

82. Synthese eines 33gliedrigen Polyaminolactams durch Anwendung der «Zip»-Reaktion

6. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen¹⁾

von Urs Kramer†, Hans Schmid †, Armin Guggisberg und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Professor Dr. Edgardo Giovannini zum 70. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet

(6.II.79)

Synthesis of a 33-membered Polyaminolactam by Use of the Zip-reaction

Summary

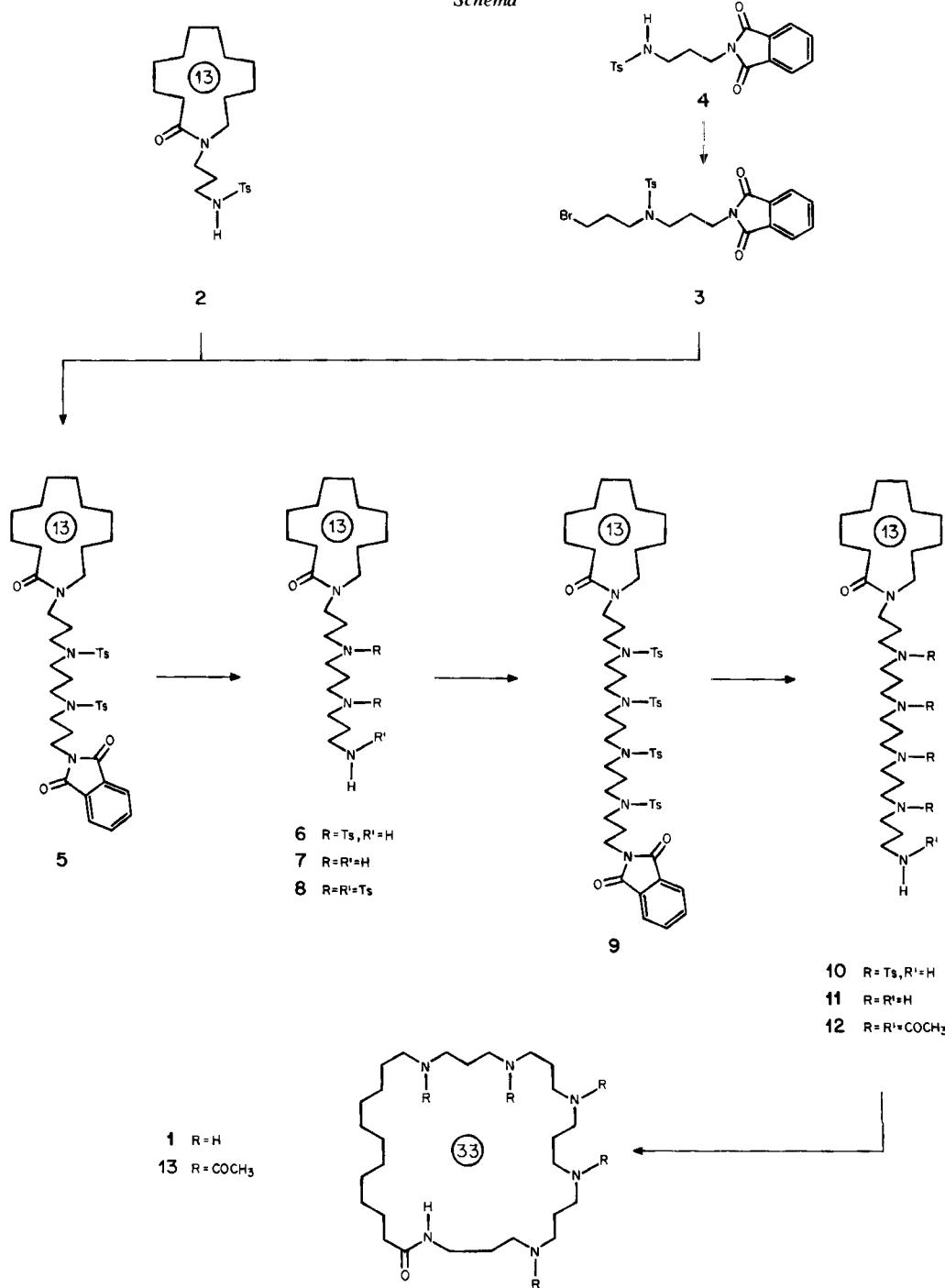
The pentaamino lactam derivative **11** was synthesized from the 13-membered tosylaminolactam **2**. The prolongation of the side chain was achieved using the phthalimido derivative **3**. After removal of the protecting groups the resulting base **11** was treated with KAPA reagent (1,3-propanediamine/potassium-3-aminopropylamid). By zip-reaction the 33-membered 13,17,21,25,29-pentaaza-32-dotriacontanolactam (**1**) was formed in 85% yield.

In einer früheren Mitteilung [2] haben wir über das Prinzip der Umamidierung von Verbindungen berichtet, die sowohl eine *N,N*-disubstituierte Amid- als auch eine primäre Aminogruppe enthalten. Unter basischen Bedingungen gehen diese Verbindungen unter Umlagerung in ein *N*-substituiertes Amid und in ein *N*-substituiertes Amin über. Dieses Reaktionsprinzip wurde zu Ringerweiterungen verwendet. So wurden aus entsprechend substituierten 13gliedrigen Lactamen in meist guten Ausbeuten 17-, 21- [3], 25- [4] und 53gliedrige [1] Polyaminolactame synthetisiert. Im folgenden berichten wir über die Synthese des 33gliedrigen Polyaminolactams **1**.

Ausgangsmaterial war die 13gliedrige *N*-Tosyl-Verbindung **2**, erhalten durch Tosylierung [5] des entsprechenden, früher [4] hergestellten Amins (*Schema*). Die Umsetzung des Na-Salzes von **2** mit *N*-(7-Brom-4-tosyl-4-azaheptyl)phthalimid (**3**, M = 479), hergestellt aus dem käuflichen *N*-(3-Brompropyl)phthalimid und Toluol-4-sulfonamid (→**4**), gefolgt von einer Reaktion mit 1,3-Dibrompropan, lieferte *N*-(11-Phthalimido-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecyl)-12-dodecanolactam (**5**, vgl. *Schema*). Die Entfernung des Phthalimido-Restes gelang wie üblich durch Behandlung mit Hydrazinhydrat und ergab **6** (M = 676). Zum Vergleich wurde eine Probe **6** elektrolytisch enttosyliert und mit dem auf einem anderen Weg [4] hergestellten Präparat **7** identifiziert (DC., IR.-Spektrum, Farbreaktionen). Die Hauptmenge von

¹⁾ 5. Mitt. s. [1].

Schema



6 wurde durch Behandlung mit Tosylchlorid in die *N,N',N"-Tritosylverbindung 8* ($M=830$) umgewandelt. Analog zur Umsetzung **2**→**5** wurde das Na-Salz von **8** mit **3** unter Kettenverlängerung zu **9** ($M=1228$) umgesetzt. Die Entfernung der *N*-Schutzgruppen erfolgte wie üblich zunächst mit Hydrazinhydrat ($\rightarrow \mathbf{10}$; $M=1098$), dann durch elektrolytische Reduktion unter Bildung des Pentaamino-Derivats **11** ($M=493$) mit einer IR.-Absorption bei 1628 cm^{-1} (*N,N*-disubstituiertes Amid) und positiver Fluram-Reaktion. **11** wurde auch durch sein Pentaacetyl-Derivat **12** ($M=692$; IR.: $1660, 1632, 1523\text{ cm}^{-1}$) charakterisiert. Unter Umamidierungsbedingungen (KAPA-Reagens = Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Propandiamin) wurde **11** in 85proz. Ausbeute zum 33gliedrigen **1** isomerisiert. Letzteres enthält eine *N*-monosubstituierte Amid-Gruppe (IR.-Banden bei 1656 und 1520 cm^{-1}) und gibt im Gegensatz zu **11** eine negative Reaktion mit dem Fluram-Reagens [4] [6]. Es bildet die Pentaacetyl-Verbindung **13**. Bezuglich des Mechanismus dieser «Zip»-Reaktion, vgl. [1] [3] [4].

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Unser Dank gilt ferner Herrn *Christian Heidelberg* für experimentelle Mitarbeit, Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *Norbert Bild* für die Aufnahme der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [2].

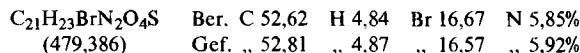
Rf-Werte (Kieselgel): mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 3:5:3$: Rf 0,26 für **11** und 0,50 für **1**; mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH } 7:3$: Rf 0,40 für **12** und 0,29 für **13**.

1. *N-(3-Tosylaminopropyl)phthalimid* (**4**). Unter Kühlen wurden 8,2 g (357 mmol) Na in 200 ml abs. CH_3OH gelöst, i.V. eingedampft und das Salz zusammen mit 60,5 g (353 mmol) Toluol-4-sulfonamid in 500 ml abs. DMF gelöst. Dann wurden bei 100° 95 g (354 mmol) *N*-(3-Brompropyl)phthalimid (*Fluka*) in 100 ml abs. DMF zugegeben. Nach 2 Std. bei 100° wurde mit 1 N wässrigem HCl neutralisiert, i.V. eingedampft, der kristalline Rückstand abgenutscht, 3mal mit H_2O gewaschen, das Rohprodukt in ca. 500 ml heissem Aceton aufgenommen und das unlösliche Material (dialkyliertes Toluol-4-sulfonamid) heiss abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisierten 53 g **4** aus. Aus der Mutterlauge wurde durch Eindampfen und Auflösen des Rückstandes in heissem Aceton weiteres **4** (17 g) gewonnen. Gesamtausbeute: 70 g (55%) DC.-einheitliche, farblose Kristalle. Zur Analyse wurde eine Probe aus $\text{CHCl}_3/\text{Äther}$ umkristallisiert, Smp. $166,1$ - $168,7^\circ$. - IR. (KBr): 3295 (HN), 1772, 1714 (Phthalimid), 1602 (Aromat), 1343, 1162, 1087 (Sulfonamid). - MS.: 358 (M^+ , 0,3), 203 (100), 186 (5), 184 (5), 174 (7), 160 (53), 155 (34), 148 (8), 133 (6), 130 (17), 124 (7), 105 (11), 91 (78), 83 (10), 77 (12).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (358,404) Ber. C 60,32 H 5,06 N 7,81% Gef. C 60,04 H 5,32 N 7,76%

2. *N-(7-Brom-4-tosyl-4-azaheptyl)phthalimid* (**3**). Zu einer Lösung von 9,5 g (26,5 mmol) **4** in 100 ml abs. DMF wurden 1,9 g (39,6 mmol) einer 50proz. $\text{NaH}/\text{Öl}$ -Suspension gegeben und ca. 30 Min. bei 20° gerührt. Diese Lösung wurde nun bei 100° unter N_2 innerhalb von 15 Min. unter Rühren zu einer Lösung von 30 ml (294 mmol) 1,3-Dibrompropan in 30 ml abs. DMF getropft. Dann wurde noch 1 Std. bei 100° gerührt, i.V. eingedampft, 3mal mit Pentan extrahiert (Abtrennung des Öls), der Rückstand in H_2O aufgenommen, 3mal mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Phase i.V. eingeengt und über 130 g Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand in Essigester gelöst, Pentan bis zur leichten Trübung zugefügt und das auskristallisierte, unveränderte **4** abgenutscht. Die Mutterlauge wurde etwa auf die Hälfte eingeengt und noch einmal mit Pentan bis zur leichten Trübung versetzt, worauf nun DC.-einheitliches **3** (7,5 g, 59%) auskristallisierte. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester/Pentan umkristallisiert, Smp. 110 - $111,5^\circ$. - IR.: 1772, 1712 (Phthalimid), 1600 (Aromat), 1340, 1156, 1089 (Sulfonamid). - MS.: 371 ($[M-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}]^+$, 2), 325 (19), 323 (19), 306 (3), 304 (3), 243 (42), 224 (6),

219 (5), 201 (5), 198 (10), 188 (20), 184 (14), 178 (20), 176 (20), 160 (36), 155 (67), 130 (10), 96 (39), 91 (100), 70 (10).

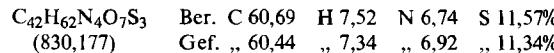


3. *N-(11-Phthalimido-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecyl)-12-dodecanlactam* (**5**). Eine Lösung von 4,95 g (12,1 mmol) (nach [4] und [5] hergestelltem) *N*-(3-Tosylaminopropyl)-12-dodecanlactam (**2**), in 70 ml abs. DMF wurde mit 700 mg (14,6 mmol) einer 50proz. NaH/Öl-Suspension versetzt, bei 20° bis zum Ende der H₂-Entwicklung gerührt, auf 100° erwärmt, bei dieser Temp. tropfenweise mit 6,37 g **3** (13,3 mmol) in 50 ml DMF versetzt, weitere 2 Std. bei 100° gerührt und anschliessend mit 1 N wässrigem HCl neutralisiert, i.V. eingedampft und analog Versuch 2 aufgearbeitet. Ausbeute des über 100 g Kieselgel filtrierten DC.-einheitlichen Produktes **5**: 9,3 g (95%). Die Weiterverarbeitung von **5** (s. Versuch 4) erfolgte ohne Reinigung.

4. *N-(11-Amino-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecyl)-12-dodecanlactam* (**6**). In 250 ml C₂H₅OH wurden 93 g (11,5 mmol) **5** und 1,73 g (34,6 mmol) Hydrazinhydrat gelöst und 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit 1 N wässrigem HCl auf pH 1 gestellt, noch 30 Min. unter Rückfluss gekocht und i.V. eingedampft. Nun wurde in wässriger K₂CO₃-Lösung aufgenommen, 3mal mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet und i.V. eingedampft. Es wurde mit CHCl₃ über 70 g Kieselgel (Abtrennung von nicht umgesetztem **5**) filtriert. Anschliessendes Eluieren mit der unteren Phase von CHCl₃/CH₃OH/konz. Ammoniak 9:1:1 ergab 6,8 g (87%) DC.-einheitliches **6**. - IR.: 3390 br. (HN), 1630 (*N,N*-disubstituiertes Amid), 1603 (Aromat), 1340, 1160, 1092 (Sulfonamid). - MS.: 676 (M⁺, 0,3), 675 (0,4), 521 (4), 504 (3), 492 (9), 324 (18), 293 (20), 281 (12), 267 (53), 255 (6), 253 (5), 241 (9), 238 (100), 224 (18), 210 (14), 198 (30), 155 (24), 139 (10), 124 (18), 113 (22), 91 (85), 70 (34).

5. *N-(11-Amino-4,8-diazaundecyl)-12-dodecanlactam* (**7**). Entsprechend [4] wurden 545 mg (0,81 mmol) **6** 50 Min. elektrolysiert. Übliche Aufarbeitung ergab 263 mg (89%) DC.-reines **7**, das sich in allen Eigenschaften (DC., IR., Farbreaktionen) identisch mit der in [4] über einen anderen Weg erhaltenen Substanz erwies.

6. *N-(11-Tosylamino-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecyl)-12-dodecanlactam* (**8**). Eine Lösung von 4,5 g 6 · HCl (6,3 mmol; hergestellt durch Abdampfen einer mit 1 N wässriger HCl neutralisierten, methanolischen Lösung von **6**) in 40 ml H₂O wurde bei 60° zu einer Lösung von 18,4 g (133 mmol) K₂CO₃ und 12,6 g (66,1 mmol) Tosylchlorid in 200 ml H₂O unter intensivem Rühren getropft, 2 Std. bei 60° gerührt, dann CH₃OH zugegeben, bis sich alles überschüssige Tosylchlorid gelöst hatte, und 2 Std. bei 60° stehen gelassen. Nach Verdampfen von CH₃OH i.V. wurde die wässrige Phase 3mal mit CHCl₃ extrahiert, der Extrakt getrocknet und i.V. eingedampft: 6,1 g (97%) **8**. Das gemäss DC. fast reine (>95%) Produkt wurde ohne weitere Reinigung für Versuch 7 eingesetzt. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 49:1) gereinigt. - IR.: 3150 br. (HN), 1620 (*N,N*-disubstituiertes Amid), 1600 (Aromat), 1335, 1158, 1089 (Sulfonamid). - MS.: 830 (M⁺, 0,1), 829 (0,2), 675 (4), 521 (1), 504 (3), 492 (2), 478 (33), 464 (10), 421 (2), 409 (4), 324 (4), 293 (31), 281 (11), 267 (100), 255 (7), 241 (8), 238 (25), 224 (14), 210 (20), 198 (24), 155 (43), 151 (6), 139 (13), 124 (10), 91 (87), 84 (9), 70 (24).



7. *N-(19-Phthalimido-4,8,12,16-tetrasoyl-4,8,12,16-tetraazanonadecyl)-12-dodecanlactam* (**9**). In 50 ml abs. DMF wurden 3,3 g (4,0 mmol) **8** gelöst, 230 mg (ca. 4,8 mmol) einer ca. 50proz. NaH/Öl-Suspension zugegeben und ca. 30 Min. bei 20° gerührt. Nun wurden 2,1 g (4,4 mmol) **3** in 30 ml DMF bei 100° zugetropft und 2 Std. bei 100° gerührt. Nach Neutralisation mit 1 N wässrigem HCl wurde i.V. eingedampft, der Rückstand 3mal mit Hexan extrahiert, in H₂O aufgenommen, 3mal mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet, i.V. eingedampft und der Rückstand an 60 g Kieselgel mit CHCl₃ chromatographiert. Zuerst wurde unverändertes **3** und dann ein Gemisch von **8** und **9** eluiert; letzteres wurde direkt in Versuch 8 eingesetzt. Zur Analyse wurden 50 mg Gemisch **8/9** durch präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/25proz. Ammoniak 9:1) gereinigt: 30 mg **9**. - IR.: 1775, 1718 (Phthalimid), 1627 (*N,N*-disubstituiertes Amid), 1602 (Aromat), 1340, 1160, 1091 (Sulfonamid). - MS.: 1228 (M⁺, 0,1), 1073 (1), 875 (5), 717 (1), 715 (1), 655 (2), 601 (4), 520 (14), 504 (3), 492 (5), 478 (3), 454 (4), 371 (4), 309 (3), 307 (2), 293 (12), 281 (3), 267 (4), 243 (5), 238 (9), 224 (6), 198 (27), 188 (10), 160 (10), 155 (33), 124 (24), 91 (100).

8. N-(19-Amino-4,8,12,16-tetrasyl-4,8,12,16-tetraazanonadecyl)-12-dodecanlactam (**10**). Das Gemisch **8/9** (Versuch 7) wurde mit 0,7 ml (14,4 mmol) Hydrazinhydrat entsprechend Versuch 4 behandelt und aufgearbeitet. Der Rückstand der CHCl_3 -Extraktion wurde an 50 g Kieselgel chromatographiert. $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1 eluierten 1,5 g nicht umgesetztes **8**, die untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak}$ 19:1:2 1,83 g (76% bezogen auf umgesetztes **8**) **10**. – IR.: 3380 br. (HN), 1628 (*N,N*-disubstituiertes Amid), 1602 (Aromat), 1340, 1160, 1092 (Sulfonamid). – MS.: 1098 (M^+ , 0,1), 983 (0,4), 943 (1), 926 (0,8), 914 (3), 900 (0,5), 888 (1), 831 (1), 786 (1), 746 (6), 715 (3), 689 (3), 651 (2), 535 (4), 504 (5), 478 (15), 466 (4), 464 (3), 421 (2), 409 (3), 324 (8), 293 (25), 281 (17), 267 (55), 255 (8), 238 (37), 224 (15), 210 (15), 198 (21), 155 (37), 124 (18), 113 (11), 91 (100). – Bestimmung des Verhältnisses S:N durch Verbrennungsanalyse: ber. 1,52, gef. 1,53.

9. N-(19-Amino-4,8,12,16-tetraazanonadecyl)-12-dodecanlactam (**11**). Entsprechend [4] wurden 1,78 g (1,15 mmol) **10** 45 Min. elektrolysiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak}$ 3:5:3 an 10 g Kieselgel chromatographiert: 576 mg (74%) **11**. – IR.: 3285 br. (HN), 1628 (*N,N*-disubstituiertes Amid). – MS.: 493 (3), 490 (2), 482 (M^+ , 8), 379 (7), 324 (9), 312 (11), 294 (6), 281 (14), 267 (50), 253 (20), 238 (32), 224 (18), 210 (17), 198 (22), 182 (10), 168 (13), 152 (17), 142 (21), 138 (31), 132 (22), 113 (26), 98 (40), 84 (80), 70 (100).

N-(19-Acetamido-4,8,12,16-tetraacetyl-4,8,12,16-tetraazanonadecyl)-12-dodecanlactam (**12**) wurde durch Acetylierung einer Probe von **11** unter üblichen Bedingungen, gefolgt von Reinigung durch präp. DC. (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 4:1) erhalten. – IR.: 3450, 3350 br. (HN), 1660 (Amid I), 1632 (*N,N*-disubstituiertes Amid), 1523 (Amid II). – MS.: 693 (1), 692 (M^+ , 1), 649 (2), 620 (2), 590 (2), 578 (3), 521 (2), 491 (3), 482 (3), 479 (4), 452 (4), 440 (5), 422 (8), 392 (6), 383 (6), 380 (7), 353 (6), 341 (7), 323 (7), 298 (7), 293 (13), 284 (5), 281 (8), 254 (12), 242 (7), 238 (27), 224 (10), 199 (25), 169 (21), 158 (31), 155 (20), 143 (12), 140 (11), 129 (9), 126 (12), 125 (10), 115 (100), 101 (28), 100 (50), 99 (53), 87 (80), 86 (99).

10. *I₃, I₇, I₁₇, I₂₁, I₂₅, I₂₉-Pentaaza-32-dotriaccontanlactam* (**1**). Entsprechend [1] wurden 318 mg (0,66 mmol) **11** in 25 ml 1,3-Propandiamin mit 3 g 35proz. KH/Öl-Suspension umamidiert. Übliche Aufarbeitung ergab 270 mg (85%) DC.-einheitliches **1**. – IR.: 3450, 3280 br. (HN), 1656 (Amid I), 1520 (Amid II). – ¹H-NMR. (60 MHz): 7,30 (br. s, 1H, HN-CO, verschwindet nach D_2O -Zusatz); 3,37 (qa, $J = 6$, 2 H, CH_2-NCO ; nach D_2O -Zusatz t mit $J = 6$); 3,0–2,35 (m, 27 H, 10 CH_2N , 5 HN, CH_2-CON ; bei Zusatz von D_2O verschwindet ein *s*-artiges Signal bei 2,28 und die Integration ergibt 22 H); 1,9–0,9 (m, 28 H, übrige 14 CH_2). – MS.: 493 (17), 482 (M^+ , 30), 451 (4), 422 (5), 396 (5), 381 (5), 367 (9), 355 (8), 338 (7), 324 (10), 310 (18), 296 (14), 282 (14), 267 (9), 255 (8), 241 (7), 224 (5), 213 (5), 198 (5), 182 (5), 168 (7), 155 (10), 141 (12), 127 (20), 113 (22), 98 (45), 84 (70), 70 (100).

Die Acetylierung einer Probe **1** mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 lieferte nach Reinigung durch präp. DC. (Silicagel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 4:1) 13,17,21,25,29-Pentaacetyl-13,17,21,25,29-pentaaza-32-dotriaccontanlactam (**13**). – IR.: 3450, 3360 br. (HN), 1660 Sch. (Amid I), 1632 (*N,N*-disubstituiertes Amid), 1520 (Amid II). – MS.: 692 (M^+ , 6), 649 (62), 607 (10), 606 (10), 594 (6), 564 (18), 550 (11), 495 (18), 465 (12), 451 (13), 422 (12), 396 (20), 298 (16), 297 (20), 280 (13), 198 (25), 194 (15), 183 (25), 169 (46), 157 (15), 155 (25), 143 (16), 140 (20), 126 (25), 114 (29), 100 (100), 84 (35), 70 (54).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Angew. Chemie 90, 210 (1978); Angew. Chemie Int. Ed. 17, 200 (1978).
- [2] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Chr. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978).
- [3] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Angew. Chemie 89, 899 (1977); Angew. Chemie Int. Ed. 16, 861 (1977).
- [4] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1342 (1978).
- [5] A. Guggisberg, U. Kramer, Chr. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1050 (1978).
- [6] S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhnen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigle, Science 178, 871 (1972).