

Man weiß heute, daß die Depression des Schmelzpunktes bei Lösungen von Substanzen hohen Molekulargewichts von der Konzentration abhängt. Verfügt man über mehrere Werte, so kommt man dem richtigen am nächsten, wenn man geradlinig auf die Konzentration Null extrapoliert. Nach dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadratsumme ergibt sich als Molekulargewicht bei der Konzentration Null der Wert 3727, also wesentlich höher als der damals eingesetzte Mittelwert. Das gefundene Molekulargewicht liegt bei dieser Berechnung um 7,4 % unter dem erwarteten. Der Versuch ist demnach günstiger verlaufen als die Autoren damals annehmen konnten.

Eingegangen am 27. März 1957 [Z 447]

Herstellung makrocyclischer Diamide

Von Prof. Dr. H. STETTER
und Dipl.-Chem. JOACHIM MARX

Institut für Organische Chemie der Universität München
und Chemisches Institut der Universität Bonn

Die ersten makrocyclischen Verbindungen, die nach dem Verdünnungsprinzip hergestellt wurden, waren makrocyclische Diamide der aromatischen Reihe, die P. Ruggli¹⁾ durch Kondensation von Diamino-tolanen mit Dicarbonsäure-dichloriden erhielt. Es ist erstaunlich, daß diese Kondensationsreaktion später nicht mehr für die Herstellung makrocyclischer Verbindungen herangezogen wurde, obwohl die Amid-Bildung aus Säurechlorid und Amin fast ideal die Anforderungen erfüllt, die an Cyclisierungsreaktionen beim Arbeiten nach dem Ruggli-Ziegler'schen Verdünnungsprinzip gestellt werden müssen²⁾. Diese Anforderungen werden sowohl im Hinblick auf die hohe Reaktionsgeschwindigkeit als auch im Hinblick auf den eindeutigen und vollständigen Reaktionsablauf voll erfüllt. Demgegenüber fällt der Nachteil, daß die Ringbildung aus zwei Teilstücken nicht mehr konzentrationsunabhängig ist, kaum ins Gewicht.

Diese Cyclisierungsreaktion wurde von uns für die Herstellung makrocyclischer Diamide ausgehend von aliphatischen Dicarbonsäure-dichloriden und Diaminen herangezogen. Eine Verbindung des zu erwartenden Typs, das 1.8-Diaza-2.7-dioxo-cyclotetradecan, wurde vor kurzem als Nebenprodukt der Nylon-Herstellung in geringer Menge (1,2 %) isoliert³⁾.

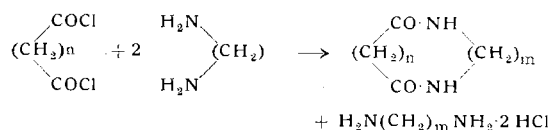
Ein besonderes Problem bei der Anwendung des Verdünnungsprinzips bildet der kontinuierliche Zulauf von äquimolekularen Mengen der Diamin- und Dicarbonsäuredichlorid-Lösung aus zwei Tropftrichtern in das Reaktionsgefäß. Verwendet wurden Tropftrichter besonderer Konstruktion, die nach dem Mariotteschen Prinzip arbeiten, und bei denen die Tropfgeschwindigkeit demzufolge von der Niveauhöhe unabhängig ist.

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 392, 92 [1912]; 399, 174 [1913]; 412, 1 [1917].

²⁾ K. Ziegler in Houben-Weyl: Meth. der organ. Chemie, Bd. 4/2, 738 [1955].

³⁾ H. Zahn, P. Rathgeber, E. Rexroth, R. Krzikalla, W. Lauer, P. Miro, H. Spoor, F. Schmidt, B. Seidel u. D. Hildebrand, diese Ztschr. 68, 229 [1956]; C. J. Brown, A. Hill u. P. V. Youle, Nature [London] 177, 127 [1956]; s. a. M. A. Th. Rogers, ebenda 177, 128 [1956].

Die besten Ergebnisse bei der Cyclisierung werden erreicht, wenn man Dicarbonsäure-dichlorid und Diamin im Verhältnis 1:2 zur Reaktion bringt. Man kondensiert in benzolischer Lösung bei Raumtemperatur. Ein Mol des Diamins wird als Dihydrochlorid ausgeschieden und kann später wieder verwendet werden.



Als Komponenten der Reaktion wurden die Säurechloride der Dicarbonsäuren in der Reihe von Bernsteinsäure bis Brassyssäure und die Diamine Äthylendiamin, Tetramethyldiamin sowie Hexamethyldiamin verwendet. Die makrocyclischen Diamide wurden in allen Fällen glatt erhalten. Die Ausbeuten liegen oberhalb 70 % d.Th. mit Ausnahme der Ausbeuten im mittleren Ringgebiet. Hier sinken die Ausbeuten, wie zu erwarten, erheblich ab.

Durch Reduktion mit Lithiumalanat konnten alle Diamide in die cyclischen Diimine überführt werden (Ausbeuten: 70–85 % d.Th.), die ihrerseits durch Überführung in die N,N'-Ditosyl-Verbindungen (Tosyl = p-Toluolsulfonyl) charakterisiert wurden.

Dichlorid	Diamin	cycl. Fp °C	Diamid (Ausb. %)
Bernsteinsäure-	+ Hexamethylen- (n=2, m=6)	289	54
Glutarsäure-	+ Hexamethylen- (n=3, m=6)	256	68,4
Adipinsäure-	+ Hexamethylen- (n=4, m=6)	245	76,5
Pimelinsäure-	+ Hexamethylen- (n=5, m=6)	275	77,6
Korksäure-	+ Hexamethylen- (n=6, m=6)	232	74,5
Azelainsäure-	+ Hexamethylen- (n=7, m=6)	241,5	73,5
Sebacinsäure-	+ Hexamethylen- (n=8, m=6)	227	73
Brassyssäure-	+ Hexamethylen- (n=11, m=6)	222	74,5
Bernsteinsäure-	+ Tetramethylen- (n=2, m=4)	154	33,4
Glutarsäure-	+ Tetramethylen- (n=3, m=4)	265	35
Adipinsäure-	+ Tetramethylen- (n=4, m=4)	295	49
Pimelinsäure-	+ Tetramethylen- (n=5, m=4)	315	67
Korksäure-	+ Tetramethylen- (n=6, m=4)	299	73
Azelainsäure-	+ Tetramethylen- (n=7, m=4)	263	73
Sebacinsäure-	+ Tetramethylen- (n=8, m=4)	287	74,5
Adipinsäure-	+ Äthylen- (n=4, m=2)	252	24,3
Sebacinsäure-	+ Äthylen- (n=8, m=2)	234	78

Tabelle 1

Die makrocyclischen Diamide und Diimine dürften bei Anwendung dieser Cyclisierungsreaktion zu den am leichtesten zugänglichen makrocyclischen Verbindungen überhaupt gehören. Die experimentellen Einzelheiten werden demnächst an anderer Stelle⁴⁾ veröffentlicht werden.

Eingegangen am 4. April 1957 [Z 454]

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem., im Druck.

Versammlungsberichte

Entwicklung der Arzneimittel-Resistenz in Mikroorganismen

Symposium der Ciba Foundation

26.–28. März 1957 London

C. N. Hinshelwood (Oxford) berichtete einleitend zusammenfassend über die verschiedenen Arbeitsrichtungen auf dem Gebiet der Arzneimittel-Resistenz und verwandter adaptiver Erscheinungen. Alle diese Arbeiten führen zu dem Schluß, daß unter der Wirkung eines Arzneimittels eine Neuorganisation des Enzymsystems einer Bakterienzelle eintritt, wodurch besseres Wachstum in Gegenwart des Hemmstoffes möglich ist. Diese adaptiven Änderungen sind im Prinzip reversibel. Daneben gibt es aber auch Fälle von Resistenz deren Ursache genetischer Natur (Selektion, Mutation) sind.

L. L. Cavalli-Sforza (Mailand) trug über eine neue Methode der indirekten Selektion vor, mit deren Hilfe man Streptomycin- und Chloramphenicol-resistente Mutanten von *E. coli* isolieren kann, ohne daß die Zellen dem selektiven Agens ausgesetzt werden.

Die genetischen Aspekte der Arzneimittel-Resistenz behandelte M. Demerec (Cold Spring Harbor). Es kann heute als sicher angenommen werden, daß die Arzneimittel-Resistenz durch Gene kontrolliert wird. Dies leitet sich aus statistischen Betrachtungen her, von genetischen Studien bei Rekombinationsversuchen bei verschiedenen Graden von Resistenz, aus Transformations- und Transduktionsversuchen und aus der Spontanmutation unter dem Einfluß mutagener Substanzen und eines mutagenen Faktors. Keiner dieser Beweise schließt aber auch die Möglichkeit eines extragenetischen Mechanismus aus.

Die durch Penicillin verursachte Resistenz in Kulturen von *Bacillus cereus* kann auf zwei Ursachen zurückgeführt werden. Durch geringe Konzentrationen von Penicillin kann die Penicillinase-Bildung sehr schnell vermehrt werden. Diese Änderung kann aber nicht als eine Änderung im Erbgut betrachtet werden, denn nach 7–12 Generationen in Abwesenheit von Penicillin ist die ursprüngliche Empfindlichkeit wieder vorhanden. Daneben kann aber auch durch eine Mutation die Penicillinase-Bildung stark vermehrt werden; hierbei ist Penicillin nur als selektives Agens notwendig. Diese Art der Penicillin-Resistenz ist genetisch stabil. Die auf beiden Wegen mehr erzeugte Penicillinase unterscheidet sich immunchemisch und physikochemisch nicht (M. R. Pollock, London).