

#### **44. Ilse Rothe und Manfred Rothe: Über die ringförmigen Oligomeren des Caprolactams**

[Aus dem Institut für Katalyse-Forschung Rostock und dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Halle]

(Eingegangen am 6. Dezember 1954)

Es wird eine reproduzierbare Methode zur quantitativen Trennung der cyclischen Oligomeren des  $\epsilon$ -Caprolactams aus Heißwasserextrakten von Caprolactam-Polymerisat angegeben. Molekulargewichtsbestimmungen auf kryoskopischen Wege in verschiedenen Lösungsmitteln ergaben abweichend von Literaturbefunden, daß darin je ein ringförmiges Di-, Tri- und Tetrapeptid der  $\epsilon$ -Amino-capronsäure vorliegt.

Bei der Perlonaufbereitung erhält man durch Extraktion des Caprolactam-Polymerisats mit heißem Wasser ein Substanzgemisch, das nach P. H. Hermans<sup>1)</sup> neben unverändertem Caprolactam zwei stereoisomere cyclische Dipeptide (bezeichnet als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dimere) und ein cyclisches Tripeptid der  $\epsilon$ -Amino-capronsäure enthalten soll. Wegen der Bedeutung, die ringförmige Moleküle heute als Wirtsmoleküle von Einschlußverbindungen besitzen, und zur genaueren Untersuchung der interessanten stereochemischen Verhältnisse bei den beiden cyclischen Dimeren erschien die Ausarbeitung einer bequemen Trennungsmethode zur Isolierung der reinen Substanzen in größeren Mengen dringend erwünscht. Die von Hermans hierzu gemachten Angaben sind nämlich nur allgemein gehalten; Ausbeuten werden von ihm nicht angegeben. Wie unten näher beschrieben, gelang eine einfache quantitative und reproduzierbare Trennung durch systematische Ausnutzung der bekannten<sup>1)</sup> Flüchtigkeits- und Löslichkeitsunterschiede.

Die so gewonnenen cyclischen Oligomeren erwiesen sich nach quantitativer Elementaranalyse, Schmelzpunktsbestimmung, Kristallform und Debye-Scherrer-Diagramm<sup>2)</sup> als identisch mit den von Hermans erhaltenen Produkten. Molekulargewichtsbestimmungen auf kryoskopischem Wege in verschiedenen Lösungsmitteln ergaben jedoch abweichend von Hermans' Befunden, daß es sich hier um je ein ringförmiges Di-, Tri- und Tetrapeptid der  $\epsilon$ -Amino-capronsäure handeln muß. Als Lösungsmittel wurden das zur Molekulargewichtsbestimmung von Peptiden besonders geeignete<sup>3)</sup> Lactam der Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure (LHPA) sowie Acetanilid benutzt. Dabei zeigten das Hermanssche „ $\beta$ -Dimere“ das Dreifache, das sogen. „Trimer“ jedoch das Vierfache des Molekulargewichts vom Caprolactam, während das „ $\alpha$ -Dimere“ danach weiterhin als cyclisches Dipeptid zu bezeichnen ist. In Phenol erhielten dagegen auch wir in bestimmten Konzentrationen Werte, die mit den Hermansschen Angaben genau übereinstimmen, also für zwei Dimere und ein Trimeres passen.

<sup>1)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas, 72, 798 [1953]; vergl. K. Hoshino, C. A. 1950, 1409 h; 1951, 554 f.

<sup>2)</sup> Für die Ausführung der Debye-Scherrer-Aufnahmen danken wir den Leuna-Werken, besonders Hrn. Dr. Otto.

<sup>3)</sup> G. Wendt, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 425 [1942].

Auffällig war allerdings, daß die für das „ $\beta$ -Dimere“ in Phenol erhaltenen Molekulargewichte (Mol.-Gew. ber. 226, gef. 250) beträchtlich über den nach der sonst beobachteten Genauigkeit zu erwartenden Werten liegen (vergl. Versuchsteil), auch wenn man eine geringfügige Verunreinigung mit „Trimerem“ in Betracht zieht.

Die deshalb durchgeführten Bestimmungen in Abhängigkeit von der Konzentration zeigten bei sinkenden Konzentrationen jedoch ein deutliches Ansteigen der Molekulargewichte. Bei der graphischen Darstellung der gefundenen Werte weisen die Kurven für beide Oligomeren auch hier auf ein dreibzw. vierfaches Molekulargewicht hin<sup>4)</sup>. Im LHPA waren dagegen die Werte auch über einen großen Konzentrationsbereich konstant.

Die wünschenswerte weitere Bestätigung unserer Befunde gelang durch Heranziehung der vollständig *N*-acetylierten Oligomeren, die durch Kochen mit Acetanhydrid erhalten wurden. Die anfallenden Öle wurden nach Digerieren mit Äther oder Aceton fest – mit Ausnahme des Derivats aus dem „ $\beta$ -Dimeren“ – und kristallisierten dann aus viel hochsiedendem Petroläther oder Dioxan. In organischen Lösungsmitteln lösen sie sich als Diacylamide leichter als die unsubstituierten Peptide und ergeben nach Rast in Campher als neuem Lösungsmittel Molekulargewichte, die einem völlig acetylierten Dimeren bzw. Tetrameren entsprechen.

Unsere Ergebnisse erklären es zwanglos, warum sich die cyclischen Peptide der  $\epsilon$ -Amino-capronsäure nicht durch Umlagerung ineinander überführen lassen. Sie sind eben nicht isomer, sondern stellen verschiedene Oligomere dar.

Ähnlich wie bei der Hydrolyse zeigte sich das Dimere auch bei der Acetylierung als besonders stabil und war erst im Verlauf einiger Stunden quantitativ umgesetzt, während das Tri- und Tetramere schon nach  $1/2$  Stde. vollständig reagiert hatten. Dieser Unterschied kann zur Trennung des Dimeren von den übrigen Oligomeren dienen, das dabei in 18-proz. Ausbeute anfällt, bez. auf technisches Ausgangsgemisch.

Zur Gewinnung sämtlicher Oligomeren wurde nun die Hermanssche Arbeitsweise abgeändert.

Nach seinen Angaben läßt sich nur das „ $\alpha$ -Dimere“ leicht in reiner Form durch Vakuumsublimation erhalten. Zur Isolierung der beiden anderen Produkte geht er vom Gesamtextract mit allen drei Oligomeren aus und kristallisiert häufig fraktioniert aus Wasser und Alkohol um. „ $\beta$ -Dimeres“ soll dann aus stärker löslichen Anteilen mit der Pinzette ausgelesen und erneut wiederholt umkristallisiert werden. Reines sog. „Trimeres“ konnte wegen der dem „ $\alpha$ -Dimeren“ stark ähnelnden Löslichkeitsverhältnisse nur zufällig durch fraktionierte Extraktion des Polymeren, teilweises Eindunsten von Extracten mit schwerer löslichen Anteilen und mehrfache Kristallisation aus verdünnten Alkohol erhalten werden.

Wenn man die Sublimation des Heißwasserextraktes i. Hochvak. ( $10^{-2}$  Torr) bei Temperaturen nicht über  $250^{\circ}$  und bei Feuchtigkeitsausschluß vornimmt, so bleiben das Trimere und Tetramere unverändert zurück, während sich im Sublimat neben monomerem Caprolactam das Dimere in beträchtlichen Mengen findet. Es wird bereits durch einmaliges Umkristallisieren aus Wasser in reiner Form erhalten. Die Trennung des Sublimationsrückstandes erfolgt

<sup>4)</sup> Nachtrag b. d. Korr.: Auch beim Dimeren sinken die Molekulargewichte bei steigender Konzentration stark ab.

durch Lösen in der Menge Wasser, die der bekannten Löslichkeit des Trimeren (2% bei Zimmertemp.) entspricht, unter der Annahme, daß das gesamte Produkt aus letzterem bestünde. Dadurch findet sich das viel schwerer lösliche Tetramere bereits fast rein im Rückstand, während alles Trimere neben wenig Tetramerem (entspr. dessen Löslichkeit von 0.07 %) im Filtrat vorliegt und von diesem durch mehrfaches Umkristallisieren aus Wasser getrennt wird<sup>5)</sup>.

Auf diese Weise werden 36% des technischen Extraktionsgemisches an Dimerem (Schmp. 342°), 25% an Trimerem (Schmp. 215°) und 13% an Tetramerem (Schmp. 228°) als Rohprodukte erhalten, während die entspr. Ausbeuten an schmelzpunktreinen Substanzen 30%, 2% und 9% betragen. Monomeres Lactam war nur zu 15% im Ausgangsmaterial enthalten.

Hrn. Prof. Dr. W. Langenbeck danken wir für die Anregung und sein Interesse an dieser Arbeit.

Dem Thüringischen Kunstseidewerk Schwarza, besonders Hrn. Dr. Klare, danken wir für die Überlassung des technischen Heißwassereextrakts.

### Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

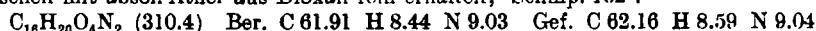
**1. Trennung der cyclischen Oligomeren:** Zur Trennung werden 120 g des feingepulverten und trockenen technischen Heißwassereextrakts in Portionen zu 40 g etwa 30 Min., längstens aber bis zum Schmelzen, unter Feuchtigkeitsausschluß bei  $10^{-2}$  bis  $10^{-4}$  Torr und einer Badtemperatur von 250° sublimiert. Höhere Temperatur kann leicht zur Polymerisation führen. Bei Drucken von ~1 Torr ist die Sublimationsgeschwindigkeit zu gering. Nach 3–5 mal wiederholter Operation ist der größte Teil des Dimeren sowie das gesamte Caprolactam abgetrennt. Danach wird der Rückstand in der 50fachen Menge heißen Wassers gelöst. Die Lösung enthält nach Abkühlen das gesamte Trimere und – der Löslichkeit entsprechend – wenig Dimeres und Tetrameres; im Rückstand befindet sich das mit geringen Mengen Dimerem verunreinigte Tetramere. Durch Einengen der Lösung, Absublimieren und mehrfaches Umkristallisieren aus der 30fachen Menge Wassers, Dimethylformamid und wieder Wasser sowie Eindunsten lassen sich unter Verlusten 2 g eines kristallinen Präparates vom Schmp. 244–245° erhalten. Die Substanz ist nur langsam zur Kristallisation zu bringen.

Der trockene Rückstand wird gepulvert und bei  $10^{-2}$  Torr 1–2 mal auf 250° erhitzt, bis keine Sublimation mehr auftritt. Durch 3 maliges Umkristallisieren aus der 80fachen und schließlich der 150fachen Menge Wassers werden 10 g des reinen kristallinen Tetrameren vom Schmp. 240° gewonnen. Die Ausb. an Dimerem beträgt nach Ausziehen mit siedendem Benzol und einmaliger Kristallisation aus der 120fachen Menge Wassers 36 g (Schmp. 348°).

Cyclisches Dimeres kann auch durch  $\frac{1}{2}$  stdg. Kochen des technischen Gesamtextrakts mit der 7fachen Menge Acetanhydrid gewonnen werden, wobei die höheren Oligomeren vollständig in leicht lösliche N-Acetyl-Derivate verwandelt werden. Vom ungelösten Dimeren wird nach einigem Stehenlassen abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Umkristallisieren aus der 120fachen Menge siedenden Wassers liefert 18% des Ausgangsmaterials an rein weißen Blättchen.

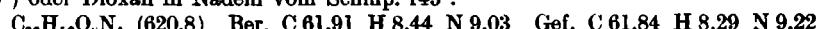
<sup>5)</sup> Nachtrag b. d. Korr.: Wie wir jetzt fanden, destilliert das Trimere i. Hochvak. ( $10^{-2}$ – $10^{-4}$  Torr) bei einer Badtemperatur von 250° praktisch unzersetzt über, sobald die Sublimation des Dimeren beendet ist. Durch Anwendung der Destillation läßt sich der angegebene Trennungsgang noch verbessern (9% Ausbeute an reinem Trimeren).

2. Darstellung der *N*-Acetyl-Derivate: Jeweils 3 g des reinen Oligomeren werden mit 20 ccm Acetanhydrid am Rückflußkühler gekocht, beim Dimeren 5 Stdn., beim Tri- und Tetrameren nur  $\frac{1}{2}$  Stunde. Beim Einengen i. Vak. scheidet sich das *D*-*N*-Acetyl-Derivat des cyclischen Dimeren bereits kristallin ab und wird nach Waschen mit absol. Äther aus Dioxan rein erhalten; Schmp. 162°.



Durch Abrauchen mit halbkonz. Salzsäure auf dem Wasserbad erhält man unter Abspaltung der Acetylgruppen das Dimere zurück, im Gegensatz zum Verhalten des monomeren *N*-Acetyl-caprolactams, das bereits beim Eindampfen mit 3-proz. Essigsäure unter Aufspaltung des Lactamringes *N*-Acetyl-aminoacronsäure liefert<sup>a)</sup>.

Zur Isolierung der vollständig *N*-acetylierten cyclischen Trimeren und Tetrameren muß das Acetanhydrid i. Vak., zuletzt bei 1 Torr, vollständig entfernt werden. Von den zurückbleibenden Ölen wurde bisher nur das *N*-Acetyl-Derivat des Tetrameren durch Digerieren mit wenig Aceton fest und kristallisierte aus Petroläther (Sdp. 120 bis 130°) oder Dioxan in Nadeln vom Schmp. 143°.



Die *N*-Acetyl-Derivate sind leicht löslich in Methanol und Dimethylformamid sowie in warmem Benzol, Dioxan und Aceton, wenig in siedendem Petroläther und unlöslich in Äther.

### 3. Molekulargewichtsbestimmungen

Messungen im Lactam der Hexahydro-*p*-amino-benzoësäure (*E* 40.0): Der Koflersche Schmelzpunktsblock erwies sich für die Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast wegen der sehr genauen Beobachtungsmöglichkeit als besonders geeignet. Die Konstanz der Werte, auch nach mehrstdg. Erhitzen der Proben, zeigt, daß keine Polymerisation in dem hochschmelzenden Lösungsmittel stattfindet. Testsubstanz Azohenzol (Mol.-Gew. ber. 182, gef. 187).

	mg Sbst.	mg Lösgsm.	ΔT	Mol.-Gew.
Dimeres .....	1.17	11.98	17.6	222
	1.30	11.05	21	224
	0.97	12.48	13.5	230
	1.15	13.70	15	224
			Mittel ber.	225 226
Trimeres .....	1.85	13.32	17	327
	(,,α-Dimeres“) 1.63	13.97	13.7	340
	1.23	10.62	13.5	342
	1.25	12.00	12	347
	0.97	10.78	11	328
	3.05	10.55	34.5	335
	0.77	18.33	5	336
			Mittel ber.	336 339
Tetrameres .....	1.67	17.23	9	430
	(,,Trimeres“) 1.40	12.25	10	456
	1.08	12.67	8	427
	1.08	10.12	10	426
	1.05	9.15	10.5	436
	3.32	9.60	30	461
	0.96	20.92	4.2	436
			Mittel ber.	439 452

<sup>a)</sup> H. A. Offe, Z. Naturforsch. 2 b, 183 [1947].

**Messungen in Acetanilid (E 6.93):** In Anlehnung an J. H. Mathews<sup>7)</sup> war ein zylindrisches Meßgefäß mit Luftmantel ausgerüstet mit einem  $1/50^{\circ}$ -Halbmikro-Beckmann-Thermometer und Glasührer. Die Probe wurde in einem mit Rückflußkühler versehenen Schnellgefäß im Dampf von siedendem Xylo geschmolzen und dann in einem zweiten Dampfgefäß im Dampf eines Toluol-Xylo-Gemisches langsam abgekühlt, dessen Temperatur dem Schmelzpunkt der Probe angepaßt war. Testsubstanz Anthracen (Mol.-Gew. her. 178, gef. 181, 176).

	g Sbst.	g Lösgsm.	$\Delta T$	Mol.-Gew.
Dimeres .....	0.0887	6.0967	0.47	215
(,, $\alpha$ -Dimeres“)	0.1108	6.8507	0.53	212
			Mittel ber.	214
				226
Trimeres .....	0.1266	6.1104	0.44	326
(,, $\beta$ -Dimeres“) .....	0.1296	6.1878	0.47	309
	0.1218	6.1833	0.40	341
			Mittel ber.	325
				339
Tetrameres .....	0.1604	6.2387	0.39	457
(,,Trimeres“)	0.1501	6.2739	0.35	474
	0.1611	6.2565	0.35	510
			Mittel ber.	480
				452

**Messungen in Phenol (E 7.2):** Das zylindrische Meßgefäß von ca. 12 ccm Inhalt war mit einem Luftmantel umgeben und trug einen seitlichen Schliffstutzen mit Chlorcalcium-Rohr. Die Beheizung erfolgte im Wasserbad; die Schmelzpunktsdepressionen wurden unter magnetischer Rührung mit einem  $1/50^{\circ}$ -Halbmikro-Beckmann-Thermometer gemessen. Testsubstanz Harnstoff (Mol.-Gew. bor. 60.1, gef. 60.5).

	g Sbst.	g Lösgsm.	Mol Sbst./ 1000 g Lösgsm.	$\Delta T$	Mol.-Gew.
Dimeres .....	0.09970	9.2042	0.0480	0.36	217
(,, $\alpha$ -Dimeres“)	0.12580	9.0671	0.0613	0.45	222
	0.05685	9.08975	0.0276	0.20	225
	0.63320	9.0120	0.3110	2.89	175
Trimeres .....	0.06228	9.1048	0.0202	0.16	308
(,, $\beta$ -Dimeres“)	0.06172	8.9684	0.0203	0.17	292
	0.10360	9.0991	0.0335	0.32	256
	0.21772	8.9684	0.0715	0.68	257
	0.40270	9.8073	0.1235	1.20	251
	0.49610	9.6073	0.1520	1.50	247
	0.59680	9.6073	0.1830	1.84	243
	0.79270	9.6073	0.2430	2.54	234
	0.98670	9.6073	0.3020	3.34	220
	0.94762	8.9684	0.3120	3.62	210
Tetrameres .....	0.07040	8.9201	0.0174	0.14	406
(,,Trimeres“)	0.07197	9.0229	0.01765	0.14	410
	0.06610	8.7261	0.01675	0.14	389
	0.14970	9.1557	0.0362	0.33	357
	0.15320	9.2515	0.0367	0.34	350
	0.29650	9.0885	0.0725	0.68	348
	0.59440	9.0885	0.1450	1.47	320
	0.89140	9.0885	0.2170	2.48	284
	0.91700	8.9295	0.2270	2.54	291
	1.25258	8.9201	0.3105	4.05	250

<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. 39, 1125 [1917].

Messungen in Campher (*E* 40.0) nach Rast: Testsubstanz Azobenzol (Mol.-Gew. ber. 182, gef. 183).

	mg Sbst.	mg Lösgsm.	ΔT	Mol.-Gew.
Di-N-acetyl-Dimeres..	1.55	12.9	15	320
	1.20	9.55	16	314
	0.95	9.4	13	311
			Mittel ber.	315 310
Tetra-N-acetyl-Tetra- meres .....	1.05	8.68	8	605
	1.00	12.25	5	655
	1.15	11.10	7	593
	1.05	11.17	5.8	650
			Mittel ber.	626 620

Im LHPA ergeben sich für alle *N*-Acetyl-Derivate ständig steigende Temperaturdifferenzen bei der Messung, die wahrscheinlich durch Acetylübertragung auf das Lösungsmittel zu erklären sind.

#### 45. Richard Kuhn und Irmentraut Löw: Die Alkaloidglykoside der Blätter von *Solanum aviculare*

(Mitbearbeitet von Heinrich Trischmann)

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung Heidelberg,  
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 22. Dezember 1954)

Aus den Blättern von *Solanum aviculare* ließen sich chromatographisch zwei schön kristallisierende Alkaloidglykoside gewinnen. Das eine, das aus 1 Mol. Solasodin + 1 Mol. Glucose + 1 Mol. Galaktose + 1 Mol. Rhamnose aufgebaut ist, dürfte mit Solasonin, das andere, das bei der Hydrolyse 1 Mol. Solasodin + 1 Mol. Glucose + 2 Moll. Rhamnose liefert, mit Solamargin identisch sein.

Die Blätter von *Solanum aviculare*, einer aus Neuseeland stammenden Solanumart, werden sowohl vom Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata Say*) als auch von dessen Larven gefressen<sup>1)</sup>. Es war somit zu erwarten, daß die darin enthaltenen Alkaloidglykoside ähnlich wie Solanin und Chaconin keine oder nur eine geringe Wirkung als Fraßgifte bzw. Resistenzfaktoren besitzen und sich somit chemisch und biologisch von den wirksamen N-haltigen Steroidglykosiden, die Tetrasaccharid-Reste enthalten (Demissin und Tomatin), unterscheiden.

Die auf der Zweigstelle Rosenhof des Max-Planck-Instituts für Züchtungsforschung 1953 im Freiland geernteten lanzettförmigen Blätter von *S. aviculare*

<sup>1)</sup> Nach Versuchen von M. Torka, die sich auf das von uns verarbeitete Pflanzenmaterial beziehen. K. Schreiber (Chem. Techn. 6, 648 [1954]) erwähnt eine resistente *Solanum aviculare Forst.*