

ROLF HUISGEN, HEINZ BRADE¹⁾, HELMUT WALZ und IRMGARD GLOGGER

Mittlere Ringe, VII²⁾

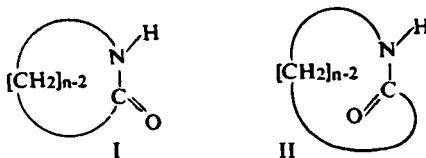
DIE EIGENSCHAFTEN ALIPHATISCHER LACTAME UND DIE
cis-trans-ISOMERIE DER SÄUREAMIDGRUPPE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 29. März 1957)

Die kürzlich beschriebene Konzentrationsabhängigkeit der Molpolarisation benzolischer Lösungen der Lactame ließ den Schluß zu, daß die 5—9-gliedrigen Ringe eine *cis*-, die Lactame mit 10 und mehr Ringgliedern dagegen die *trans*-konfigurierte Amidgruppe beherbergen. Die Basizitätskonstanten der homologen Lactamreihe lassen keinen Zusammenhang mit der Amid-Konfiguration erkennen; die Ringabhängigkeit ist nur mit einer Protonaddition am Amid-Sauerstoff vereinbar. Das Auftreten der Amid-II-Bande im IR vermag als empirisches Indiz für die *trans*-Amidgruppe zu dienen; das 9-gliedrige Lactam liegt danach im Kristall als *trans*-Amid, in der Lösung in einem mobilen Gleichgewicht von wenig *trans*- mit viel *cis*-Konfiguration vor. Eine Sprungstelle im UV-Spektrum zwischen dem 9- und 10-gliedrigen Lactam ist vielleicht eine Folge des Wechsels der Amid-Konfiguration. Auch die Löslichkeiten der Lactame in Wasser, Dioxan, Benzol und Cyclohexan lassen Rückschlüsse zu.

Die Konzentrationsabhängigkeit der Molpolarisation hat sich für benzolische Lösungen der Lactame mit 5—9-gliedrigen Ringen von der der 10—19-gliedrigen charakteristisch verschieden erwiesen³⁾. Die sich daraus ergebenden unterschiedlichen Assoziationsformen sind nur mit der Zuweisung der *cis*-Amid-Konfiguration (I) für die Lactame mit bis zu 9 Gliedern, der *trans*-Konfiguration (II) für die größeren Ringe vereinbar. Damit eröffnet die Lactamreihe die Möglichkeit zu einem vergleichenden Studium *cis*- und *trans*-konfigurierter Amidsysteme, einem Problem, das auch im Rahmen der Proteinchemie Aufmerksamkeit verdient. Im folgenden werden mehrere



physikalische Eigenschaften der homologen Lactamreihe im Lichte dieser Konfigurationsfrage betrachtet.

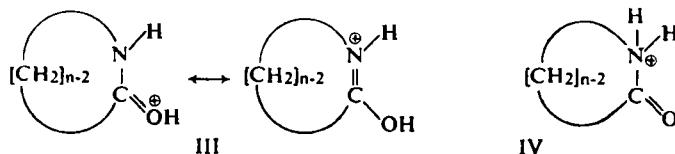
¹⁾ Dissertation. H. BRADE, Universität München 1953.

²⁾ VI. Mitteil.: R. HUISGEN, I. UGI, M. T. ASSEMI und J. WITTE, Liebigs Ann. Chem. 602, 127 [1957].

³⁾ R. HUISGEN und H. WALZ, Chem. Ber. 89, 2616 [1956].

A. DIE BASIZITÄTSKONSTANTEN DER LACTAME

Schon in der vorausgehenden Arbeit wurde diskutiert, daß der Sauerstoff der Carbonamidgruppe basischer sein muß als der Stickstoff⁴⁾. Die Bildung des mesomeriefähigen Kations III sollte somit einen starken Vorzug vor IV genießen.



Die Basizitätskonstanten der homologen Lactame wurden mittels zweier Methoden bestimmt: Der potentiometrischen Titration mit Perchlorsäure in wasserfreiem Eisessig mittels Chloranil-Elektrode nach N. F. HALL und J. B. CONANT⁵⁾ sowie der spektrophotometrischen Methode mit 4-Chlor-2-nitro-anilin als Indikator im gleichen System Eisessig-Perchlorsäure nach H. LEMAIRE und H. J. LUCAS⁶⁾. Die unter einigen Vereinfachungen erhaltenen p_{K_s} (Eisessig)-Werte wurden auf die thermodynamische Skala umgerechnet. Die Daten der Tab. I zeigen eine gute relative Übereinstimmung der mit den beiden Methoden erhaltenen p_{K_s} -Werte der Kationsäuren. Die Meßreihen mit potentiometrischer und mit Indikator-Methode zeigen eine Absolutabweichung in der Größenordnung von 0.10–0.15 Einheiten; die Ursache liegt in unterschiedlichen Definitionen der p_H (Eisessig)-Skala und verschiedenen Umrechnungsfaktoren beim Übergang zur Wasserskala^{5,6)}.

Tab. 1. p_{K_s} -Werte der Kationsäuren aliphatischer Lactame bei 25°

Ringgröße n	5	6	7	8	9	10	11	13	14	16	19
Potentiometrische Methode	-0.03	+0.75	0.36	0.52	0.55	0.65	0.72	0.65	0.57	0.58	0.57
Indikator-Methode	-0.33	+0.64	0.27	0.42	0.37	0.58	0.57	0.52	0.46	0.52	0.47

Die 5- und 6-gliedrigen Lactame Pyrrolidon und Piperidon bilden danach die Extreme geringster und höchster Basizität. Die Unterschiede erstrecken sich auf nur eine p_K -Einheit. Bei hoher Ringgröße bleiben die p_K -Werte um etwa 0.2 hinter denen offenkettiger Amide⁴⁾ zurück. Zwar steigt der p_K -Wert zwischen dem 9- und 10-gliedrigen Lactamring um 0.2 an; ein signifikanter Unterschied zwischen *cis*- und *trans*-konfigurierten Typen ist jedoch nicht zu bemerken.

In der Abbild. I finden sich die mit der Indikator-Methode erhaltenen p_{K_s} -Werte der Amid-Kationsäuren den betreffenden Daten der Polymethylen-imine⁷⁾ gegenübergestellt. Auch die Aciditätskonstanten der Polymethylen-immoniumsalze bewegen

4) R. HUISGEN und H. BRADE, Chem. Ber. 90, 1432 [1957], vorstehend.

5) J. Amer. chem. Soc. 49, 3047 [1927]; N. F. HALL und T. H. WERNER, ebenda 50, 2367 [1928]; N. F. HALL, ebenda 52, 5115 [1930].

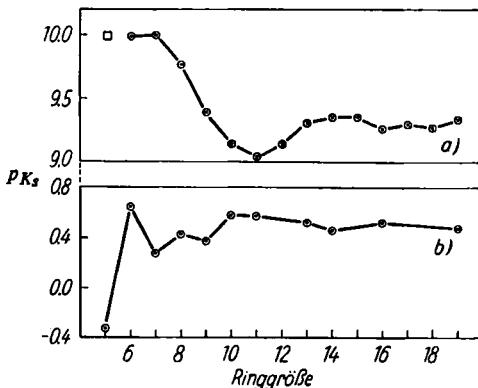
6) J. Amer. chem. Soc. 73, 5198 [1951].

7) L. RUZICKA, M. KOBELT, O. HÄFLIGER und V. PRELOG, Helv. chim. Acta 32, 544 [1949]. Die p_K -Werte beziehen sich nicht auf die thermodynamische Skala, sondern wurden in 80-proz. Methyl-Cellosolve gemessen. Die beiden Reihen sind daher in ihrer absoluten Größenordnung nicht streng vergleichbar.

sich nur innerhalb einer p_K -Einheit, zeigen aber eine völlig andere Abhängigkeit von der Ringgröße: Ein Basizitätsminimum im Gebiet der mittleren Ringe ist stark ausgeprägt. Das System leistet hier Widerstand gegen die mit der Protonaddition verbundene Erhöhung der Koordinationszahl. Dieser Widerstand entspringt der PITZER-Spannung⁸⁾ sowie der Pressung der Wirkungsradien⁹⁾ im mittleren Ring. Dagegen

Abbild. 1

p_{K_s} -Werte der aliphatischen Lactame und Polymethylen-imine⁷⁾ in Abhängigkeit von der Ringgröße
a) Polymethylen-imine
b) Lactame



lässt die Lactamreihe keinerlei Absinken der Basizität im mittleren Ringgebiet erkennen. Man darf daraus schließen, daß hier die Salzbildung nicht mit der Erhöhung der Koordinationszahl eines Ringglieds verbunden ist; das Proton wird somit nicht vom Amid-Stickstoff, sondern vom Sauerstoff angelagert. Die Addition an ein dem Ringglied benachbartes Atom erfährt aber durch die „Mittleren Ring-Effekte“ keine Einschränkung¹⁰⁾.

Kurzer Erörterung bedürfen die Basizitäten der 5- und 6-gliedrigen Ringe. In Abbild. 1 wurde der Wert für Pyrrolidin ergänzt, da Pyrrolidin und Piperidin in wäßrigem Medium praktisch gleichen p_K -Wert zeigen¹¹⁾. Die auf Grund der größeren konformativen Spannung¹²⁾ des Pyrrolidinium-Ions zu erwartende geringere Bereitschaft des 5-gliedrigen Imins zur Protonaddition¹³⁾ wird offensichtlich kompensiert durch

8) V. PRELOG, J. chem. Soc. [London] 1950, 420.

9) M. STOLL und G. STOLL-COMTE, Helv. chim. Acta 13, 1185 [1930].

10) Nach V. PRELOG, M. F. EL-NEWIHY und O. HÄFLIGER, Helv. chim. Acta 33, 365 [1950], passieren die Cycloalkyl-amine in ihrer Basizität ein schwaches Maximum im mittleren Ringgebiet.

11) S. SEARLES, M. TAMRES, F. BLOCK und L. A. QUARTERMAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 4917 [1956], geben für Pyrrolidin p_K , 11.27 und für Piperidin 11.22 bei 25° an. Pyrrolidin 11.11 nach L. C. CRAIG und R. M. HIXON, ebenda 53, 4367 [1931]. Piperidin 11.18 nach G. BREDIG, Z. physik. Chem. 13, 306 [1894]; 11.06 nach W. F. K. JONES und G. SOLOMON, Trans. Faraday Soc. 34, 1321 [1938].

12) Konformation und Reaktivität 5- und 6-gliedriger Ringe: H. C. BROWN, J. H. BREWSTER und H. SHECHTER, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 [1954].

13) Die Hydrierwärme des Cyclohexens ist nach G. B. KISTIAKOWSKY und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 58, 137 [1936]; 59, 831 [1937], um 1.7 kcal größer als die des Cyclopentens. Bei der Salzbildung der Ringbasen sollte der Unterschied schon deshalb viel kleiner sein, weil die Bindungswinkel am Amino-Stickstoff nicht zu einer günstigen Konformation des NH im Pyrrolidon führen.

einen fördernden Effekt, vielleicht durch günstigere räumliche Bedingungen für die Solvatation des Kations.

Warum erweist sich nun in der Lactamreihe der 5-gliedrige Ring dem Sechsring in der Basizität unterlegen? Da das Bindungssystem des Amids wie das der korrespondierenden Säure plan ist, kann die PITZER-Spannung die Protonaddition nicht beeinflussen. Verantwortlich muß die unterschiedliche Ausprägung der Amidmesomerie sein. Während das sp^2 -System der Amidgruppe im Piperidon leicht die er strebten Bindungswinkel von 120° erreichen kann, hat im Pyrrolidon die Abbeugung auf annähernd 108° eine *sterische Einschränkung der Amidmesomerie* zur Folge¹⁴⁾. Bei sinkender Amidmesomerie geht aber mit der negativen Formalladung auf dem Amid-Sauerstoff auch dessen Basizität zurück⁴⁾.

Schon früher wurde erwähnt, daß ein direkter experimenteller Beleg für die bevorzugte Protonaddition der Amide am Sauerstoff bislang fehlte. In den Basizitäten der Lactame mittlerer Ringgröße darf man einen solchen Beweis erblicken.

B. DIE INFRAROT-SPEKTREN

Unter den typischen Infrarotbanden monosubstituierter Carbonamide verdiensten Beachtung: Die Amid-I-Bande, in der die CO-Valenzschwingung vorliegt; die Amid-II-Bande, deren Zuordnung zu einer NH-Deformationsschwingung¹⁵⁻¹⁷⁾ noch des endgültigen Beweises harrt; die Bande Amid-III, die als CN-Schwingung ange sprochen wird¹⁶⁾; die NH-Valenzschwingungen.

Wie schon U. SCHIEDT¹⁸⁾ kurz berichtete, lassen die Lactame mit 5—9-gliedrigem Ring die Amid-II-Bande vermissen, während sie vom 10-gliedrigen Ring an aufwärts regelmäßig wieder auftritt; beim 9-gliedrigen Ring liegt das Auftreten der Amid-II-Bande im festen, das Fehlen im gelösten Zustand eine Übergangsstellung nahe. Die Über einstimmung mit den sich auf die Molpolarisation gründenden Konfigurationszuweisungen³⁾ ließ im Auftreten der Amid-II-Bande ein wertvolles empirisches Indiz für die *trans*-Amid-Konfiguration erwarten. Um dieses Indiz auch für andere Lactam reihen (1.2- und 1.4-Benz-lactame) nutzbar zu machen, bedurfte es der Kenntnis der evtl. Ringgrößen-Abhängigkeit der Amid-Banden in Wellenlänge und Extinktionsverhältnis. Die Tabellen 2 und 3 sowie die Abbildungen 2 und 3 bieten diese Daten.

Die *Amid-II-Bande* tritt im kristallisierten Zustand erstmalig, und zwar bereits in voller Intensität, beim Caprylo-lactam ($n=9$) auf. Das Verhältnis der Extinktionen Amid-I/Amid-II wurde für alle *trans*-Amide (9—19-gliedrige Ringe) im Preßling zu 2.05 ± 0.25 gefunden (Tab. 3 und Abbild. 3).

¹⁴⁾ In gleicher Weise wurden die Eigenschaften des Oxindols im Rahmen der 1.2-Benz-lactame interpretiert: R. HUISGEN, I. UGI, H. BRADE und E. RAUENBUSCH, Liebigs Ann. Chem. **586**, 30 [1954].

¹⁵⁾ Vgl. die Diskussion in L. S. BELLAMY, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

¹⁶⁾ R. MECKE und R. MECKE, Chem. Ber. **89**, 343 [1956].

¹⁷⁾ R. D. B. FRASER und W. C. PRICE, Nature [London] **170**, 490 [1952].

¹⁸⁾ Angew. Chem. **66**, 609 [1954]. Wir dürfen auch an dieser Stelle Herrn Dr. SCHIEDT für die liebenswürdige Zusammenarbeit in den Tübinger Jahren danken.

In der Chloroformlösung ist der Konfigurationswechsel mit steigender Ringgröße, wenn man die Amid-II-Bande als zuverlässiges Indiz erachtet, weniger abrupt. Das 9-gliedrige Lactam zeigt in Ergänzung der Angaben SCHIEDTS¹⁸⁾ die genannte Bande bereits schwach (Abbild. 2). Erst beim 10-gliedrigen Ring wird mit 2.22 ein „normales“

Tab. 2. Wellenzahlen und Extinktionen der IR-Banden der Lactame in Chloroformlösung Leitz-Gerät; Schichtdicke 0.1 mm

Ringgröße n	Konz. mMol/l	NH nichtassoz. cm ⁻¹	Amid I cm ⁻¹	Amid II cm ⁻¹	Extinktion Amid I/Amid II
5	147	3390	1690	fehlt	—
6	129	3355	1667	fehlt	—
7	115	3380	1660	fehlt	—
8	103	3380	1658	fehlt	—
9	55	3400	1648	1515	13.5
	107				15.9
	214				17.6
10	69	3400	1652	1515	2.22
11	66	3390	1656	1520	2.22
12	65	3420	1656	1510	2.26
13	81	3420	1656	1510	2.25
14	81	3435	1662	1518	2.10
16	71	3415	1657	1510	1.65
17	71	3420	1660	1515	1.50
19	66	3400	1652	1510	1.43

Tab. 3. IR-Spektren der Lactame im kristallisierten Zustand
Leitz-Gerät; Kaliumbromid-Preßlinge
Die NH-Schwingungen werden in der Folge abnehmender Extinktion aufgeführt

Ringgröße n	NH assoziiert cm ⁻¹	Amid I cm ⁻¹	Amid II cm ⁻¹	Extinktion Amid I/Amid II
5	3195 (breit)	1667 (breit)	fehlt	—
6	3212, 3120	1652 (breit)	fehlt	—
7	3184, 3055	1652	fehlt	—
8 ¹⁹⁾			fehlt	—
9	3322, 3076	1647	1538	2.04
10	3312, 3082	1642	1554	1.98
11	3290, 3065	1639	1556	1.85
12	3280, 3055	1635	1550	2.06
13	3258, 3042	1635	1547	1.83
14	3280, 3055	1640	1542	2.30
16	3268, 3055	1635	1544	1.86
17	3268, 3055	1635	1552	2.02
19	3268, 3050	1635	1544	2.06

Extinktionsverhältnis Amid-I/Amid-II gefunden, das beim Übergang zum 19-gliedrigen Ring langsam auf 1.43 absinkt (Tab. 2). Das Caprylo-lactam (n=9) weist dagegen für drei verschiedene Konzentrationen in Chloroform Extinktionsverhäl-

¹⁹⁾ Der hygrokopische Charakter des Suberon-isoxims, verbunden mit dem niedrigen Schmp., vereitelte eine einwandfreie Aufnahme im Preßling; es sei lediglich das Fehlen der Amid-II-Bande hervorgehoben.

nisse um 15 auf! Wenn man dem *trans*-Caprylo-lactam ein ähnliches Extinktionsverhältnis der Banden I/II zuschreibt wie dem nächsthöheren Homologen, dann lässt das gefundene Verhältnis auf 10–15% *trans*-Lactam (II, n=9) neben der immer noch begünstigten *cis*-Konfiguration (I, n=9) schließen. Eine solche Übergangsstellung

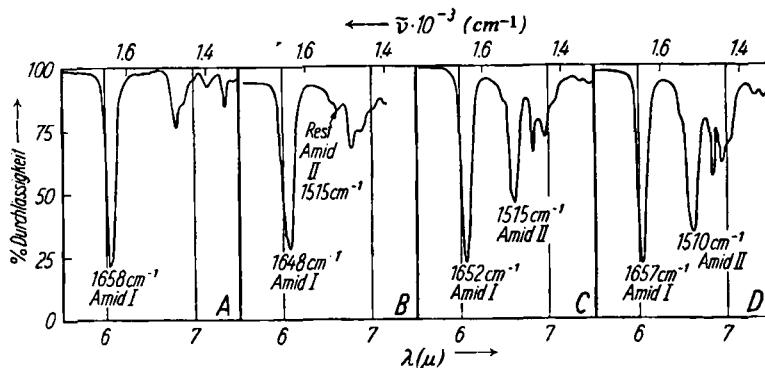


Abbildung 2. Amid-Banden in Chloroform

A = Suberon-isoxim (n = 8); B = Caprylo-lactam (n = 9)

C = Cyclonanon-isoxim (n = 10); D = Exalton-isoxim (n = 16)

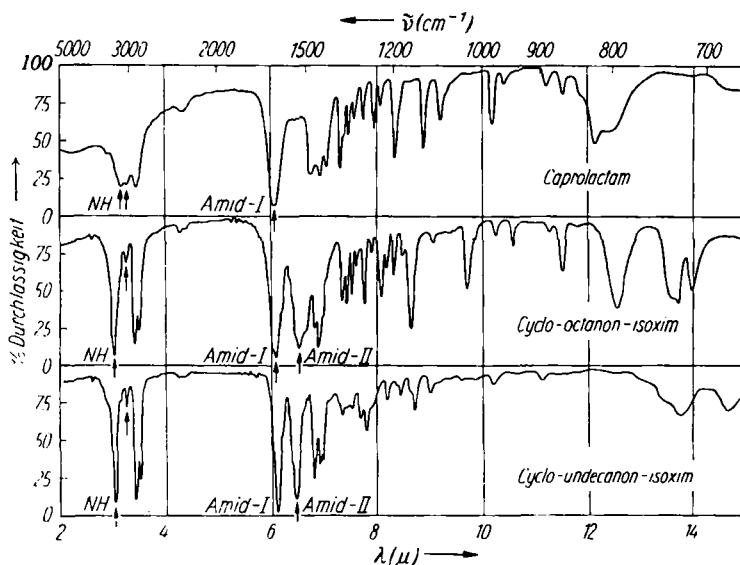


Abbildung 3. IR-Spektren der festen Lactame mit n = 7, 9 und 12
(Kaliumbromid-Preßlinge)

des 9-gliedrigen Lactamringes im Lösungszustand wurde auch bereits von der Konzentrationsabhängigkeit der Molpolarisation³⁾ nahegelegt.

Da die *cis*-Assoziation energetisch günstiger als die der *trans*-Amide ist, sollte mit zunehmender Konzentration des Caprylo-lactams der *trans*-Gehalt etwas abnehmen. Die Daten der Tab. 2 liegen in der erwarteten Richtung, jedoch hart an der Fehlergrenze.

Die Frequenz der *Amid-I-Bande* weist zwar eine charakteristische Erhöhung bei $n=5$ auf, lässt aber eine Beziehung zur Amid-Konfiguration vermissen. Die *Amid-II-Bande* ist bei den *trans*-Lactamen recht lagekonstant; im Gegensatz zur *Amid-I-Bande* ($\Delta\tilde{\nu} \approx +15 \text{ cm}^{-1}$) erfährt sie beim Übergang vom Kristall zur Chloroformlösung eine Verschiebung zu niedrigeren Wellenzahlen ($\Delta\tilde{\nu} \approx -30 \text{ cm}^{-1}$).

Die Auswertung der *NH-Valenzschwingungen* führt zur gleichen Konfigurationszuweisung der Lactame. In der Chloroformlösung ist diese Absorption nur recht schwach und beschränkt sich vornehmlich auf die konfigurations-unspezifische Schwingung der freien $\text{NH}^{15)}$ im Bereich von 3400 cm^{-1} . Im festen Zustand treten die Banden der assoziierten NH -Gruppe auf, und zwar mit wesentlich größerer Extinktion. Bei den *trans*-Lactamen (II, $n=9-19$) wird die sehr starke und scharfe Bande bei $3260-3320 \text{ cm}^{-1}$ von einer schwächeren bei $3040-3080 \text{ cm}^{-1}$ begleitet (Abbild. 3). S. E. DARMON und G. B. B. M. SUTHERLAND²⁰⁾ ordneten die erstgenannte NH -Frequenz, die auch bei offenkettigen, *N*-monosubstituierten Amiden und Peptiden auftritt, der *trans*-Konfiguration zu. Diese Auffassung findet hier eine starke Stütze; die Bande fehlt bei den Lactamen I, $n=5-8$. Die *cis*-Lactame zeigen mehrere, mit der Steinsalzoptik meist nicht sauber aufgelöste NH -Schwingungen vergleichbarer Intensität. Ob die hier auftretende Bande bei $3180-3210 \text{ cm}^{-1}$ wirklich *cis*-spezifisch ist²⁰⁾, erscheint nicht ganz sicher. Alle *trans*-Lactame zeigen nämlich bei 3180 cm^{-1} eine eben noch erkennbare Schulter; sollte die Bande ein zuverlässiges Kriterium bieten, dann haben wir hier den ersten Hinweis auf kleine Gleichgewichtskonzentrationen an *cis*-Amid neben der bevorzugten *trans*-Konfiguration.

C. DIE ULTRAVIOLETT-ABSORPTION

Die typische Absorption der Säureamidgruppe liegt im fernen UV. Bei der Messung der UV-Spektren bis $210 \text{ m}\mu$ erfasst man gerade noch den langwelligen Abfall einer starken Bande. Abbild. 4 zeigt das für einige der aliphatischen Lactame. Man überblickt die Abhängigkeit von der Ringgröße am besten, wenn man die Schar der Absorptionskurven bei bestimmten Extinktionswerten, etwa $\epsilon = 200$ und 400 , durchschneidet. Die Schnittpunkte definieren dabei Wellenlängen, die sich in Abbild. 5 gegen die Ringgröße aufgetragen finden. Die Absorption des Pyrrolidons ($n=5$) bietet das kurzwellige Extrem, was möglicherweise mit der Einschränkung der Amidmesomerie (S. 1440) zusammenhängt. Mit steigender Ringgröße rückt die Bande gegen längere Wellen, um nach einem Maximum beim neungliedrigen Lactamring wieder umzukehren und bald in ein konstantes, mittleres Niveau einzumünden. Die Lichtabsorption der großen Lactamringe entspricht fast genau derjenigen offenkettiger Amide; *N*-Äthyl-propionamid und *N*-Butyl-acetamid erreichen die Extinktion 200 und 400 jeweils bei 220.5 bzw. $215 \text{ m}\mu$.

²⁰⁾ Nature [London] 164, 440 [1949].

Ein Zusammenhang mit der Amid-Konfiguration ergibt sich erst post festum: Das Umklappen der *cis*- in die energetisch günstigere *trans*-Form zwischen dem 9- und 10-gliedrigen Ring äußert sich in der hier einsetzenden hypsochromen Verschiebung der Absorptionsbande.

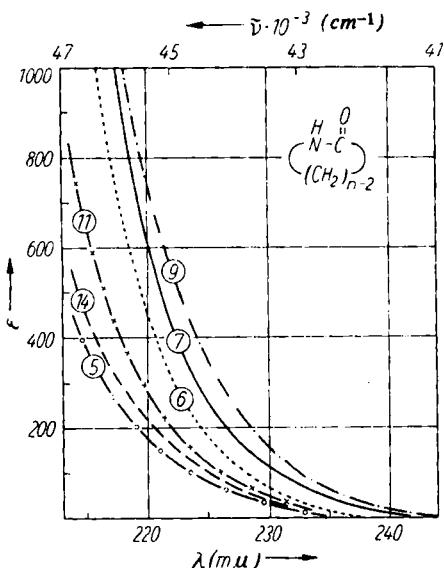


Abbildung 4. Die UV-Absorption einiger Lactame in Äthanol
[Die Zahlen geben die Ringgröße an
Unicam-Quarz-Spektrophotometer SP 500]

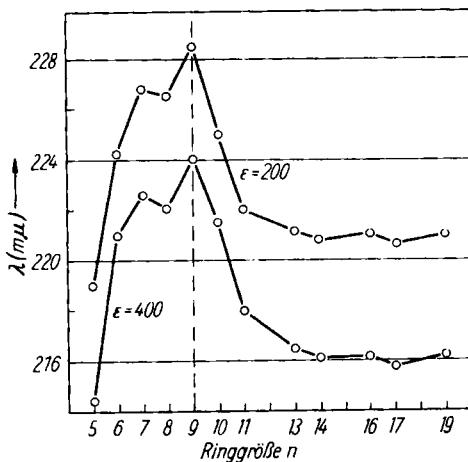


Abbildung 5. Schnittpunkte der Absorptionskurven der Lactame bei Extinktion von 200 und 400. Auf der Abszisse sind nur die in die Messung einbezogenen Ringgrößen aufgeführt

D. LÖSLICHKEITEN DER LACTAME

Bei der Interpretation von Löslichkeitsdaten ist Vorsicht am Platze. Sie bieten in homologen Reihen nur dann ein vergleichbares Maß für die Solvationsenergie, wenn die Gitterkräfte im Kristall größtenteils gleich sind.

Diese Voraussetzung ist in der Lactamreihe zweifellos nicht erfüllt, wie schon die zwischen 24° ($n=5$) und 163° ($n=11$) liegenden Schmelzpunkte nahelegen. Alle *cis*-Lactame schmelzen übrigens tiefer als die *trans*-Lactame.

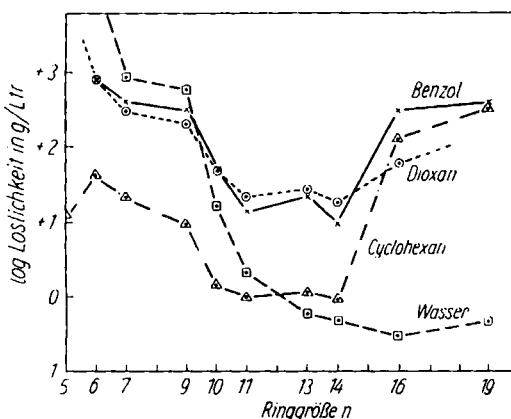


Abbildung 6. Löslichkeiten aliphatischer Lactame bei 22°
Nur die gemessenen Ringgrößen sind aufgeführt

Nur mit Vorbehalt versuchen wir daher, einige sich deutlich abzeichnende Effekte aus der Abbild. 6 herauszulesen.

Die Unterschiede in der Löslichkeit sind so groß, daß eine Auftragung der Löslichkeit im logarithmischen Maßstab ratsam erschien. Die Daten für $n = 5, 6$ sind unvollständig, die von $n = 8$ fehlen; wo sich in der Abbild. keine Werte eingetragen finden, schieden sich zweite flüssige Phasen aus.

Der Sprung der Eigenschaften an der Stelle des Konfigurationswechsels ist ausgeprägt. Wie weit der steile Abfall der Löslichkeit zwischen $n=8$ und 10 allerdings auf steigende Gitterkräfte (Schmelzpunktserhöhung) oder zusätzlich auch auf verminderte Solvatationsenergie zurückgeht, kann nicht entschieden werden. Das Löslichkeitsminimum in den drei organischen Solvenzien findet sich beim 14-gliedrigen Ring (Schmp. 154°), also nicht beim Homologen mit dem höchsten Schmelzpunkt. Die Löslichkeiten in Benzol, Dioxan und Cyclohexan, nicht aber die in Wasser, nehmen nach Passieren des Minimums wieder steil zu. Das Lactam mit 16-gliedrigem Ring ist viel leichter löslich als das mit $n=10$ trotz fast übereinstimmender Schmelzpunkte. Wir halten es für möglich, daß dieses Phänomen mit einer Vergrößerung der der Solvation zur Verfügung stehenden Oberfläche zusammenhängt. Nach dem kompakten, kleinoberflächigen Bau der mittleren Ringe werden die großen Ringe wieder „weich“; auch steht das Mittelloch zur Verfügung.

Die Löslichkeiten in Wasser verraten neben dem Gang der Gitterenergie noch das successive Zurücktreten des hydrophilen Strukturelements gegenüber der Poly-methylenkette. Man ist geneigt, die sehr große Löslichkeit der *cis*-Lactame — auch $n=9$ liegt in der Lösung bevorzugt *cis*-konfiguriert vor — mit deren Fähigkeit zur Bildung eines *Wasserstoffbrückenringes* mit einer Molekel H₂O in Zusammenhang zu bringen. Erst die Messung der Schmelz- und Lösungswärmen kann zeigen, ob diese Schlüsse berechtigt sind.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die Förderung der Arbeit mit Sachbeihilfen bestens gedankt. Herrn Prof. Dr. W. REPPE, Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigshafen, gilt unser Dank für die freundliche Überlassung von Caprylo-lactam; Herr Dr. H. HUNSDIECKER, Köln-Braunsfeld, stellte uns dankenswerterweise Thapsiasäure zur Verfügung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die homologen *Lactame* finden sich bereits beschrieben⁷⁾. Sie wurden mit Ausnahme von $n = 5$ durch Beckmann-Umlagerung aus den Cyclanon-oximen bereitet. Zutropfen der schwefelsauren Lösung der Oxime zu auf 120–130° vorerhitzter konz. Schwefelsäure erwies sich stets als befriedigend²¹⁾ (Ausb. 65–85 % d. Th.). Die Reaktion der Cyclanon-oxime, in 2 Äquiv. wäßr. Natronlauge gelöst, mit 1 Äquiv. Benzol-sulfochlorid²²⁾ führte nicht zu besseren Ausbeuten. Für die Reinigung der niedrigschmelzenden Lactame ($n = 5, 6, 8$) erwies sich im Anschluß an die fraktionierte Destillation die Kristallisation aus absol. Äther bei –50° als vorteilhaft. Suberon-isoxim (I, $n = 8$) wurde so mit Schmp. 29–30° erhalten (Lit.:

²¹⁾ S. a. R. HUISGEN und J. REINERTSHOFER, Liebigs Ann. Chem. 575, 197 [1952].

²²⁾ Wir danken Herrn Prof. P. W. NEBER, Tübingen, für Einsichtnahme in eine von ihm ausgearbeitete Patentvorschrift. Vgl. auch P. OXLEY und W. F. SHORT, J. chem. Soc. (London) 1948, 1514.

25° ²³⁾, fl. 7)). Cyclooctadecanon-isoxim (II, n = 19) Schmp. 115–116° (aus Petroläther); Lit.⁷⁾: 101–102°.

Die benötigten höheren *Ringketone* wurden auf dem Wege der Acyloin-Kondensation und Reduktion mit Zink-Salzsäure bereitet²⁴⁾. Hexadecan-dicarbonsäure-(1.16) wurde durch KOLBE-Elektrolyse des Sebacin-halbesters bereitet²⁵⁾. Die Überführung des Undecylenesters über das anomale HBr-Addukt²⁶⁾ in Decan-dicarbonsäure-(1.10) und Brassylsäure²⁷⁾ findet sich zwar beschrieben; jedoch vermißten wir ausgearbeitete Routineverfahren. Die Umsetzungen seien kurz skizziert.

11-Brom-n-undecansäure-äthylester: In 350 g techn. *Undecylen-ester* (HAARMANN & REIMER, Holzminden) in 2 l Petroläther ($60-90^{\circ}$) leitet man unter Eiskühlung und Belichtung mit der Tauchlampe S 81 (QUARZLAMPENGESSELLSCHAFT HANAU) im Laufe einiger Stunden 160 g *Bromwasserstoff* (15 % Überschuß) ein; während dieser Zeit läßt man eine Lösung von 10 g *Benzoylperoxyd* in 50 ccm Benzol zutropfen. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wäscht man mit Natriumcarbonatlösung und Wasser. Nach Abziehen des Solvens gehen bei 180 bis $185^{\circ}/12$ Torr 430 g ω -*Bromester* (91 % d. Th.) über.

Decan-dicarbonsäure-(1.10): 350 g *Bromester* werden mit 220 g Kaliumcyanid, 5 g Kaliumjodid und 1 g Kupfersulfat in 1300 ccm Äthanol und 400 ccm Wasser 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eingießen in 3 l Wasser wird mit Salzsäure angesäuert (Abzug!) und in Benzol aufgenommen. Nach Waschen und Entfernen des Lösungsmittels wird mit der Mischung von je 250 ccm Eisessig, Wasser und konz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die rohe Säure, die sich beim Eingießen der erkalteten Lösung in 3 l Wasser ausscheidet, wird nach Absaugen und Waschen mit kaltem Wasser aus siedender 20-proz. Essigsäure unter Zusatz von Kohle umkristallisiert: 226 g farblose Säure vom Schmp. $120-124^{\circ}$ (82 % d. Th.). Wiederholtes Umlösen führt zum Schmp. 127° ²⁸⁾.

Undecan-dicarbonsäure-(1.11): Beim Eingießen von 350 g *Bromester* in die Lösung von 33 g Natrium und 230 g frisch dest. *Malonester* in 700 ccm absol. Alkohol kommt die exotherme Reaktion von selbst in Gang; nach dem Abstauen wird noch 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von 280 g NaOH in 2 l 50-proz. Alkohol wird das Kochen noch 3 Stdn. fortgesetzt. Nach Eingießen in Wasser und Ansäuern wird in Benzol aufgenommen und gewaschen. Nach Abziehen des Benzols erhitzt man i. Vak. auf 160° , wobei die Decarboxylierung nach 4 Stdn. abgeschlossen ist. Beim Erkalten fällt die rohe Säure als Kristallkuchen vom Schmp. $96-99^{\circ}$ an (245 g = 84 % d. Th.), Rein-Schmp. 112° .

Basizitätskonstanten: Die *potentiometrische Titration* mit Chloranil-Elektrode wurde bereits in der vorausgehenden Arbeit beschrieben⁴⁾. Auch die Erfahrungen in der 1.2-Benz-lactam-Reihe mit der *Indikatormethode* kamen uns zugute¹⁴⁾. Der pK_s (Eisessig) des Indikators 4-Chlor-2-nitro-anilin wurde in guter Übereinstimmung mit der Lit.⁶⁾ (+2.97) zu +2.94 gefunden. Bei der spektrophotometrischen Konzentrationsbestimmung der Indikatorbase bei $409\text{ m}\mu$ im Eisessig—Perchlorsäure-System ergab sich ein gewisser zeitlicher Gang; die Ursache liegt im Eindringen von Luftfeuchtigkeit in die nur lose mit Deckel verschlossene

²³⁾ O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. **309**, 3 [1899].

²⁴⁾ V. PRELOG, L. FRENKIEL, M. KOBELT und P. BARMAN, Helv. chim. Acta **30**, 1741 [1947]; M. STOLL und A. ROUVÉ, ebenda **30**, 1822 [1947].

²⁵⁾ Org. Syntheses **21**, 48 [1941].

²⁶⁾ J. WALKER und J. S. LUMSDEN, J. chem. Soc. [London] **79**, 1191 [1901]; R. BHATTACHARYA, S. R. SALETORE und J. L. SIMONSEN, ebenda **1928**, 2679; R. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2350 [1947].

²⁷⁾ F. KRAFT und R. SELDIS, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 3571 [1900]; J. WALKER und J. S. LUMSDEN²⁶⁾.

²⁸⁾ P. CHUIT, Helv. chim. Acta **9**, 265 [1926].

Quarzküvette. Die auf die Nullzeit extrapolierten Extinktionswerte waren gut reproduzierbar. Da die Lactame um 0.5–1.5 p_K -Einheiten stärker basisch sind als der Indikator, wurde die Messung mit 0.75 Äquivalenten Perchlorsäure durchgeführt. Bei 3–6 unabhängigen Einzelmessungen eines jeden Lactams streuten die p_K -Werte selten um mehr als ± 0.05 . Zur Reinigung der Reagenzien sowie zur Auswertung der Extinktionsmessungen vgl.¹⁴⁾. Die Handhabung der hygroskopischen, niederen Lactame bedurfte besonderer Vorsichtsmaßregeln.

Infrarot-Spektren: Für die in Tab. 3 aufgeführten Preßlingsspektren wurden 0.3–0.8 mg Lactam auf 160 mg Kaliumbromid verwendet. Die Präzision der Angaben über die Spektren von I, n = 5–8, also der kristallisierten *cis*-Lactame, steht hinter derjenigen der *trans*-Verbindungen zurück. Bei diesen hygroskopischen Typen wurde die Probe dem frisch destillierten Kristallat entnommen, sehr rasch in der vorgetrockneten Vibrator-Kammer mit Kaliumbromid homogenisiert und unverzüglich i. Hochvak. gepreßt. Aufgießen der absoluten ätherischen Lösung des Lactams auf das in der vorgekühlten Preßkammer befindliche gepulv. Kaliumbromid und sofortiges Pressen i. Vak. bewährte sich nicht.

Löslichkeitsbestimmungen: Durch Lösen reinster Lactame in der Wärme und 24 stdg. Aufbewahren bei 22° nach Animpfen wurden gesättigte Lösungen mit Bodenkörper bereitet. Je nach Löslichkeit wurden 1–10 ccm abpipettiert und in incl. Siedesteinen vorgewogenen 10- oder 20-ccm-Erlenmeyer-Kolben auf dem Wasserbad eingedampft und im Vakuumexsiccator zur Trockne gebracht und gewogen. Die Bestimmungen sind informatorischer Art und erheben keinen Anspruch auf Präzision.

Tab. 4. Löslichkeiten der Lactame bei 22° in mg/ccm

Ringgröße n	Wasser	Dioxan	Benzol	Cyclohexan
5				12.3
6	*	808.8	801.6	42.9
7	866.9	327.6	412.9	21.9
9	606.4	216.1	327.5	9.3
10	13.1	50.9	53.2	1.5
11	2.2	22.1	14.2	1.1
13	0.62	28.4	23.9	1.2
14	0.50	15.2	9.9	0.95
16	0.32	65.2	332.8	138.1
19	0.40		417.4	366.0