der von uns untersuchten Möglichkeiten stellen die K. F. Schmidt-Umlagerung⁵⁾ mehrwertiger Ringketone mit Stickstoffwasserstoffsäure und die Beckmannsche Umlagerung⁶⁾ der entsprechenden Ketoxime dar. Mit ihrer Hilfe erschien z. B. die Synthese der Cyclo-dipeptide I der homologen ω -Aminosäuren aus den gut zugänglichen symmetrischen alicyclischen Diketonen gangbar. Ihr prinzipieller Nachteil besteht darin, daß sie nach zwei verschiedenen Richtungen verlaufen können und deshalb Gemische zweier chemisch ähnlicher isomerer Reaktionsprodukte entstehen sollten, nämlich außer den erwünschten Cyclopeptiden (I) noch Ringamide aus Dicarbonsäuren und Diaminen (II).



Aus diesem Grunde verzichteten L. RUZICKA und Mitarbb.⁷⁾ auf eine Zuordnung des Umlagerungsproduktes von Cyclo-triacontandion-(1.16)-dioxim mit starker Schwefelsäure zu einer der beiden Formen I oder II. Nach den unten beschriebenen Versuchen mit anderen hochgliedrigen Ringdiketonen wird es sich um ein Gemisch etwa gleicher Mengen an beiden Isomeren handeln. Die Schmidt-Umlagerung eines cyclischen Diketons gelang erstmals F. WEYGAND und H.-J. DIETRICH⁸⁾ am Beispiel des Succinylobernsteinsäureesters, die zum 1.5-Diaza-cyclooctandion-(4.8)-dicarbonsäure-(2.6)-diäthylester führt.

Bei Anwendung der Beckmannschen Umlagerung müßte das Cyclopeptid aus dem anti-Dioxim entstehen, während die Umlagerung der syn-Form zum Kondensationsprodukt aus Diamin und Dicarbonsäure führen sollte. Dementsprechend erhielten H. N. RYDON und Mitarbb.⁹⁾ aus dem Anthrachinon-anti-dioxim mit Polyphosphorsäure das cyclische Dimere der Anthranilsäure. E. BECKMANN und O. LIESCHE¹⁰⁾ lagerten Anthrachinon-monoxim zu einem Ketoamid um, dessen Oxim bei weiterer Umlagerung dagegen über *N,N'*-Phthaloyl-*o*-phenylendiamin (dem Isomeren des Dianthranilids) das 2-[*o*-Carboxy-phenyl]-benzimidazol lieferte.

Wir haben die Anwendbarkeit der Beckmann- und Schmidt-Umlagerung zur Ringpeptidsynthese am Beispiel des Cyclohexandions-(1.4) und Cyclodecandions-(1.6) sowie dreier höherer Ringketone mit 18, 20 und 22 Ringatomen untersucht, die durch Nitrilcyclisierung nach K. ZIEGLER¹¹⁾ oder intramolekulare Ketendimerisierung nach A. T. BLOMQUIST¹²⁾ zugänglich sind.

UMLAGERUNG VON CYCLOHEXANDION-(1.4)

Diese Umlagerung ist in zwei Laboratorien ohne Erfolg bearbeitet worden. L. MAMLOK¹³⁾ erhielt aus dem Dioxim-hydrochlorid mit Polyphosphorsäure unerwartet 1.4-Diamino-2-chlor-benzol. I. L. KNUNJANZ und B. P. FABRICHNYI¹⁴⁾ erhielten aus dem Di-*p*-toluol-

⁵⁾ Vgl. H. WOLFF, *Org. Reactions* **3**, 307 [1946].

⁶⁾ Vgl. L. G. DONARUMA und W. Z. HELDT, *Org. Reactions* **11**, 1 [1960].

⁷⁾ L. RUZICKA, M. W. GOLDBERG, M. HURBIN und H. A. BROECKENOOGEN, *Helv. chim. Acta* **16**, 1323 [1933].

⁸⁾ *Chem. Ber.* **87**, 482 [1954].

⁹⁾ H. N. RYDON, N. H. P. SMITH und D. WILLIAMS, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 1900.

¹⁰⁾ *Ber. dtsh. chem. Ges.* **56**, 1 [1923].

¹¹⁾ K. ZIEGLER und R. AURNHAMMER, *Liebigs Ann. Chem.* **513**, 58–60 [1934].

¹²⁾ A. T. BLOMQUIST und R. D. SPENCER, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 472 [1947], und spätere Arbeiten.

¹³⁾ *Bull. Soc. chim. France* **1956**, 1182.

¹⁴⁾ *Ber. Akad. Wiss. UdSSR* **68**, 701 [1949].

sulfonsäureester des Dioxims in heißem Methanol nur ein dunkles Öl. Nach der Hydrolyse ließen sich β -Alanin sowie Äthylendiamin und Bernsteinsäure fassen und somit die Bildung beider isomerer Ringamide nachweisen. Nach W. Z. HELDT¹⁵⁾ liefert die Alkoholyse von Oxim-tosylaten jedoch hauptsächlich *O*-Alkyl-lactimäther neben freien Lactamen und Harzen, so daß das genannte Verfahren wenig aussichtsreich erscheint.

Bei unseren Versuchen lag die Hauptschwierigkeit in der Isolierung der Reaktionsprodukte wegen ihrer ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse. Die gebildeten Ringamide sind im Gegensatz zu einfachen Lactamen in apolaren Lösungsmitteln unlöslich, leicht dagegen in stark polaren, z. B. Wasser. Das gleiche gilt für die entstandenen Harze und die bei der Aufarbeitung anfallenden beträchtlichen Mengen an anorganischen Salzen.

Die Umlagerung des Dioxims gelang schließlich mit 1-proz. Oleum bei 110°. Nach Entfernen der Mineralsäure als Bariumsalz wurden zunächst mit wenig Pyridin dunkle Harze abgeschieden und dann mit einem Überschuß das rohe Cyclo-di- β -alanyl gefällt. Weitaus bequemer läßt sich die neutralisierte Reaktionslösung mit Hilfe von Wofatiten entfärben, wobei gleichzeitig durch Hydrolyse mit der starken Säure entstandene lineare Anteile entfernt werden. Auf Grund des guten Sublimationsvermögens oberhalb von 180° lassen sich leicht völlig farblose, papierchromatographisch-, analysen- und schmelzpunktsreine, kristallisierte Präparate in Ausbeuten von 30% d. Th. erhalten. Bei der Totalhydrolyse mit 6*n* HCl bei 110° ist chromatographisch nur β -Alanin und keine Spur Äthylendiamin nachweisbar. Letzteres wurde jedoch im nicht aufgearbeiteten Rohprodukt der Umlagerung nach der Hydrolyse gefunden.

Versuche mit anderen Umlagerungsmitteln befriedigten nicht. Auch ist die Beständigkeit des Dioxims relativ groß, da Beckmannsche Mischung (HCl-gesättigter, acetanhydridhaltiger Eisessig) auch bei längerem Erhitzen keine Wirkung hatte, wie sich aus dem Fehlen von β -Alanin und Äthylendiamin im Hydrolysat ergab. Phosphoroxychlorid in Pyridin¹⁶⁾ sowie *p*-Toluolsulfochlorid in Acetonitril¹⁷⁾ waren gut wirksam, wie sich chromatographisch zeigen ließ, doch waren die Ansätze mit dem erstgenannten Reagens schwer aufzuarbeiten.

Unter besonders milden Bedingungen war dagegen die Schmidt-Umlagerung des Cyclohexandions durchführbar. Ließ man eine Lösung des Diketons in konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung zu einer verdünnten Chloroformlösung von Stickstoffwasserstoffsäure tropfen, so schied sich das Umlagerungsprodukt sofort als weißer Schaum unter Entwicklung von etwa 90% der theoretischen Stickstoffmenge ab. Die Isolierung ergab chromatographisch reines Cyclo-dipeptid in 40-proz. Ausbeute. Das erwartete Cyclo-diamid aus Bernsteinsäure und Äthylendiamin war auch hier chromatographisch nicht nachzuweisen.

Zum Vergleich haben wir das cyclische Dipeptid des β -Alanins auch auf dem umständlicheren Weg nach den Methoden der Peptidsynthese dargestellt. Dazu wurde Carbobenzoxy-di- β -alanin mit Hilfe des Carbodiimid-Verfahrens¹⁸⁻²⁰⁾ in den Thio-

15) J. Amer. chem. Soc. **80**, 5880 [1958].

16) J. SCHMIDT-THOMÉ, Chem. Ber. **88**, 895 [1955].

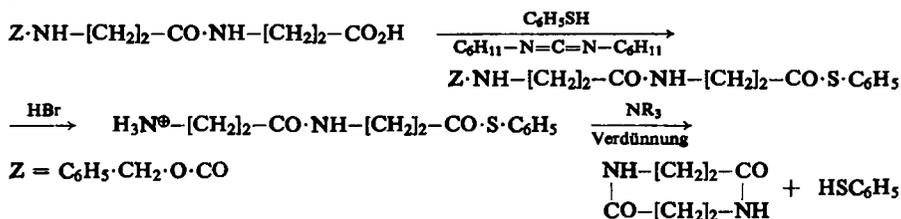
17) G. W. KENNER, A. R. TODD und R. F. WEBB, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1235.

18) M. ROTHE, Tagungsber. Chem. Ges. (DDR) **1956**, S. 52.

19) M. ROTHE und F. W. KUNITZ, Liebigs Ann. Chem. **609**, 88 [1957].

20) D. F. ELLIOTT und D. W. RUSSELL, Biochem. J. **66**, 49 P [1957].

phenylester übergeführt, die Aminoschutzgruppe mit HBr/Eisessig abgespalten und das Dipeptid-thiophenylester-hydrobromid wie bei früheren Cyclopeptidsynthesen¹⁹⁾ in heißem Dimethylformamid unter Zusatz von Triäthylamin nach dem Verdünnungsprinzip cyclisiert.



Allerdings läßt sich das 8-gliedrige Cyclo-dipeptid bei Verwendung von 10^{-3} - bis 10^{-4} -molaren Lösungen nur in etwa 20-proz. Ausbeute isolieren, während in der Hauptsache das sterisch mehr begünstigte, doppelt so große Cyclo-tetrapeptid des β -Alanins (16 Ringatome) entsteht, das durch lineare Verknüpfung zweier Thiolester-Moleküle und anschließenden Ringschluß gebildet wird. Es verbleibt bei der Vakuumsublimation des Ringpeptidgemischs oberhalb von 200° unverändert im Rückstand und läßt sich dadurch von dem flüchtigen Cyclo-dipeptid quantitativ abtrennen.

Das durch Ringschluß erhaltene Cyclopeptid stimmt in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften vollständig mit dem Reaktionsprodukt der Beckmann- und der Schmidt-Umlagerung überein. Identität ergab sich ferner aus dem Debye-Scherrer-Diagramm und dem papierchromatographischen Verhalten in mehreren Laufmittelgemischen.

Als weiterer Konstitutionsbeweis diente die alkalische Partialhydrolyse. Erwartungsgemäß entstanden zwei ninhydrinpositive Hydrolysenprodukte, die papierchromatographisch als β -Alanyl- β -alanin und β -Alanin identifiziert wurden.



Zu dem Zeitpunkt, als β -Alanin im Hydrolysat auftrat, konnten chromatographisch nur noch geringe Mengen des unveränderten Cyclopeptids neben sehr viel linearem Dipeptid nachgewiesen werden. Die Ringsprengung geht danach also leichter vor sich als die Spaltung des linearen Dipeptids. Diese auch in saurer Lösung eintretende Ringspaltung kann bei längerem Aufbewahren der schwefelsauren Lösung nach der Umlagerung zu einer merklichen Verringerung der Ausbeute führen. Die leichte Hydrolysierbarkeit des 8-Ringes entspricht völlig der des 6-gliedrigen Glycinanhydrids. Sie läßt sich dadurch erklären, daß in beiden Verbindungen die Amidgruppen in der energiereichen *cis*-Konfiguration vorliegen müssen, also ähnlich wie bei den einfachen niedergliedrigen Lactamen und Lactonen²¹⁾. Im Gegensatz dazu besitzen die höhergliedrigen Ringamide die energieärmere *trans*-Konfiguration der Amidgruppen und sind demzufolge erheblich beständiger. Das gilt besonders für das 14-gliedrige cycli-

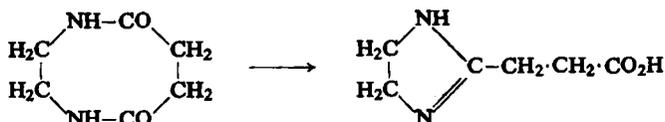
21) R. HUISGEN, Angew. Chem. 69, 341 [1957].

sche Dipeptid der ϵ -Amino-capronsäure, das gegenüber hydrolytischer Einwirkung um eine Größenordnung beständiger ist als das entsprechende lineare Peptid²²⁾.

Nach Abschluß und Veröffentlichung^{2,23)} dieser Versuche gelang H. K. HALL JR.²⁴⁾ die Beckmannsche Umlagerung von Cyclohexandion-dioxim-ditoluolsulfonat zum Cyclo-di- β -alanyl. Auf Bildung des isomeren Cyclo-diamids wurde jedoch nicht geprüft. Bei Nacharbeitung der Hallschen Angaben wurde die Einheitlichkeit seines Produktes papyrographisch einwandfrei festgestellt. Damit übereinstimmend wurde bei der Totalhydrolyse nur β -Alanin und kein Äthylendiamin gefunden.

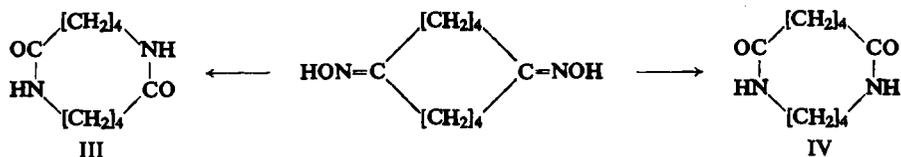
Von den in dieser Arbeit beschriebenen Umlagerungsreaktionen ist die Schmidt-Reaktion vorzuziehen, da sie auf kürzerem Wege mindestens gleiche Ausbeuten, bezogen auf Cyclohexandion, liefert und schneller und bequemer durchzuführen ist. Die Peptidsynthese mit abschließendem Ringschluß ergibt dagegen über mehrere Zwischenstufen nur geringe Gesamtausbeuten.

Nach dem isomeren Cyclo-diamid aus Äthylendiamin und Bernsteinsäure wurde nicht gesucht. Möglicherweise ist es in Imidazolin-2-propionsäure übergegangen und bei der Aufarbeitung am Ionenaustauscher festgehalten worden. Ähnliche Umlagerungen kennt man bei acylierten *o*-Phenylendiaminen, die leicht in Benzimidazolderivate übergehen^{10,25)}.



UMLAGERUNG VON CYCLODECANDION-(1.6)

Aus Cyclodecandion-(1.6) sollten bei der Beckmann-Umlagerung das 12-gliedrige Cyclo-dipeptid der ω -Amino-valeriansäure (III) und das isomere Cyclo-diamid aus Adipinsäure und Putrescin (IV) entstehen:



IV wurde kürzlich von H. STETTER und J. MARX²⁶⁾ aus Adipinsäuredichlorid und Tetramethyldiamin erhalten. III haben wir mit R. HOSSBACH²⁷⁾ durch Ringschluß des linearen Dipeptids mit Hilfe von reaktionsfähigen Derivaten der phosphorigen Säure^{27a)} nach dem Verdünnungsprinzip gewonnen. In der Hauptsache entsteht dabei

²²⁾ D. HEIKENS, P. H. HERMANS und H. A. VELDHoven, Makromolekulare Chem. 30, 154 [1959].

²³⁾ M. ROTHE, Vortrag Jahresversammlung des Vereins Ungarischer Chemiker am 14. 5. 1958, vgl. Acta chim. Acad. Sci. hung. 18, 449 [1959].

²⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 80, 6404 [1958].

²⁵⁾ R. MEYER und H. LÜDERS, Liebigs Ann. Chem. 347, 17 [1906]; ebenda 415, 29 [1918]; J. THIBLE und K. G. FALK, ebenda 347, 112, 116, 128 [1906].

²⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 607, 59 [1957].

²⁷⁾ R. HOSSBACH, Dissertat., Univ. Halle 1961.

^{27a)} M. ROTHE, I. ROTHE, H. BRÜNIG und K. D. SCHWENKE, Angew. Chem. 71, 700 [1959].

in 10^{-2} - bis 10^{-3} -molarer Lösung wieder das ringförmige Tetramere, von dem III durch Vakuumsublimation unter strengem Feuchtigkeitsausschluß bequem befreit werden kann.

Cyclodecandion-(1.6) wurde aus Dekalin nach R. CRIGEE²⁸⁾ durch Aufspalten der zentralen Bindung gewonnen, indem sein Hydroperoxyd mit Benzoylchlorid in das Benzoat des 1-Hydroxy-1.6-oxido-cyclodecans und durch Hydrolyse in Cyclo-decanolon-(1.6) übergeführt wurde. Chromsäureoxydation lieferte das Diketon.

Bei der Umlagerung mußte besonders die Unbeständigkeit des Diketons gegenüber Säuren und Alkalien berücksichtigt werden, so daß auf die Beckmann-Umlagerung in Schwefelsäure, die sich beim Sechsring bewährt hatte, verzichtet werden mußte. Deshalb wurde der Di-*p*-toluolsulfonsäureester des Dioxims mit Natriumacetat in Eisessig²⁴⁾ umgesetzt und die Ringamide durch Vakuumsublimation bei 220° in 61-proz. Ausbeute isoliert. Die Papierchromatographie zeigte, daß ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen der beiden Isomeren entstanden war. Auch in heißem Pyridin läßt sich diese Reaktion durchführen, jedoch nur mit kleinerer Ausbeute.

Die Trennung der in ihren physikalischen Eigenschaften sehr ähnlichen Isomeren durch fraktionierte Kristallisation oder Sublimation brachte keinen Erfolg. Sie gelang jedoch quantitativ durch Chromatographie an Cellulosesäulen, und zwar wie bei der Auftrennung der polymerhomologen Ringamide des Perlons^{28a)} mit dem System Tetrahydrofuran/Cyclohexan/Wasser (IV: R_F -Wert 0.48, III: R_F 0.33); die in der Peptidchemie üblichen Laufmittelgemische waren unwirksam. Beide Ringamide waren in den physikalischen und chemischen Eigenschaften identisch mit den durch Ringschluß auf den oben beschriebenen Wegen gewonnenen Substanzen und wurden papyrographisch rein in Nadeln erhalten. Ihre relativ große Flüchtigkeit und die hohen Schmelzpunkte von etwa 300° sprechen für die kompakte Ringstruktur beider Verbindungen. Die mit 6 *n* HCl erhaltenen Totalhydrolysate enthielten, ausgehend von III, nur ω -Amino-valeriansäure bzw. aus IV nur Tetramethylen-diamin. Die Partialhydrolyse von III lieferte wieder erwartungsgemäß zwei ninhydrinpositive Produkte, die sich der Aminovaleriansäure und ihrem linearen Dipeptid zuordnen ließen. Auch die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung nach RAST im Lactam der *p*-Amino-hexahydrobenzoesäure²⁹⁾ stimmte mit der vorgeschlagenen Struktur zweier ringförmiger Diamide überein.

Kürzlich haben N. TOKURA und Mitarbb.³⁰⁾ das Dioxim mit SO₃ in flüssigem Schwefeldioxyd umgelagert und wollen dabei ausschließlich Cyclo-di-aminovaleryl ohne gleichzeitige Bildung des isomeren Ringamids IV erhalten haben. Beim Nacharbeiten der — allerdings nicht genau beschriebenen — Versuche konnten wir im Gegensatz zu den Angaben der japanischen Autoren erwartungsgemäß wie bei der Umlagerung mit *p*-Toluolsulfochlorid beide Isomeren chromatographisch nachweisen. Daraus erklärt sich auch der von TOKURA gefundene Schmelzpunkt von 264–266°, der 30 bzw. 40° tiefer als der der reinen Substanzen liegt und dem Isomerengemisch zukommen dürfte.

²⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 22, 722 [1944].

^{28a)} M. ROTHE, J. Polymer Sci. 30, 227 [1958].

²⁹⁾ G. WENDT, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 425 [1942]; vgl. I. ROTHE und M. ROTHE, Chem. Ber. 88, 284 [1955].

³⁰⁾ N. TOKURA, R. TADA und K. SUZUKI, Bull. chem. Soc. Japan 32, 655 [1959].

UMLAGERUNG HOCHGLIEDRIGER DIKETONE

Analog dem Cyclohexandion reagierten die eingesetzten höheren Diketone Cyclo-octadecandion-(1.10), Cyclo-eicosandion-(1.11) und Cyclo-docosandion-(1.12) mit Stickstoffwasserstoffsäure. Die Isolierung der gebildeten Ringamide war wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser besonders einfach. Aus Aceton umkristallisiert, erwiesen sie sich in mehreren Lösungsmitteln als chromatographisch einheitlich. Sie besaßen scharfe Schmelzpunkte, die praktisch identisch mit denen der reinen durch Peptidsynthese gewonnenen Cyclopeptide I, $n = 8, 9$ und $10^{1)}$, waren. Die papyrographische Auftrennung der Totalhydrolysate zeigte jedoch auch hier wieder die Bildung beider Isomeren. In allen Fällen wurden neben den erwünschten ω -Aminosäuren (Aminononansäure, Amino-decansäure und Amino-undecansäure) die zugehörigen Diamine (Octamethyldiamin, Nonamethyldiamin und Decamethyldiamin) gefunden. Bisher ließ sich nur das Umlagerungsprodukt des Cyclo-eicosandions-(1.11) durch mehrfache fraktionierte Kristallisation aus Aceton in zwei verschiedene Ringamide auftrennen, doch waren beide Produkte noch nicht ganz frei von dem anderen Isomeren.

Eine Bestätigung und Ergänzung dieser Befunde ergab die Synthese der noch nicht bekannten Cyclo-diamide II, $n = 8$ bzw. 10 , nach dem Verfahren von STETTER und MARX²⁶⁾. Sie wurden aus Sebacinsäure-dichlorid und Octamethyldiamin bzw. aus Decandicarbonsäure-dichlorid und Decamethyldiamin in Benzol mit einem weiteren Mol. des Diamins als HCl-Acceptor unter Anwendung des Verdünnungsprinzips gewonnen. Trotz apparativer Vereinfachung wurden 1.12-Diaza-cyclo-eicosandion-(2.11) (II, $n = 8$) und 1.14-Diaza-cyclo-tetracosandion-(2.13) (II, $n = 10$) in 42-proz. bzw. 47-proz. Ausbeute erhalten³¹⁾. Sie dienten als Vergleichssubstanzen für die Chromatographie und die Untersuchung des Schmelzverhaltens der Umlagerungsprodukte und stimmten in ihren Eigenschaften weitgehend mit denen der Cyclo-dipeptide I überein.

Ein weiteres Verfahren zur Synthese makrocyclischer Diamide durch innermolekulare Aminolyse einfacher Dicarbonsäurealkyl- oder -phenylester, das angeblich ohne Anwendung des Verdünnungsprinzips durch längeres Erhitzen der Komponenten in Methanol zum Ringschluß führen soll, ist in einem amerikanischen Patent³²⁾ beschrieben. Beim Nacharbeiten³¹⁾ fanden wir erwartungsgemäß, daß in den verwendeten 2-molaren (!) Lösungen nur ninhydrinpositive, amorphe lineare Polymere gebildet werden, und zwar auch beim Verdünnen auf das 15-fache und Verlängerung der Reaktionszeit. Ringamide konnten nach Abtrennung linearer Produkte mit Ionenaustauschern in keinem der angegebenen Beispiele isoliert werden.

Die Synthese der Ringpeptide I, $n = 8, 9$ und 10 , nach dem Verdünnungsprinzip durch Cyclisierung der betreffenden linearen Dipeptide mit Derivaten der phosphorigen Säure ist an anderer Stelle beschrieben¹⁾.

³¹⁾ Vgl. M. DICK, Diplomarb., Univ. Halle 1958.

³²⁾ A. L. LIPPERT und E. E. REID, Amer. Pat. 2156300, E. I. DU PONT DE NEMOURS & Co.; C. 1939 II, 4355.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzisch nach KOPFLER bestimmt, die der Ringamide in der zugeschmolzenen Fischer-Küvette. Analysenpräparate wurden zuvor 3 Stdn. bei 10^{-2} Torr und 110° getrocknet.

Zur Chromatographie dienten folgende Laufmittel: Butanol/Eisessig/Wasser (BEW) 4:1:1; Tetrahydrofuran/Cyclohexan/Wasser (TCW) 186:14:10; Essigester/Aceton/Wasser (EAW) 10:10:2; Schleicher & Schüll-Papier 2043 b mgl oder WF 1-Papier (Niederschlag, Erzgebirge), absteigende Methode. Ringamide wurden nach der Chlormethode³³⁾, lineare Amide mit Ninhydrin entwickelt.

1. Umlagerungen von Cyclohexandion-(1.4)

Cyclohexandion-(1.4) wurde durch Ketonspaltung von Succinylobernsteinsäureester³⁴⁾ mit Wasser im Autoklaven bei 200° gewonnen³⁵⁾ und durch Vakuumdestillation gereinigt. Sdp.₁₂ 122° , Schmp. 78.5° ; Ausb. 83% d. Th.

Schmidt-Umlagerung: 5.6 g (0.05 Mol) fein pulverisiertes *Cyclohexandion-(1.4)* wurden unter Feuchtigkeitsausschluß und gelegentlicher Kühlung mit Eis möglichst schnell in 10 ccm konz. Schwefelsäure unter magnet. Rühren gelöst und innerhalb von 15 Min. unter Eiskühlung tropfenweise einer gut gerührten etwa 6-proz. Chloroformlösung von Stickstoffwasserstoffsäure zugefügt. Molverhältnis Diketon/ HN_3 = 1/2.5. Dabei setzte sofort eine exotherme Reaktion unter lebhafter Stickstoffentwicklung ein. Der Tropftrichter wurde mit 2 ccm H_2SO_4 gespült, danach noch 5–10 Min. nachgerührt. Die Reaktion war beendet, was sich durch Aufhören der Gasentwicklung sowie dadurch zu erkennen gab, daß der beim Eintropfen gebildete hellgelbe, auf der Flüssigkeit schwimmende Schaum als ölige Schicht nach unten sank. Insgesamt wurden etwa 85–90% der theoret. Stickstoffmenge aufgefangen. Nun wurde mit Eis gekühlt, die Chloroformschicht abgegossen und die untere Phase noch zweimal mit diesem Lösungsmittel gewaschen. Es wurde auf 100 g Eis gegossen, auf 300 ccm verdünnt, nochmals mit Chloroform ausgeschüttelt und nach weiterem Verdünnen mit Bariumcarbonat (ca. 65–70 g) so schnell wie möglich neutralisiert. Der abgesaugte Niederschlag wurde gründlich mit Wasser gewaschen, das Filtrat und die vereinigten Waschwässer mit Chloroform extrahiert und die wäßr. Schicht i. Vak. vom organischen Lösungsmittel restlos befreit. Mit Hilfe von Ionenaustauschersäulen (Wofatite KPS 200 und L 150) ließen sich lineare Hydrolysenprodukte abtrennen; gleichzeitig wurden gefärbte Verunreinigungen adsorbiert. Nun wurde i. Vak. zur Trockne gedampft und durch Lösen in 10 ccm heißem Wasser und portionsweisen vorsichtigen Zusatz von 100 ccm Tetrahydrofuran umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 2.9 g (40% d. Th.) an schönen rhombischen Kristallen vom Schmp. 297 bis 299° , $R_F = 0.42$ (BEW). Sie lösen sich leicht in Wasser, Eisessig und Dimethylformamid, weniger gut in Alkoholen und sehr schwer in Tetrahydrofuran, Essigester, Pyridin und anderen typisch organischen Lösungsmitteln.

Ähnliche Ausbeuten an Cyclo-di- β -alanyl lieferte die gleiche Reaktion bei Raumtemperatur oder bei 55° . Hier war die Verfärbung des Reaktionsgemisches etwas stärker, jedoch durch Anwendung von Wofatiten völlig zu beseitigen.

³³⁾ F. REINDEL und W. HOPPE, *Naturwissenschaften* **40**, 221 [1953]; *Chem. Ber.* **87**, 1103 [1954]; H. N. RYDON und P. W. G. SMITH, *Nature* [London] **169**, 922 [1952]; H. ZAHN und H. WOLF, *Melliand Textilber.* **32**, 317 [1951].

³⁴⁾ A. USPENSKI und I. TURIN, *J. russ. physik.-chem. Ges.* **51**, 263 [1919]; *C.* **1923** III, 754.

³⁵⁾ H. MEERWEIN, *Liebigs Ann. Chem.* **398**, 242 [1913].

Beckmann-Umlagerung von Cyclohexandion-(1.4)-dioxim: 2.5 g Cyclohexandion¹-(1.4)-dioxim³⁶⁾ wurden unter gelegentlicher Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß in 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und vorsichtig mit 10 ccm 18-proz. Oleum versetzt. Nun wurde im Ölbad auf 110° angeheizt und 25 Min. bei dieser Badtemp. belassen. Dabei stieg die Temp. des Reaktionsgemisches zunächst auf etwa 140° und fiel dann langsam auf die Badtemp. ab. Nach schnellem Abkühlen in kaltem Wasser wurde auf 100 g Eis gegeben, mit 200 ccm Wasser verdünnt und mit ca. 175 g Bariumcarbonat neutralisiert. Der abgesaugte Niederschlag wurde gründlich mit Wasser gewaschen und die vereinigten Filtrate, die sich schnell dunkel färbten, mit je 10 ccm Wofatit KPS 200 und L 150 gerührt, wobei sie sich aufhellten. Die endgültige Entfärbung und Entfernung linearer Hydrolysenprodukte gelingt, wie beschrieben, an Austauschersäulen. Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne gedampft und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 725 mg (29% d. Th.) chromatographisch reines *Cyclo-di-β-alanyl*, Schmp. 298°.

Cyclo-di-β-alanyl durch Peptidsynthese: Eine Lösung von 828 mg (0.002 Mol) *Di-β-alanylthiophenol-hydrobromid¹⁾* in 2 l absol. Dimethylformamid wurde nach Zusatz eines Überschusses an Triäthylamin (1.0 g) 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der dunkle Rückstand mehrfach mit Aceton und Äther behandelt, bis diese sich nicht mehr färbten, und dann in 100 ccm Wasser gelöst. Mit je 15 ccm Wofatit L 150 und KPS 200 wurden unveränderte lineare Bestandteile und dunkle Verunreinigungen entfernt, die Austauschersäulen gut mit Wasser gewaschen und die vereinigten farblosen Filtrate i. Vak. zur Trockne gebracht. Dabei blieben 208 mg eines Gemisches aus Cyclo-dipeptid und Cyclo-tetrapeptid zurück (73% d. Th.). Nach gutem Trocknen über P₂O₅ erhielt man durch Sublimation im Ölpumpenvakuum bei 200–220° ein gut kristallisiertes und chromatographisch reines *Cyclo-dipeptid* vom Schmp. 298–299°. Ausb. 57 mg (20% d. Th.). $R_F = 0.42$ (BEW).

C₆H₁₀N₂O₂ (142.2) Ber. C 50.69 H 7.09 N 19.71 Gef. C 50.78 H 7.34 N 19.49

Röntgenreflexe in Å: 5.99 (7), 5.04 (2), 4.46 (10), 3.84 (2), 3.56 (9), 3.02 (3), 2.86 (8), 2.71 (3), 2.55 (3), 2.40 (2), 2.14 (1), 1.99 (1), 1.93 (1), 1.83 (1), 1.77 (2).

2. Umlagerung von Cyclodecandion-(1.6)

Cyclodecanolon-(1.6) wurde nach CRIEGEE²³⁾ aus Dekalin erhalten, das durch Einleiten von Sauerstoff bei 110° in Dekalin-hydroperoxyd und anschließende Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin in das Benzoat des 1-Hydroxy-1.6-oxido-cyclodecans übergeführt wurde. Verseifung mit methanolischer Kalilauge führte zum Cyclodecanolon.

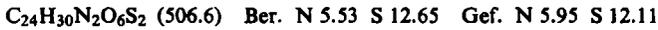
Bei der Darstellung des Peroxyds kristallisierte nach Abdestillieren von überschüss. Dekalin der ölige Rückstand bereits ohne Petrolätherzusatz im Eisschrank (–10°) über Nacht und konnte dann direkt abgesaugt und mit Petroläther gewaschen werden.

Cyclodecandion-(1.6): 2.55 g Hydroxyketon in 10 ccm absol. Eisessig wurden tropfenweise und unter Rühren innerhalb von 20 Min. mit einer in der Hitze hergestellten Lösung von 1.0 g Chromtrioxyd in 20 ccm absol. Eisessig bei Raumtemp. versetzt, wobei die Innentemp. auf etwa 35° anstieg. Dann wurde 2 Tage stehengelassen, mit Wasser auf das 10-fache Volumen verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der mit Natriumsulfat getrocknete Extrakt lieferte nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus der dreifachen Menge Aceton 1.1 g (44% d. Th.) gut kristallisiertes Diketon vom Schmp. 100°. Die Oxydation konnte auch nach V. PRELOG und W. KÜNG³⁷⁾ mit Chromtrioxyd in Pyridin durchgeführt werden.

³⁶⁾ A. v. BAEYER und W. A. NOYES, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2168 [1889].

³⁷⁾ Helv. chim. Acta 39, 1394 [1956].

Beckmann-Umlagerung von Cyclodecandion-(1.6)-dioxim-ditosylat: Cyclodecandion-(1.6)-dioxim wurde nach der Vorschrift von HÜCKEL und Mitarbb.³⁸⁾ in 74-proz. Ausbeute mit dem Schmp. 236° gewonnen. Die Synthese des *Dioxim-di-p-toluolsulfonsäureesters* erfolgte analog i. c.¹⁴⁾ 4.95 g (0.025 Mol) *Dioxim* in 65 ccm absol. Pyridin wurden tropfenweise zur Lösung von 10.0 g *p-Toluolsulfochlorid* (5% Überschuß) in 20 ccm Pyridin bei etwa -5° gegeben. Nach Aufbewahren im Eisschrank über Nacht wurde in 350 ccm Eiswasser gegossen, abgesaugt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Ausb. 10.2 g (81% d. Th.) vom Schmp. 109—111°. Das so erhaltene Rohprodukt zeigte bereits befriedigende Analysenwerte:

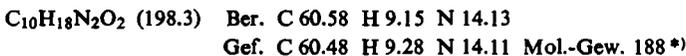


Beim Versuch, dieses Produkt aus Pyridin umzukristallisieren, lagerte es sich bereits um.

Zur Beckmann-Umlagerung wurden 5.6 g (0.011 Mol) Ditosylat in eine warme Lösung von 1.95 g wasserfreiem Natriumacetat in 25 ccm Eisessig gegeben und 25 Min. auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Die braune Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand über H_2SO_4 und NaOH bis zur Gewichtskonstanz und Geruchlosigkeit getrocknet und die erhaltenen 6.5 g $2\frac{1}{2}$ Stdn. bei 220°/0.5 Torr sublimiert. Das gelbliche Sublimat wurde nach Digerieren mit Aceton völlig farblos und kristallin; es bestand dann aus 1.35 g (61% d. Th.) gut ausgebildeter Nadeln vom Schmp. 279—282°, die sich papyrographisch in TCW als Gemisch aus etwa gleichen Teilen Cyclo-di- ω -aminovaleryl (III) ($R_F = 0.33$) und 1.8-Diaza-2.7-dioxo-cyclodecan (IV) ($R_F = 0.48$) erwiesen. Beide Substanzflecke des Chromatogramms wurden durch Mitlaufenlassen authentischer Ringamide identifiziert, die durch Cyclisierung von Di- ω -amino-valeriansäure²⁷⁾ bzw. Adipinsäuredichlorid und Putrescin²⁶⁾ hergestellt worden waren.

Die präparative Trennung beider Cycloamide erfolgte an einer Cellulosesäule (70 g Cellulose-Pulver, Schleicher & Schüll 123 a) im 100-mg-Maßstab im gleichen Lösungsmittelgemisch (186 Tetrahydrofuran/14 Cyclohexan/10 Wasser) mit Hilfe eines Fraktionssammlers. Entsprechend seinem größeren R_F -Wert trat IV im „flüssigen Chromatogramm“ zuerst aus der Säule. Alle Fraktionen wurden chromatographisch auf ihre Zusammensetzung geprüft. Durchschnittlich wurden bei jeder Säulentrennung 52 mg IV, Schmp. 305—306°, sowie 48 mg III, Schmp. 295—296°, erhalten, d. h. jedes der beiden Ringamide in etwa 30-proz. Ausbeute. Beim Umkristallisieren aus Methanol/Äther ließen sich je etwa 85% des eingesetzten Materials in langen, feinen Nadeln zurückgewinnen.

Cyclo-di- ω -aminovaleryl (III): $R_F = 0.74$ (BEW), 0.33 (TCW), 0.42 (EAW). Die chromatographische Untersuchung des mit 6*n* HCl bei 110° erhaltenen Totalhydrolysats ergab als einzigen Substanzfleck den der Aminovaleriansäure ($R_F = 0.43$ in BEW).



* Kryoskop. im Lactam der *p*-Amino-hexahydrobenzoesäure.

Die Ringgröße des Cyclopeptids wurde auch durch papyrographische Auswertung des mit $n/5$ Ba(OH)₂ erhaltenen Partialhydrolysats bestimmt. Nach 2 Stdn. bei 100° wurden neben etwa 100 Tln. III ($R_F = 0.74$) ungefähr 1 Tl. Di- ω -amino-valeriansäure²⁷⁾ ($R_F = 0.52$) und 10 Tle. Aminovaleriansäure ($R_F = 0.46$)—jeweils identifiziert durch mitgelaufene authent. Substanzen—gefunden. Die Mengenangaben wurden aus Fleckengröße und -stärke geschätzt.

Röntgenreflexe in Å: 7.76 (2), 7.19 (10), 6.61 (1), 5.21 (2), 4.55 (10), 4.37 (1), 3.89 (8), 3.62 (7), 3.29 (8), 2.80 (3), 2.62 (1), 2.40 (2), 2.23 (2), 2.11 (1), 1.93 (3).

³⁸⁾ W. HÜCKEL, A. GERCKE und A. GROSS, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 563 [1933].

1.8-Diaza-cyclododecandion-(2.7) (IV): $R_F = 0.77$ (BEW), 0.48 (TCW), 0.50 (EAW). Im sauren Totalhydrolysat ließen sich Putrescin ($R_F = 0.18$ in BEW), aber keine Aminovaleriansäure aus dem Umlagerungsprodukt mehr nachweisen. Die kryoskop. Molekulargewichtsbestimmung nach RAST im *p*-Amino-hexahydrobenzoesäurelactam ergab den Wert 196 (ber. 198).

Röntgenreflexe in Å: 7.37 (10), 6.76 (1), 5.37 (2), 4.67 (10), 4.35 (3), 3.98 (9), 3.68 (7), 3.39 (8), 3.17 (1), 2.96 (1), 2.80 (6), 2.68 (1), 2.46 (4), 2.30 (4), 2.16 (1), 2.00 (2).

3. Umlagerung höherer cyclischer Diketone

Zur Umsetzung gelangten Cyclo-octadecandion-(1.10)¹¹⁾, Cyclo-eicosandion-(1.11)¹¹⁾ und Cyclo-docosandion-(1.12)¹¹⁾.

Schmidt-Umlagerung: Die Reaktionsbedingungen waren die gleichen wie beim Cyclohexandion, jedoch wurde zur Beschleunigung der Reaktion bei 55° gearbeitet. Jeweils 10 mMol Diketon wurden, wie beschrieben, in 5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, im Molverhältnis 1:2.5 tropfenweise einer etwa 6-proz. Chloroformlösung von HN₃ unter Rühren zugefügt und mit 2 ccm H₂SO₄ nachgespült. Die aufgefangene Stickstoffmenge betrug etwa 70–80% d. Th. bei 20 Min. Rühren nach beendetem Zutropfen. Der Ansatz wurde auf 100 g Eis gegossen, das ausgefallene schmierige Produkt in der Kälte in etwas Methanol gelöst und die Lösung vorsichtig unter Umrühren in 300 ccm Wasser gegossen. Der abgeschiedene flockige Niederschlag wurde abgesaugt, säurefrei gewaschen und getrocknet. Zum Umkristallisieren diente Aceton, evtl. unter Zusatz einer geringen Menge Methanol. Auf diese Weise wurden alle Ringamide in langen Nadeln erhalten (siehe Tabelle). Für die drei Isomerenmischungen wurden die richtigen Analysenwerte erhalten.

Charakteristik der Umlagerungsprodukte höherer cyclischer Diketone

Produkt aus	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	R_F -Werte in			R_F -Werte der	
			BEW	TCW	EAW	Hydrolysate in BEW	
Cyclo-octadecandion-(1.10)	40	205–206	0.89	0.87	0.90	0.35 ^{a)}	0.68 ^{b)}
Cyclo-eicosandion-(1.11)	40	231	0.91	0.87	0.91	0.40 ^{c)}	0.74 ^{d)}
Cyclo-docosandion-(1.12)	57	193	0.92	0.88	0.92	0.48 ^{e)}	0.76 ^{f)}

a) Octamethylendiamin b) ω -Amino-nonansäure c) Nonamethylendiamin d) ω -Amino-decansäure
e) Decamethylendiamin f) ω -Amino-undecansäure

Die Totalhydrolyse der Umlagerungsprodukte erfolgte durch 24stdg. Erhitzen mit 6*N* HCl auf 110° im zugeschmolzenen Röhrchen. Beim Erkalten kristallisierten die in Salzsäure schwerlöslichen Hydrochloride aus. Zur Prüfung auf Vollständigkeit der Umsetzung eignet sich die Chromatographie in TCW, da hier sämtliche in Frage kommenden linearen Verbindungen am Start verbleiben und nur unverändertes Ringamid wandert.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton wurde beim Umlagerungsprodukt des Cyclo-eicosandions-(1.11) 33% d. Th. Cyclo-diamid vom Schmp. 233° und 6% d. Th. vom Schmp. 144–145° erhalten, die jedoch beide noch nicht einheitlich waren.

4. Synthese makrocyclischer Diamide

Die hochgliedrigen ringförmigen Diamide aus Dicarbonsäure-dichloriden und Diaminen wurden nach STETTER und MARX²⁶⁾ erhalten. Die erforderlichen Diamine wurden über NaOH fraktioniert; Putrescin, Sdp. 159°, und Hexamethylendiamin, Sdp.₁₁ 86°. Octamethylendiamin wurde durch Hofmannschen Abbau von Sebacinsäurediamid³⁹⁾, Decamethylendiamin

³⁹⁾ O. LOEBL, Mh. Chem. 24, 313 [1903]; M. M. VAN BREUKELEVEEN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 13, 34 [1894].

durch Reduktion von Sebacinsäuredinitril mit Lithiumaluminiumhydrid⁴⁰⁾ gewonnen und i. Vak. destilliert. Octamethyldiamin, Sdp.₁₂ 139–140°, $R_F = 0.35$ (BEW); Decamethyldiamin, Sdp.₁₂ 141°, $R_F = 0.48$ (BEW).

Die verwendeten Säurechloride wurden durch Umsetzung der Dicarbonsäuren mit über Leinöl destilliertem Thionylchlorid und zweimalige fraktionierte Destillation i. Vak. erhalten; Adipinsäurechlorid, Sdp.₁₀ 121–123°, Sebacinsäurechlorid, Sdp.₁₀ 160–163°. Decandicarbonsäure-dichlorid wurde aus Decandicarbonsäure mit Phosphortrichlorid gewonnen, das über Dimethylanilin rektifiziert war, Sdp.₁₀ 180–185°.

Zur Cyclisierung ließ man Benzollösungen des Diamins und des Säurechlorids (je 250 ccm, enthaltend 0.02 Mol) im Molverhältnis 2:1 bei Raumtemp. gleichzeitig aus zwei Tropftrichtern unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 9 Stdn. in 1 l absol. Benzol eintropfen. Um eine Reaktion etwa äquivalenter Mengen der Komponenten zu gewährleisten, waren die Spitzen der Tropftrichter zu Kapillaren ausgezogen, der Zufluß wurde mit der Stoppuhr kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wurde abgesaugt und der Niederschlag im Heißextraktor mehrere Tage mit Benzol extrahiert. Die gebildeten Diamide kristallisierten aus dem Extrakt aus und wurden nach dem Absaugen mit Äther gewaschen. *1.8-Diaza-cyclo-dodecandion-(2.7)* wurde aus Essigester in 20-proz. Ausbeute vom Schmp. 305–306° erhalten, die bisher unbekanntenen *1.12-Diaza-cyclo-eicosandion-(2.11)* (II, $n = 8$) und *1.14-Diaza-cyclo-tetracosandion-(2.13)* (II, $n = 10$) in 42- bzw. 47-proz. Ausbeute mit Schmp. von 201 bzw. 195° (in Nadeln aus Aceton).

1.12-Diaza-cyclo-eicosandion-(2.11) (II, $n = 8$): $R_F = 0.89$ (BEW), 0.87 (TCW).

Röntgenreflexe in Å: 9.50 (8), 7.20 (9), 6.56 (1), 5.34 (3), 4.75 (10), 4.39 (2), 3.78 (7), 3.33 (3), 3.07 (1), 2.81 (2), 2.56 (1), 2.30 (1), 2.19 (1), 2.05 (1).

$C_{18}H_{34}N_2O_2$ (310.5) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02 Gef. C 69.44 H 11.00 N 9.15

1.14-Diaza-cyclo-tetracosandion-(2.13) (II, $n = 10$): $R_F = 0.92$ (BEW), 0.88 (TCW).

$C_{22}H_{42}N_2O_2$ (366.5) Ber. C 72.08 H 11.55 N 7.64 Gef. C 71.81 H 11.35 N 7.74

⁴⁰⁾ R. F. NYSTROM und W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 [1948].