

tro-Versuche mit Viren der Newcastle-Krankheit zeigen, daß (3e) etwa dreimal aktiver und nur halb so toxisch ist wie 1-Aminoadamantan^[1].

Arbeitsvorschrift

Synthese von 2-(1-Adamantyl)cyclohexanon (3b): Zur Lösung von 3.5 g (20 mmol) 1-Trimethylsiloxycyclohexen (2b) und 4.5 g (20.9 mmol) 1-Bromadamantan in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan tropft man bei -50°C innerhalb von 2 min eine auf -50°C gekühlte Lösung von 3.8 g (20 mmol) Titantetrachlorid in 10 ml Dichlormethan. Man rührt 30 min, hydrolysiert und engt die organische Phase ein. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man gewinnt 3.5 g reines (3b) sowie weitere 1.0 g aus der Mutterlauge: Ausb. 89 %; Fp=86°C; ¹H-NMR (CCl₄): δ=1.72 (s, 15H), 1.42–2.4 (m, 9H); IR (KBr): 2960, 2930, 2895, 2840, 1695, 1445, 1345, 1310, 1205, 1130, 1120, 1110, 1065 cm⁻¹.

Eingegangen am 19. Juni 1978
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht [Z 114]

- [1] K. Aigami, Y. Inamoto, N. Takaishi, K. Hattori, J. Med. Chem. 18, 713 (1975).
- [2] Übersichten: R. C. Bingham, P. v. R. Schleyer, Fortschr. Chem. Forsch. 18, 83 (1971); J. S. Wishnok, J. Chem. Educ. 50, 780 (1973).
- [3] M. T. Reetz, W. F. Maier, Angew. Chem. 90, 50 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 48 (1978); vgl. T. H. Chan, I. Paterson, J. Pinsomnault, Tetrahedron Lett. 1977, 4183.
- [4] H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, J. Org. Chem. 34, 2324 (1969).
- [5] M. T. Reetz, K. Schwellhus, Tetrahedron Lett. 1978, 1455.
- [6] C. Lion, J. E. Dubois, Y. Bonzougou, J. Chem. Research (S) 1978, 46.

Cyclo-Oligokondensation von Aminosäuren: Hochgliedrige cyclische Amide des β-Alanins^[**]

Von Manfred Rothe und Dietger Mühlhausen^[*]

Die Bildung großer Ringmoleküle in Makrocyclisierungs-Gleichgewichten aus Monomeren – in Konkurrenz zur Polymerbildung – oder aus Polymeren durch Abbau interessiert unter theoretischen Aspekten^[1]. Wir haben das System β-Alanin/Cyclooligo(β-alanyle)/Poly-β-alanin untersucht, das im Hinblick auf die technische Gewinnung von faserbildenden Poly-β-amiden (Nylon 3) aus β-Lactamen^[2] von Bedeutung ist.

Zunächst synthetisierten wir cyclische Oligoamide des β-Alanins c-(NHCH₂CH₂CO)_n (2) bis zum Hexamer (n=2–6) in kristalliner Form durch schrittweisen Aufbau der linearen Oligoamide H(NHCH₂CH₂CO)_nOH (1), n=2–6, nach den Methoden der Peptidchemie (über gemischte Anhydride mit Chlorameisensäure-isobutylester, Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe mit HBr/Eisessig abgespalten) und Ringschluß von (1) über aktive Ester H(NHCH₂CH₂CO)_nSC₆H₅ in Dimethylformamid oder Phosphorigsäure-anhydride H(NHCH₂CH₂CO)_n—O—P(OR)₂ in Diethylphosphit (DEP) nach dem Verdünnungsprinzip. Abgesehen von Cyclo-di-β-alanyl (2), n=2^[3] (Fp=298–299°C), zersetzen sich die cyclischen Amide (2) erst oberhalb 350°C ohne zu schmelzen.

[*] Prof. Dr. M. Rothe, Dr. D. Mühlhausen
Lehrstuhl Organische Chemie II der Universität
Oberer Eselsberg, D-7900 Ulm
sowie Organisch-chemisches Institut der Universität Mainz

[**] 25. Mitteilung über Lineare und cyclische Oligomere. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. 24. Mitteilung: M. Rothe in J. Brandrup, E. J. Immergut; Polymer Handbook, 2. Aufl. Wiley-Interscience, New York 1975, VI-1.

Die Ergebnisse der Cyclisierung der linearen Oligoamide (1) in Form ihrer aktiven Derivate sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Diese Befunde lassen sich nicht durch spezifische „Verdoppelung“ aufgrund einer antiparallelen Assoziation zweier Oligoamidketten unter Wasserstoffbrückenbildung^[4]

Tabelle 1. Cyclisierung der Phosphit-Derivate der linearen Oligoamide H(NHCH₂CH₂CO)_nOH (1) in 0.01 M Lösung.

	(1), n =	c-(NHCH ₂ CH ₂ CO) _n (2), n =					
Produkte	2	2	4	6	8	10	12
Ringatome		8	16	24	32	40	48
Ausb.		23 %	44 %	10 %	3 %	1 %	0.5 %
Produkte	3	3	6	9			
Ringatome		12	24	36			
Ausb.		58 %	11 %	2.5 %			
Produkte	4	4	8				
Ringatome		16	32				
Ausb.		68 %	2.5 %				

erklären, sondern durch Polykondensation mit anschließender Cyclisierung, insbesondere als Ausweichreaktion vor der Bildung gespannter mittelgroßer Ringe. Dementsprechend entstanden auch höhere Ringhomologe.

Anschließend kondensierten wir die „monomere“ Aminosäure β-Alanin nach der Phosphitmethode^[5] in mäßig verdünnter Lösung in DEP (c=0.1 mol/l) mit o-Phenylenchlorophosphit (Phosphorigsäure-brenzcatechinester-chlorid) bei 140°C. Nach Entfernung linearer Oligoamide (1) mit Ionenaustauschern in wäßriger Lösung verblieb ein Cycloamidgemisch, das sich gelchromatographisch (Merckogel PGM 2000/Wasser) in eine polymerhomologe Reihe von Ringen mit bis zu 44 Ringatomen [(2), n=2–11] trennen ließ. Die Zuordnung der Peaks gelang mit Hilfe der synthetisierten, authentischen Cycloamide durch Auftragung der Elutionsvolumina der Gelchromatogramme gegen den Logarithmus des Molekulargewichts (bei polymerhomologen Reihen wird innerhalb bestimmter Bereiche annähernd eine Gerade erhalten) sowie durch Massenspektrometrie der isolierten Verbindungen.

Bemerkenswerterweise konnte der monomere viergliedrige Ring (β-Propiolactam) (2), n=1, auch bei größerer Verdünnung nicht nachgewiesen werden, und auch der achtegliedrige Ring (2), n=2, mit zwei cis-Peptidbindungen (IR-spektroskopisch nachgewiesen: NH 3195, 3080; Amid I 1660; Amid II 1440; Amid III 1330 cm⁻¹) entstand nur in mittleren Ausbeuten. Hauptprodukte waren jeweils das Cyclo-tri- und Cyclo-tetraamid (12 bzw. 16 Ringatome; Tabelle 2).

Tabelle 2. Cyclisierung von β-Alanin nach der Phosphitmethode [a]. Angegeben ist die Ausbeute an (2) in %.

c [mol/l]	2	3+4	5	6	7	8	9	10	11
0.001	21	17	4	2	2				
0.01	19	48	6	3	2				
0.1	3	27	11	7	2	1	0.5	0.2	0.2

[a] Bedingungen: Arbeitsvorschrift b.

Die Bildung der höhegliedrigen Ringe ist der Entstehung von Makrocyclen mit bis zu 63 Ringatomen bei der Polyamidbildung aus Caprolactam^[6] zur Seite zu stellen. Solche sehr großen Ringe liegen mindestens in der Nylon-6-Reihe – nach Röntgen-Strukturuntersuchungen^[7] als parallele Ketten

vor, die an den Enden geschlossen sind. Die Ringe ähneln deshalb in ihren physikalischen Eigenschaften, insbesondere den Spektren und der Löslichkeit, den linearen Polymeren. Deshalb wird die Abtrennung der Ringe von den Ketten und sogar der Nachweis mit steigender Ringgröße immer problematischer. Nichtsdestoweniger zeigen unsere bisherigen Versuche (vgl. ^[6,8]), daß sehr große Ringmoleküle – neben den einfachsten kleineren Ringen – offenbar ganz allgemein während der Polymerbildung entstehen. Heteroatome^[9] sowie steigende Temperatur und Konzentration begünstigen die Bildung großer Ringe.

Die chromatographische Trennung der Ringe gelang quantitativ (Basislinientrennung) bis zum Heptaamid oder Octaamid (nach wiederholter GPC). Die vollständige Trennung des Tri- und Tetraamids ließ sich durch GPC an Bio-Gel P2 durchführen. Damit wurden Cycloamide mit bis zu acht Amidgruppen leicht in einer Einstufen-Reaktion zugänglich. Durch Reduktion mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran-Suspension können die Cycloamide (2) in die gleich großen Cycloamine ω -($\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)_n übergeführt werden, welche als Aza-Kronenether Alkalimetallionen-Komplexe bilden. Diese Bildungsweise – auch ausgehend von anderen ω -Aminosäuren – dürfte die einfachste Synthese solcher Ringverbindungen sein.

Arbeitsvorschrift

a) Cyclisierung von Tri- β -alanin (1), $n=3$: 695 mg (3.0 mmol) (1), $n=3$, werden unter Erwärmen und Rühren in 500 ml DEP gelöst, mit 7 ml Diethylethylen-pyrophosphit versetzt und 2 h unter N_2 auf 140°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bis auf etwa 10 ml abgezogen, der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Aceton gewaschen; Rohausbeute 579.1 mg (91 %). Nach gelchromatographischer Reinigung (Sephadex G 10/ H_2O) werden 156.1 mg (65 %) (2), $n=3$, 30.7 mg (13 %) (2), $n=6$, und 5.9 mg (2.5 %) (2), $n=9$, erhalten. Cyclo-tri- β -alanin (2), $n=3$, kristallisiert aus H_2O in langen, verfilzten Nadeln, die ab 280°C sublimieren und bis 350°C nicht schmelzen.

b) Cyclo-Oligokondensation von β -Alanin: 223 mg (2.5 mmol) getrocknetes und gesiebtes β -Alanin werden durch Erhitzen in 25 ml DEP auf 140°C gelöst. Nach Zugabe eines zweifach molaren Überschusses an *o*-Phenylchlorophosphit (873 mg) und anschließend eines dreifach molaren Überschusses an wasserfreiem Triethylamin (1.05 ml) wird die Lösung 30 min unter N_2 bei 140°C gehalten. Das DEP wird im Ölpumpenvakuum am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 30 ml H_2O gelöst, mit stark basischem Ionenaustauscher neutralisiert und danach über eine Säule mit Kationen- und Anionenaustauscher (Merck I, Amberlite IRA 410) gegeben. Das farblose Eluat wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das kristalline Cycloamidgemisch (64 %) gelchromatographisch an Merckogel PGM 2000/ H_2O getrennt, die Tri-/Tetraamid-Fraktion anschließend an Bio-Gel P2.

Eingegangen am 12. Oktober 1978 [Z 115]

- [1] P. J. Flory, U. W. Suter, M. Mutter, J. Am. Chem. Soc. 98, 5733, 5740, 5745 (1976); J. A. Semlyn, Adv. Polym. Sci. 21, 41 (1976).
- [2] H. Bestian, Angew. Chem. 80, 304 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 278 (1968).
- [3] M. Rothe, R. Timler, Chem. Ber. 95, 783 (1962).
- [4] R. Schwyzler, P. Sieber, Helv. Chim. Acta 41, 2186 (1958).
- [5] M. Rothe, I. Rothe, H. Brünig, K.-D. Schwenke, Angew. Chem. 71, 700 (1959).
- [6] M. Rothe, J. Polym. Sci. 30, 227 (1958); Makromol. Chem. 35, 183 (1959).
- [7] H. Zahn, J. Kunde, Justus Liebigs Ann. Chem. 618, 158 (1958).
- [8] M. Rothe, D. Mühlhausen, Angew. Chem. 88, 338 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 307 (1976).
- [9] C. Rentsch, R. C. Schulz, Makromol. Chem. 178, 2535 (1977).

Thermolyse von Arendiazonium-pentacarbonylciano-6A-metallaten und Reaktion mit dem Lösungsmittel: Ein Weg zu neuen α -funktionalisierten Isocyaniden^[**]

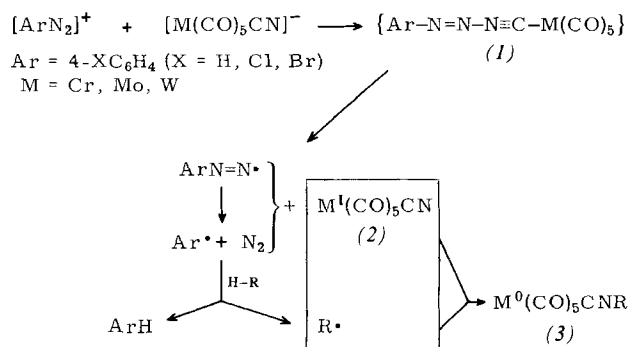
Von Wolf Peter Fehlhammer und Fritz Degel^[*]

Die Stabilität von Diazoniumsalzen hängt wesentlich vom Anion ab. Im allgemeinen wirkt sich der Ersatz einfacher Anionen (z. B. Cl^-) durch komplexe wie SbCl_6^- , $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$, PtCl_6^{2-} oder HgCl_4^{2-} stabilitätsfördernd aus^[1]. Umgekehrt sind jedoch auch Fälle bekannt, in denen bereits Spuren oxidierbarer anionischer Metallkomplexe den Zerfall von Diazoniumverbindungen katalysieren; dieses Prinzip liegt beispielsweise der Sandmeyer-Reaktion zugrunde^[2].

Wir fanden jetzt, daß auch Pentacarbonylciano-6A-metallat-Ionen einen stark labilisierenden Effekt auf Diazoniumverbindungen ausüben, und nutzten dies zur Synthese neuartiger Isocyanide am Komplex.

Mischungen aus $\text{Na}[\text{M}(\text{CO})_5\text{CN}]$ ($\text{M} = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$) und Arendiazonium-chloriden ($[\text{4-XC}_6\text{H}_4\text{N}_2]^+\text{Cl}^-$; $\text{X} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$) in Lösungs- oder Suspensionsmitteln entwickeln bereits bei Temperaturen zwischen -50 und -20°C Stickstoff. Bei stöchiometrischem Umsatz in Tetrahydrofuran erhielten wir kristalline, sublimierbare Produkte, die aufgrund ihrer IR-Spektren und ihres Fragmentierungsverhaltens im Massenspektrometer (-5CO , $[\text{ML} - 27(\text{HCN})]^+$, $[\text{MCNH}]^+$) als (Pentacarbonyl)-isocyanid-Komplexe identifiziert wurden. Überraschenderweise enthalten diese Komplexe – unabhängig von der verwendeten Arendiazonium-Komponente – den gleichen Alkylisocyanid-Liganden, dessen Alkylrest R sich $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch als α -Tetrahydrofuranyl [$\{3\}$, $\text{M} = \text{W}$: δ (in CDCl_3) = 2.28 (m, CH_2 , 4H), 4.16 (m, OCH_2 , 2H), 5.58 (t, OCH , 1H)] erwies und somit vom Lösungsmittel stammt.

Für die Bildung der Isocyanidkomplexe schlagen wir den in Schema 1 skizzierten Mechanismus vor: Zwischen Diazonium-Kation und Cyanometallat-Anion findet ein Einelektronenübergang statt. Dabei wird möglicherweise eine Diazoisocyanid-Zwischenstufe (1) passiert, für deren Existenz es bisher allerdings keine Anhaltspunkte gibt^[3]. Bei ihrem stufenweisen homolytischen Zerfall (oder direkt^[4]) entstehen ein energiereiches Aryl- (oder Aryldiazanyl-)Radikal, das sofort mit dem Lösungsmittel unter H-Abstraktion reagiert, und ein relativ stabiles metallorganisches Radikal (2), das sich mit dem Lösungsmittelrest – hier ein α -Tetrahydrofuranyl-Radikal – vereinigt^[5].



Schema 1.

[*] Dr. W. P. Fehlhammer, Dipl.-Chem. F. Degel
Institut für Anorganische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Egerlandstraße 1, D-8520 Erlangen

[**] Isonitrilsynthesen am Komplex, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. – 3. Mitteilung: W. P. Fehlhammer, A. Mayr, M. Ritter, Angew. Chem. 89, 660 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 641 (1977).