

## 197. Ringerweiterungsreaktionen von *N*-(2-Aminoäthyl)-, *N*-(4-Aminobutyl)-, *N*-(6-Amino-4-aza-hexyl)- und *N*-(8-Amino-4-aza-octyl)-lactamen

7. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen<sup>1)</sup>

von Euripides Stephanou<sup>2)</sup>, Armin Guggisberg und Manfred Hesse

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

(13.VI.79)

**Ring Enlargement Reactions of *N*-(2-Aminoethyl)-, *N*-(4-Aminobutyl)-, *N*-(6-Amino-4-aza-hexyl)- and *N*-(8-Amino-4-aza-octyl)-lactames**

### Summary

The *N*-aminoalkyl-lactams **1**, **3**, **4**, **10** (*Scheme 2*) and **13** (*Scheme 3*) have been synthesized. In the presence of KAPA (potassium 3-aminopropylamide in 1,3-propanediamine) **1** is stable, whereas **3**, **4** and **10** rearrange under ring enlargement to **5**, **8** and **11**, respectively. The 4-aminobutyl derivate **13** rearranges in a fast reaction to **14**; after a longer reaction time the 22membered ring **16** and the ring opened product **18** are formed. Hence it may be concluded that the 7membered lactam ring is more stable than the 10membered one, and the 11membered lactam ring is more stable than the 8membered one. Moreover, the 5- and 6membered ring intermediates of these transamidation reactions are prefered to the 7membered ring intermediates (*cf.* [10]).

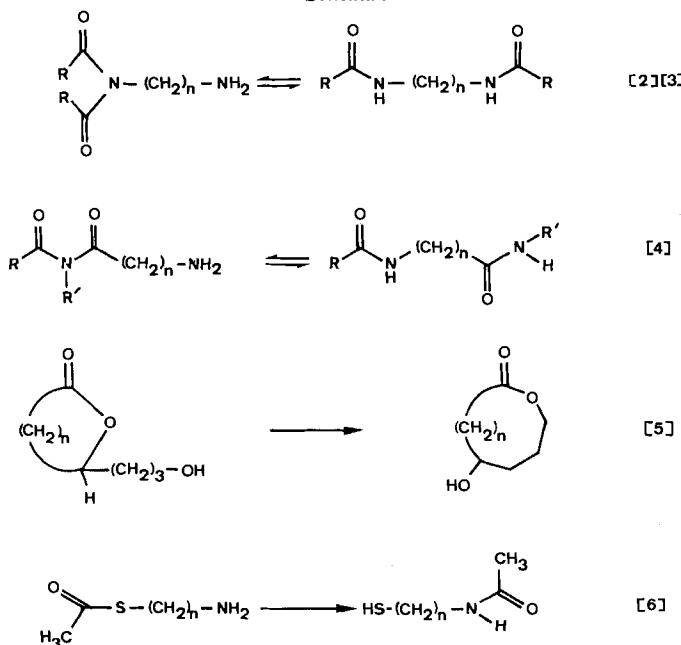
Umamidierungsreaktionen zur Ringerweiterung (oder auch Ringverengung) oder zur Kettenverlängerung wurden früher an Systemen untersucht, die sowohl eine *N*-substituierte sekundäre Amidgruppe als auch eine primäre Amino- oder Hydroxyl-Gruppe enthalten [2-4] (vgl. *Schema 1*). Dieses Prinzip der Umfunktionalisierung wurde auch auf andere Systeme ausgedehnt:  $\xi$ -Lactone, die einen 3-Hydroxypropyl-Rest am  $\xi$ -C-Atom tragen, können sich umlactonisieren [5]. Die Übertragung einer Acetylgruppe vom Schwefel- auf das Aminstoffsatom [6] kann ebenfalls diesem Reaktionstyp zugeordnet werden (vgl. *Schema 1*). Prinzipiell ähnliche Umfunktionalisierungsreaktionen wurden auch von anderer Seite untersucht (vgl. [3] [7]). Alle diese Reaktionen wurden säure- oder basenkatalysiert ausgeführt.

Über basenkatalysierte Umamidierungsreaktionen an Systemen, die eine *N,N*-disubstituierte Amid- und eine primäre Amino-Gruppe enthalten, wurde in mehreren Arbeiten kürzlich berichtet [1] [8-10] (und darin zit. Lit.). In allen bisher

<sup>1)</sup> 6. Mitt. s. [1].

<sup>2)</sup> Teil der geplanten Dissertation von E.S., Universität Zürich.

Schema 1



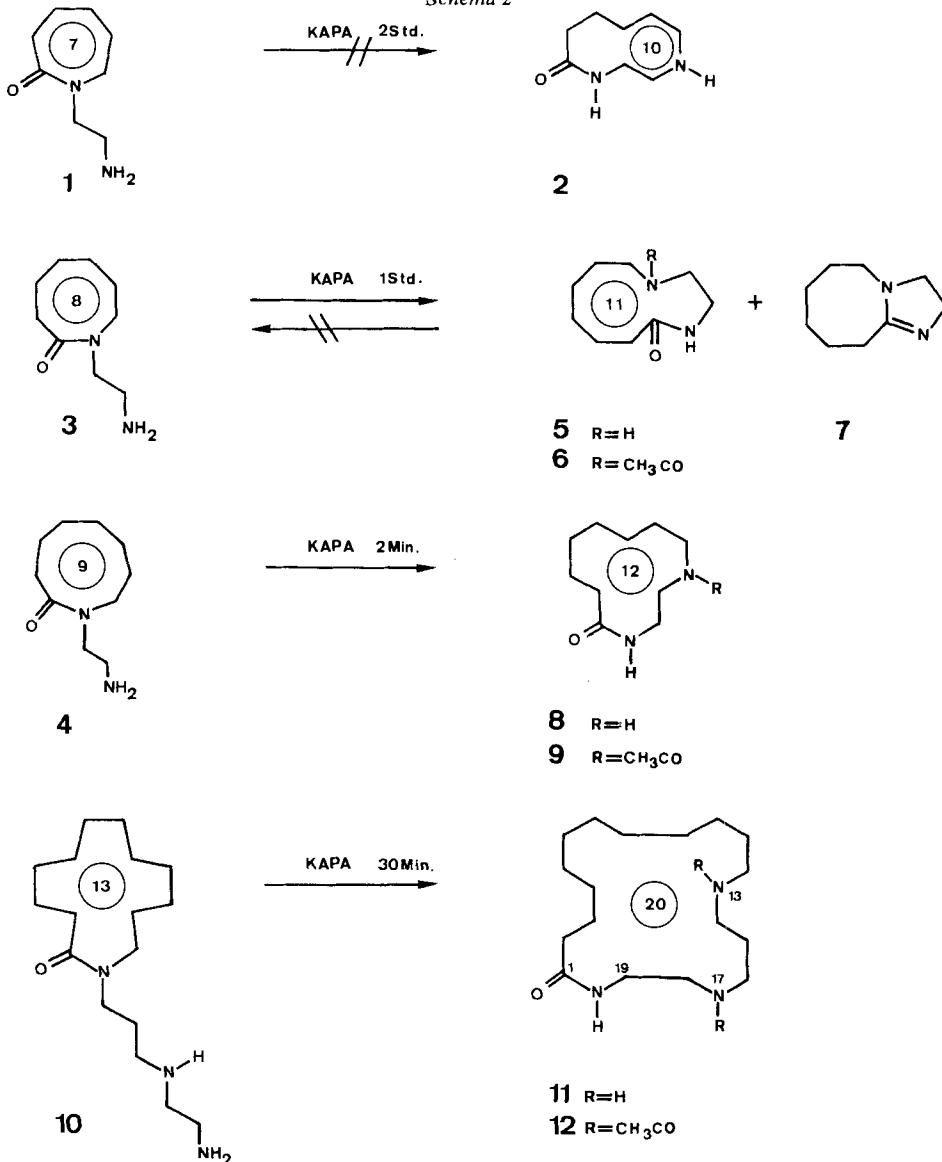
untersuchten Fällen dieser Art wird ein sechsgliedriges Zwischenprodukt, ein Perhydro-1,3-diazin-2-olat, gebildet, in welchem die beiden N-Atome (aus Amid- und Amin-Funktion stammend) durch drei Methylengruppen getrennt sind. Im folgenden berichten wir über Reaktionen, bei denen sich zwischen den beiden Stickstoffatomen zwei oder vier Methylengruppen befinden (5- bzw. 7gliedriges Zwischenprodukt).

Bei der Behandlung von *N*-(2'-Aminoäthyl)- $\epsilon$ -caprolactam (**1**,  $M=156$ ) mit dem KAPA-Reagens (vgl. exper. Teil) wurde nicht das erwartete 10gliedrige Amid **2** gebildet, sondern Ausgangsmaterial isoliert. Zu einem ähnlichen Resultat führte die Behandlung von *N*-(3'-Aminopropyl)- $\epsilon$ -caprolactam unter Umamidierungsbedingungen, wobei sich der erwartete 11gliedrige Ring wiederum nicht bildete [9]. Zweifelsohne ist der Hauptgrund für das Ausbleiben der Umamidierungsreaktion die erhöhte Ringspannung im Produkt gegenüber dem Ausgangsmaterial [9]. Demgegenüber gelang es, die nächsthöheren Ringhomologen von **1**, nämlich 8-(2'-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (**3**,  $M=170$ ) und 9-(2'-Aminoäthyl)-8-octanlactam (**4**,  $M=184$ ) in Gegenwart von KAPA umzulagern (*Schema 2*). Aus **3** wurde das 11gliedrige **5** ( $M=170$ ; Acylderivat **6**,  $M=212$ ) gebildet, wobei als Nebenprodukt 1,9-Diazabicyclo[6.3.0]undec-8-en (**7**,  $M=152$ ) [11] isoliert und Spuren des Ausgangsmaterials **3** nachgewiesen wurden. Eine Rückreaktion **5**  $\rightarrow$  **3** unter den gleichen Bedingungen wurde nicht beobachtet. Die Überführung von **4** in das 12gliedrige **8** ( $M=184$ ; *N*-Acetyl derivat **9**,  $M=226$ ) lief ohne Bildung von Nebenprodukten ab. Daraus kann geschlossen werden, dass bei diesen Systemen einerseits der 7gliedrige gegenüber dem 10gliedrigen Lactamring stabiler ist, und dass andererseits der

11gliedrige Ring stabiler ist als der 8gliedrige. Diese Feststellung steht nicht im Widerspruch zu den Untersuchungen an anderen Lactam-Systemen [9].

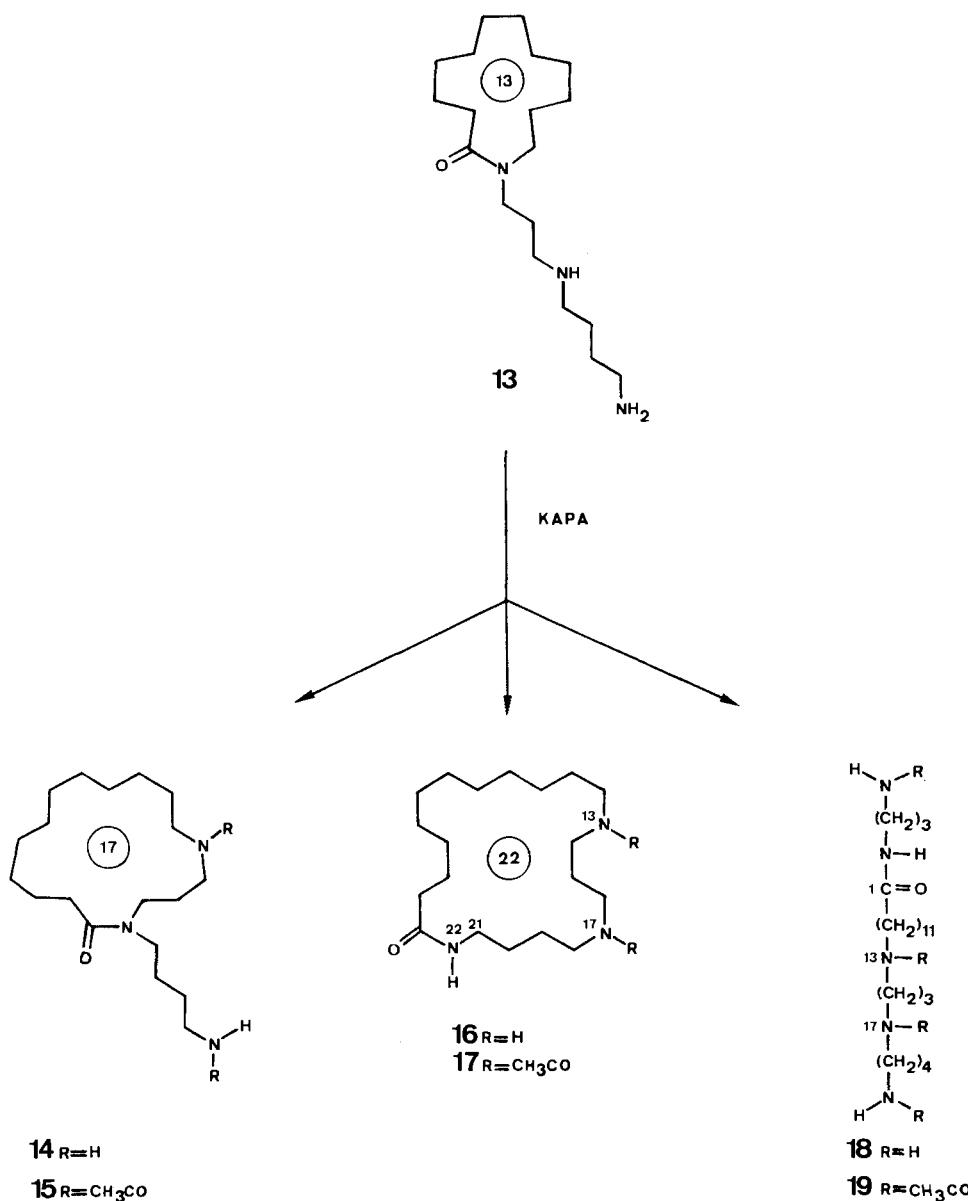
Befindet sich die 2-Aminoäthylgruppe nicht an einem Amid-Stickstoffatom wie z. B. in **4**, sondern an einer Aminogruppe wie im Falle von 13-(6'-Amino-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam (**10**, M = 297), so werden gleich gute Umamidierungsresultate (Bildung des 20gliedrigen **11**, M = 297; N, N'-Diacetyl derivat **12**, M = 381) beobachtet wie im Falle von **4**, *Schema 2*.

Schema 2



Weniger leicht verlaufen Reaktionen mit *N*-Aminoalkyllactamen, welche anstelle des 2-Aminoäthyl- einen 4-Aminobutyl-Rest tragen. Wurde 13-(8'-Amino-4'-azaoctyl)-12-dodecanlactam (**13**, M = 325) mit dem KAPA-Reagens behandelt, so entstanden drei Produkte: 17-(4'-Aminobutyl)-13-aza-16-hexadecanlactam (**14**, M = 325; *N,N'*-Diacetyllderivat **15**, M = 409), 13,17-Diaza-21-heneicosanlactam

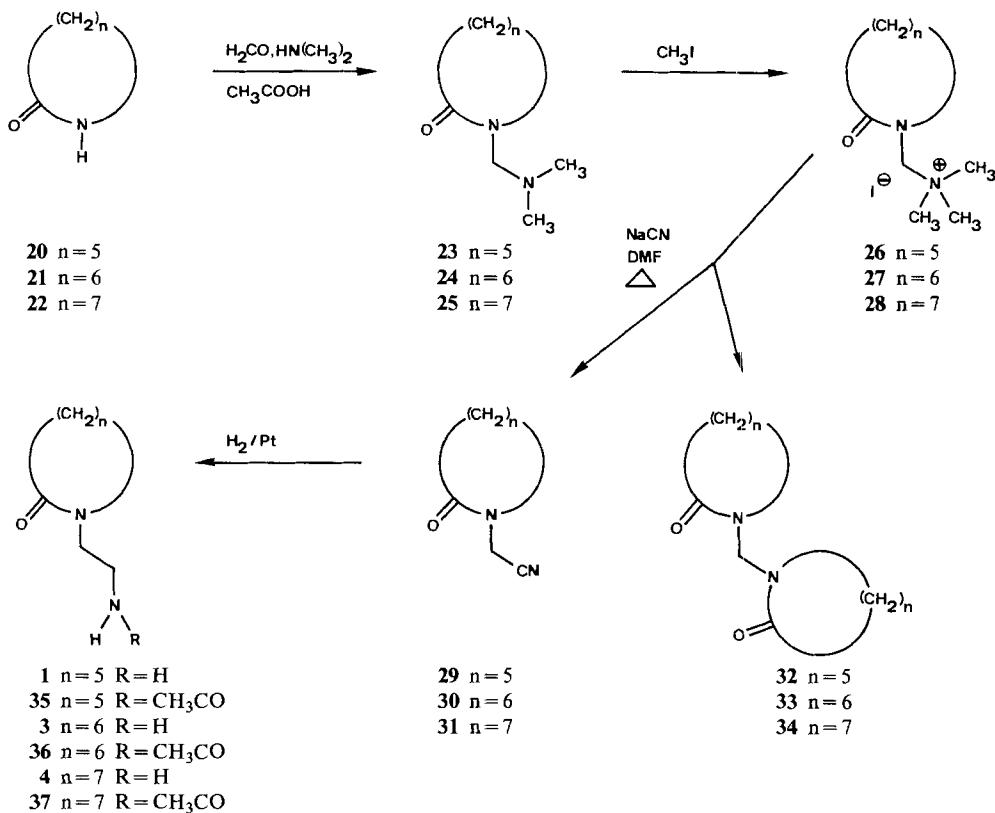
Schema 3



(**16**,  $M=325$ ;  $N,N'$ -Diacetyl derivat **17**,  $M=409$ ) und 21-Amino-13,17-diaza-21-heneicosan-[ $N$ -(3'-aminopropyl)]amid (**18**,  $M=399$ ;  $N,N',N'',N'''$ -Tetraacetyl derivat **19**,  $M=567$ ; Schema 3). Bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen ist die Ausbeute an den drei Verbindungen eine Funktion der Reaktionsdauer: nach 5 Min. wurde in 70proz. Ausbeute das 17gliedrige **14** isoliert; daneben waren wenig Ausgangsmaterial und Spuren an **16** feststellbar. Wurde die Reaktionsdauer auf 30 Min. erhöht, so fiel die Ausbeute an **14** auf 12% ab, während diejenige am 22gliedrigen **16** auf 41% stieg. Das offenkettige **18**, entstanden durch Angriff des Lösungsmittels 1,3-Diaminopropan, war bereits in kleinerer Menge vorhanden. Letzteres wurde jedoch zum Hauptprodukt (52%), wenn die Reaktionsdauer auf 7 Std. verlängert wurde; als weitere Verbindung konnte nur noch **16** (31%) festgestellt werden.

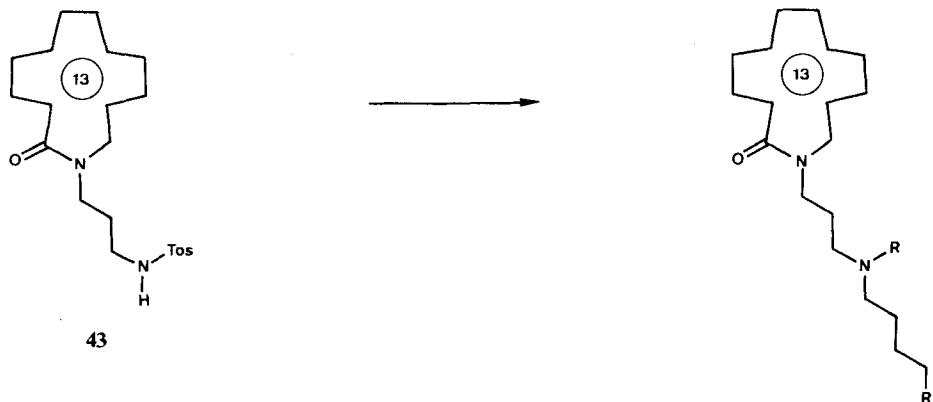
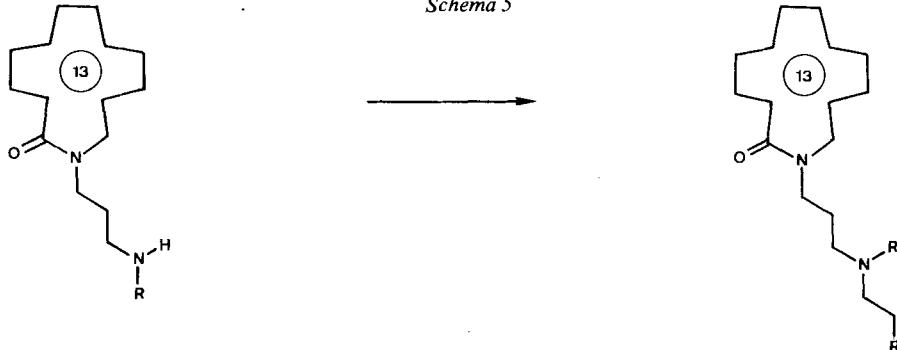
Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass Umamidierungsreaktionen von Lactamen mit 2-Aminoäthyl-Resten ebenso wie von solchen mit 3-Aminopropyl-Gruppen [9] synthetisch verwendbar sind. In allen Fällen werden gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt. Demgegenüber reagieren (4-Aminobutyl)lactame, z. B. **13** bzw. **14** in deutlich schlechteren Ausbeuten zu den entsprechenden Umamidierungsprodukten. Bedingt durch die verlängerte Reaktionsdauer tritt die Nebenreaktion, der

Schema 4



unter Ringöffnung erfolgende nukleophile Angriff des Reagens Kalium-amino-propylamid, stärker in den Vordergrund (Bildung von z.B. **18**). Offensichtlich sind 5- und 6gliedrige Ringe im Zwischenprodukt begünstigter als 7gliedrige, vgl. [9] [10].

*Synthesen.* Ausgehend von den Lactamen **20–22** (*Schema 4*) wurden mit Formaldehyd, Dimethylamin und Eisessig in Analogie zu [12] die Dimethylaminomethyl-Derivate **23–25** hergestellt und diese mit  $\text{CH}_3\text{I}$  zu **26–28** quaternisiert. Behandlung der Methojodide mit  $\text{NaCN}/\text{DMF}$  ergab ein Gemisch aus den Cyanomethyl-Deriva-

*Schema 5*

Tos = *p*-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>

- 44**  $R = \text{Tos}, R' = \text{Phthalimido}$   
**45**  $R = \text{Tos}, R' = \text{NH}_2$   
**13**  $R = H, R' = \text{NH}_2$   
**46**  $R = \text{CH}_3\text{CO}, R' = \text{NHCOCH}_3$

ten **29–31**<sup>3)</sup> und den dicyclischen Verbindungen **32–34**<sup>4)</sup>. Wurde **26** mit einem Ionenaustauscher (*Amberlite IRA 400, CN<sup>-</sup>-Form*) in DMF-Lösung behandelt [13], so resultierte ausschliesslich **29**. Die katalytische Hydrierung der Nitrite **29–31** ergab die (2-Aminoäthyl)lactame **1**, **3** bzw. **4**, die wie üblich durch Acetylierung charakterisiert wurden (→ **35**, **36** bzw. **37**).

Bei der Synthese von 13-(6'-Amino-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam (**10**) wurde das bekannte [8] 13-(3'-Aminopropyl)-12-dodecanlactam (**38**) mit Benzaldehyd/ $\text{NaBH}_4$  zu **39** monobenzyliert und dieses mit *N*-(2-Bromäthyl)phthalimid/NaI zu **40** alkyliert. Mit  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$  wurde **40** in das freie Amin **41** verwandelt und dieses zu **10** hydrogenolierte (Charakterisierung durch die *N,N'*-Diacetylverbindung **42**; *Schema 5*).

Die Synthese von **13** gelang ausgehend von 13-(Tosylamino)propyl)-12-dodecanlactam (**43**) [9] über das Alkylierungsprodukt **44**, gefolgt von Hydrazinolyse (→ **45**) und Elektrolyse. Das Lactam **13** bildete das *N,N'*-Diacetyl derivat **46**, *Schema 5*.

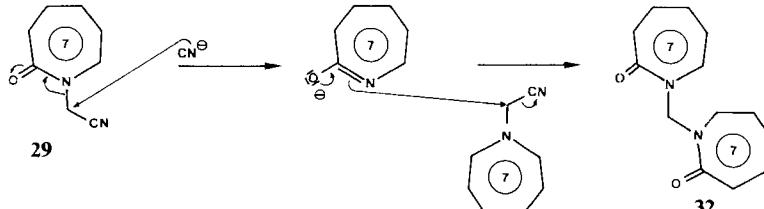
Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit, Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn *Christian Heidelberger* für experimentelle Mitarbeit.

### Experimenteller Teil

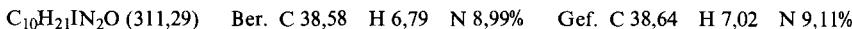
*Allgemeine Bemerkungen.* Vgl. [10]. Ausserdem: <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren wurden bei 90 MHz, MS. auf *Varian MAT 711* und *112 S* aufgenommen. Falls nicht anders vermerkt, handelt es sich bei den Produkten um farblose Öle. Die Smp. der Methojodide **26–28** liessen sich nicht eindeutig bestimmen (Zersetzung).

**1. Herstellung von *N*-(2-Aminoäthyl)- $\varepsilon$ -caprolactam (**1**).** – 1.1. *N*-(Dimethylaminomethyl)- $\varepsilon$ -caprolactam (**23**). Ein Gemisch von 10 g  $\varepsilon$ -Caprolactam, 8 ml 38proz. wässriger Formaldehydlösung, 10 ml 40proz. wässriger Dimethylaminolösung und 13,6 ml Eisessig wurde 48 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde die Lösung mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  neutralisiert und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Der Extrakt wurde i.V. eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Alox, *Woelm N*,  $\text{CHCl}_3$ ): 8,9 g **23**. – IR.: 2860, 2830, 2780 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 1640 (*N,N*-disubst. Amid), 1450, 1380 ( $\text{CH}_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 3,95 (s, 2 H-C(1')); 3,6–3,2 (m, 2 H-C( $\varepsilon$ )); 2,7–2,3 (m, 2 H-C( $\alpha$ )); 2,22 (s, 2  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 1,9–1,4 (m, 3  $\text{CH}_2$ ). – MS.: 170 ( $M^+$ , 7) 155 (6), 127 (7), 126 (14), 114 (10), 98 (21), 96 (9), 58 (100), 57 (57).

- <sup>3)</sup> Es ist bemerkenswert, dass die Cyanomethyl-Derivate **29–31** in den IR.-Spektren ( $\text{CHCl}_3$ ) keine Nitrilabsorption aufweisen.  
<sup>4)</sup> Die Bildung der dicyclischen Derivate **32–34** lässt sich in Analogie zu [14] formulieren; z.B. für **32**:



1.2. N-(Trimethylammoniomethyl)- $\epsilon$ -caprolactam-jodid (**26**). Im Dunkeln wurden 2,44 g **23** und 6 ml Methyljodid 20 Std. bei 20° stehengelassen. Es wurde vom Niederschlag dekantiert und dieser mit Äther gewaschen. Umkristallisation aus CH<sub>3</sub>OH/Hexan lieferte 2,7 g **26** als farblose Kristalle. - IR. (KBr): 2940, 2900, 2850 (CH<sub>3</sub>), 1660 (N,N-disubst. Amid), 1400 (CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>), 1420, 1350 (CH<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR. (D<sub>2</sub>O, 60 MHz): 5,15 (s, 2 H-C(1)); 4,4-4,0 (m, 2 H-C( $\epsilon$ )); 3,59 (s, 3 CH<sub>3</sub>N); 3,35-3,0 (m, 2 H-C(a)); 2,4-2,0 (m, 3 CH<sub>2</sub>). - MS.: Pyrolyse, vgl. [15].



1.3. N-(Cyanomethyl)- $\epsilon$ -caprolactam (**29**). 1.3.1. Durch Ionenaustauscher. Ein Gemisch von 6 g **26** und 30 ml Amberlite IRA 400 (CN<sup>-</sup>-Form) [16] (in DMF) in 100 ml DMF wurde 5 Std. bei 65° gerührt. Danach wurde die Suspension filtriert, das Filtrat i.V. eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Aceton/Hexan 9:1) filtriert: 1,9 g DC.-einheitliches **29**. - IR.: 1655 (N,N-disubst. Amid), 1485, 1445, keine CN-Absorption [17]. - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 4,35 (s, 2 H-C(1)); 3,65-3,3 (m, 2 H-C( $\epsilon$ )); 2,7-2,35 (m, 2 H-C(a)); 1,9-1,5 (m, 3 CH<sub>2</sub>). - MS.: 152 (M<sup>+</sup>, 100), 95 (38), 84 (65), 69 (40), 56 (38), 55 (62).

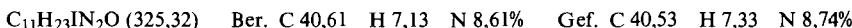
1.3.2. Durch NaCN-Behandlung. Eine Probe **26** wurde mit einer äquimolaren Menge NaCN in DMF 30 Min. unter Rückfluss gekocht, dann die Lösung eingedampft, der Rückstand in Wasser/CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und die CHCl<sub>3</sub>-Phase abgetrennt und eingedampft. Durch präp. Chromatographie an Kieselgel (Aceton/Hexan 9:1) wurden **29** (DC., MS.) und N,N'-Methylendi- $\epsilon$ -caprolactam (**32**) im Verhältnis von ca. 1:1 gewonnen. **32**: IR.: 1635, 1482, 1448, 1375. - MS.: 238 (M<sup>+</sup>, 70), 210 (100), 167 (48), 127 (51), 126 (75), 98 (53), 97 (34). - NMR. des Gemisches **29/32** (60 MHz): 5,03 (s, N-CH<sub>2</sub>-N von **32**); 4,38 (s, 2 H-C(1) von **29**); 3,7-3,35 (m, je 2 H-C( $\epsilon$ ) von **29** und **32**); 2,8-2,3 (m, je 2 H-C(a) von **29** und **32**); 1,95-1,4 (m, übrige CH<sub>2</sub>).

1.4. N-(2'-Aminoäthyl)- $\epsilon$ -caprolactam (**1**). Eine Lösung von 2,1 g **29** in 100 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH und 2,24 g konz. Schwefelsäure wurde in Gegenwart von 250 mg PtO<sub>2</sub> (Heraeus) 6 Std. bei 3,75 atm H<sub>2</sub> und 20° in der Parr-Apparatur hydriert. Dann wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. von C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH befreit, die schwefelsaure Lösung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> basisch gestellt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Auszug eingedampft: 1,65 g **1** (Smp. des Hydrochlorides 130-131° (CH<sub>3</sub>OH/Äther)). - IR.: 3380 (HN), 1630 (N,N-disubst. Amid), 1490. - MS. des Hydrochlorides (thermisch labil) z.B.: 156 (M<sup>+</sup>, <1), 138 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 5), 137 (7), 127 (31), 126 (12), 114 (43), 99 (25), 98 (35), 44 (100), 30 (81).

Eine Probe **1** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/ Pyridin 1:1 zu N-(2'-Acetamidoäthyl)- $\epsilon$ -caprolactam (**35**) acetyliert und letzteres zur Analyse destilliert (140%/0,001 Torr). - IR.: 3340 (HN), 1665, 1630, 1530 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 6,7 (br. s, HN); 3,7-3,2 (m, 2 H-C( $\epsilon$ ), 2 H-C(1), 2 H-C(2)); 2,7-2,3 (m, 2 H-C(a)); 1,96 (s, CH<sub>3</sub>CO); 1,9-1,5 (m, 3 CH<sub>2</sub>). - MS.: 198 (M<sup>+</sup>, 4), 139 (100), 126 (76), 114 (21), 11 (13), 98 (77).

**2. Herstellung von 8-(2'-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (**3**). - 2.1. 8-(Dimethylaminomethyl)-7-heptanlactam (**24**).** Entsprechend 1.1 wurden 10 g 7-Heptanlactam, 7 ml 38proz. wässerige Formaldehydlösung, 9 ml 40 proz. wässerige Dimethylaminolösung und 12,7 ml Eisessig zu 9,8 g **24** umgesetzt und gereinigt. - IR.: 2860, 2830, 2780, 1630, 1465, 1380. - <sup>1</sup>H-NMR.: 3,92 (s); 3,7-3,4 (m); 2,65-2,4 (m); 2,21 (s); 2,0-1,35 (m). - MS.: 184 (M<sup>+</sup>, 7), 169 (4), 140 (13), 127 (42), 99 (57), 98 (35), 70 (44), 58 (100), 55 (96).

2.2. 8-(Trimethylammoniomethyl)-7-heptanlactam-jodid (**27**). Mit 6 ml Methyljodid wurden 5 g **24** methyliert und aus CH<sub>3</sub>OH/Hexan umkristallisiert; 5,7 g **27**. - IR.: 2920, 2845, 1655, 1420, 1390. - NMR. (D<sub>2</sub>O/CF<sub>3</sub>COOD): 4,85 (br.s); 4,15-3,55 (m); 3,16 (s); 2,9-2,5 (m); 2,1-1,2 (m).



2.3. 8-(Cyanomethyl)-7-heptanlactam (**30**). Die Behandlung von 3,96 g **27** mit 0,596 g NaCN in 150 ml DMF lieferte gemäss Vorschrift 1.3.2 1,3 g eines Gemisches aus **30** und 8,8'-Methylendi-7-heptanlactam (**33**). Eine Probe wurde durch präp. DC. (Kieselgel, Essigester/Toluol 1:1) getrennt. **30**: IR.: 1650, 1460, 1420, keine CN-Absorption. - <sup>1</sup>H-NMR.: 4,21 (s); 3,75-3,35 (t-artiges m); 2,65-2,3 (t-artiges m); 2,0-1,25 (m). - MS.: 166 (M<sup>+</sup>).

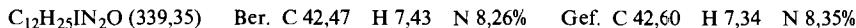
**33:** IR.: 1625 br., 1460, 1420, 1380. - <sup>1</sup>H-NMR.: 5,03 (s); 3,7-3,4 (t-artiges m); 2,65-2,35 (t-artiges m); 2-1,3 (m). - MS.: 266 (M<sup>+</sup>, 43), 238 (58), 209 (10), 195 (42), 181 (32), 140 (100), 112 (85), 110 (62), 98 (49).

**2.4. 8-(2'-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (3).** Die katalytische Hydrierung von 1,27 g **30/33** (vgl. Versuch 2.3) in 1,47 g konz. Schwefelsäure und 90 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH über 250 mg PtO<sub>2</sub> ergab entsprechend Versuch 1.4 610 mg **3**·HCl, welches aus CH<sub>3</sub>OH/Äther umkristallisiert wurde, Smp. 119–122°. – **3** (als freie Base). IR.: 3480 br., 1620, 1470. – MS.: 171 ([M+1]<sup>+</sup>, 1), 170 (M<sup>+</sup>, 1), 152 (9), 141 (49), 128 (100), 113 (27), 112 (34), 99 (24), 98 (24).

Aus **3** wurde unter üblichen Bedingungen das **8-(2'-Acetamidoäthyl)-7-heptanlactam (36)** bereitet. – IR.: 3460, 3340, 1660, 1620, 1525. – <sup>1</sup>H-NMR.: 6,8 (br. s), 3,65–3,25 (m), 2,65–2,35 (m), 1,90 (s), 1,9–1,3 (m). – MS.: 212 (M<sup>+</sup>, 4), 153 (88), 140 (100), 128 (25), 125 (18), 112 (100).

**3. Herstellung von 9-(2'-Aminoäthyl)-8-octanlactam (4).** – 3.1. **9-(Dimethylaminomethyl)-8-octanlactam (25).** Entsprechend Versuch 1.1 wurden 10 g 8-Octanlactam, 6,52 ml 38proz. wässrige Formaldehydlösung, 16 ml 40proz. wässrige Dimethylaminolösung und 8,7 ml Eisessig zu **25** umgesetzt und letzteres gereinigt: 8,4 g. – IR.: 2870, 2830, 2780, 1627, 1470, 1460, 1385. – <sup>1</sup>H-NMR.: 3,96 (s); 3,7–3,5 (m); 2,65–2,45 (m); 2,26 (s); 2,0–1,35 (m). – MS.: 198 (M<sup>+</sup>, 5), 183 (4), 154 (18), 142 (5), 134 (6), 126 (8), 124 (7), 58 (100).

3.2. **9-(Trimethylammoniomethyl)-8-octanlactam-jodid (28).** Aus 3 g **25** wurden mit 6 ml Methyljodid nach Umkristallisation aus CH<sub>3</sub>OH/Hexan 3,03 g **28** als farblose Nadeln erhalten. – IR. (KBr): 2940, 2860, 1655, 1410, 1390, 1345. – <sup>1</sup>H-NMR. (D<sub>2</sub>O, 60 MHz): 5,08 (s); 4,6–4,1 (m); 3,61 (s); 3,4–3,0 (m); 2,55–1,6 (m).



3.3. **9-(Cyanomethyl)-8-octanlactam (31).** Ein Gemisch von 2,86 g **28** und 0,413 g NaCN in 150 ml DMF wurde entsprechend Vorschrift 1.3.2 behandelt und aufgearbeitet: 1,2 g Gemisch aus **31** und **9,9'-Methyleni-8-octanlactam (34)**. Aufgrund des <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrums betrug das molare Verhältnis **31/34** 4:1. Trennung durch präp. DC. (Kieselgel, Essigester/Toluol 1:1). – **31:** IR.: 1645, 1460, 1425, keine CN-Absorption. – <sup>1</sup>H-NMR.: 4,30 (s); 3,8–3,55 (t-artiges m); 2,7–2,45 (t-artiges m); 2,2–1,3 (m). – MS.: 180 (M<sup>+</sup>, 5), 153 (32), 140 (33), 124 (21), 112 (15), 95 (57), 84 (100), 68 (75), 56 (76), 55 (93).

**34:** IR.: 1625, 1455, 1420, 1380. – <sup>1</sup>H-NMR.: 5,03 (s); 3,70–3,33 (t-artiges m); 2,70–2,33 (t-artiges m); 2,0–1,0 (m). – MS.: 294 (M<sup>+</sup>, 1), 276 (2), 266 (2), 223 (3), 180 (4), 154 (15), 153 (12), 140 (7), 86 (64), 84 (100), 69 (31).

**3.4. 9-(2'-Aminoäthyl)-8-octanlactam (4).** Entsprechend Versuch 1.4 wurden 1,38 g **31/34** (vgl. Versuch 3.3) in 1,75 g konz. Schwefelsäure und 150 ml C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH in Gegenwart von 300 mg PtO<sub>2</sub> hydriert. Die vom Alkohol befreite schwefelsaure Lösung wurde mit Äther zur Entfernung von **34** erschöpfend extrahiert. Danach wurde die schwefelsaure Lösung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> basisch gestellt, mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert und der Extrakt eingedampft: 800 mg **4**. Nach Zugabe von konz. Salzsäure wurde 4·HCl erhalten, welches mehrfach aus CH<sub>3</sub>OH/Äther umkristallisiert wurde: 840 mg vom Smp. 135–137°. – **4** (als freie Base): IR.: 3380, 2935, 1620, 1470. – MS.: 185 ([M+1]<sup>+</sup>, 3), 184 (M<sup>+</sup>, 1), 155 (26), 154 (38), 143 (100), 140 (19), 126 (83), 112 (82).

Aus einer Probe **4** wurde wie üblich **9-(2'-Acetamidoäthyl)-8-octanlactam (37)** bereitet. – IR.: 3330, 1660, 1618, 1525. – <sup>1</sup>H-NMR.: 7,0 (br.s); 3,8–3,2 (m); 2,7–2,4 (m); 1,93 (s); 2,0–1,4 (m). – MS.: 226 (M<sup>+</sup>, 10), 167 (43), 154 (100), 142 (14), 126 (35), 86 (37), 84 (56).

**4. Herstellung von 13-(6'-Amino-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam (10).** – 4.1. **13-(3'-Benzylamino)-propyl-12-dodecanlactam (39).** Ein Gemisch von 997 mg 13-(3'-Aminopropyl)-12-dodecanlactam (**38**) [8], 10 ml Toluol und 417,5 mg frisch dest. Benzaldehyd wurde nach [18] 5 Std. unter dem Wasserabscheider und Rückfluss gekocht, dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 15 ml CHCl<sub>3</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 1:1 gelöst und mit überschüssigem NaBH<sub>4</sub> 3 Std. bei 20° gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde der Extraktionsrückstand (1,326 g) zur Entfernung von borhaltigen Derivaten mit 20 ml CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 99:1 erhitzt, die Lösung eingeengt und die basische Komponente extrahiert: 1,15 g (85%) **39**. – IR.: 1623 (N,N-subst. Amid), 1495 (Aromat). – <sup>1</sup>H-NMR.: 7,31 (s, 5 arom. H); 3,74 (s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,55–3,0 (2 sich überlagernde t, 2 H–C(12), 2 H–C(1')); 2,8–2,45 (2 sich überlagernde t, 2 H–C(3')); 2,4–2,15 (m, HN, 2 H–C(2)); 2,0–1,0 (m, 10 CH<sub>2</sub>). – MS.: 344 (M<sup>+</sup>, 4), 253 (14), 239 (10), 238 (10), 224 (9), 210 (30), 198 (75), 106 (38), 91 (100), 55 (34).

4.2. **13-(4'-Benzyl-6'-phthalimido-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam (40).** Während 17 Std. wurden mit 1,1 g *N*-(2-Bromäthyl)phthalimid (Fluka) und 452 mg NaI in 7 ml DMF/*N,N*-Diisopropyl-äthylamin 5:2 bei 80° alkyliert, dann eingedampft und mit NaHCO<sub>3</sub>/Äther aufgearbeitet; 1,878 g. Reinigung

durch Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$ ) ergab 1,0 g (64%) **40**. - IR.: 1778, 1715 (Phthalimid), 1623 ( $N,N$ -disubst. Amid). - MS.: 517 ( $M^+$ , 1), 426 (10), 357 (44), 343 (8), 279 (10), 238 (60), 229 (19), 174 (15), 160 (19), 134 (50), 91 (100).

**4.3. 13-(6'-Amino-4'-benzyl-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam (41).** Aus 1,0 g **40** wurden durch Hydrazinolyse [19] 697 mg (93%) **41** hergestellt und durch das wie üblich bereitete *13-(6'-Acetamido-4'-benzyl-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam* (**47**) charakterisiert. - MS.: 429 ( $M^+$ , 1), 370 (3), 357 (82), 343 (8), 338 (4), 238 (100), 224 (4), 210 (10), 134 (35), 91 (46).

**4.4. 13-(6'-Amino-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam (10).** Durch Hydrogenolyse von 625 mg **41** in Eisessig mit  $\text{H}_2$  über Pd/C [20] wurden nach präp. DC. 363 mg (76%) **10** gewonnen. - IR.: 3370, 3300 br. (HN), 1622 ( $N,N$ -disubst. Amid). - MS.: 297 ( $M^+$ , 1), 267 (100), 238 (16), 224 (15), 210 (10), 57 (15), 55 (14).

Durch Acetylierung einer Probe **10** wurde *13-(6'-Acetamido-4'-azahexyl)-12-dodecanlactam* (**42**) erhalten. - IR.: 3455, 3315 br. (HN), 1663, 1631, 1528 ( $N,N$ -disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 381 ( $M^+$ , 10), 353 (20), 338 (15), 309 (55), 267 (100), 238 (42), 224 (65), 210 (38), 182 (50), 168 (45), 141 (90), 86 (95).

**5. Herstellung von 13-(8'-Amino-4'-azaocetyl)-12-dodecanlactam (13).** - **5.1. 13-(8'-Phthalimido-4'-tosyl-4'-azaocetyl)-12-dodecanlactam (44).** In DMF wurde 1 g *13-(3'-(Tosylamino)propyl)-12-dodecanlactam* (**43**) [9] mit 764 mg *N*-(4-Brombutyl)phthalimid in Gegenwart von NaH gemäss [19] alkyliert. Die Aufarbeitung erfolgte durch Neutralisation mit 1N HCl, Eindampfen, Extraktion des Rückstandes mit  $\text{CHCl}_3$  und Chromatographie (Kieselgel,  $\text{CHCl}_3$ ): 1,3 g (87%) **44**. - IR.: 1772, 1710, 1627 (Phthalimid,  $N,N$ -disubst. Amid), 1338, 1157, 1090 (Sulfonamid). - MS.: 609 ( $M^+$ , 0,2), 608 (0,5), 454 (23), 257 (100), 238 (12), 231 (10), 224 (9), 210 (14), 198 (15), 160 (25), 155 (10), 91 (35).

**5.2. 13-(8'-Amino-4'-tosyl-4'-azaocetyl)-12-dodecanlactam (45).** In  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  wurden 1,27 g **44** mit  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$  gemäss [19] zu 895 mg (90%) **45** umgesetzt. - IR.: 3380, 1630, 1338, 1158, 1091. - MS.: 479 ( $M^+$ , 1), 421 (3), 409 (2), 324 (10), 320 (7), 307 (5), 255 (85), 238 (80), 224 (13), 210 (28), 198 (28), 155 (25), 127 (100), 110 (50), 91 (55), 70 (70).

**5.3. 13-(8'-Amino-4'-azaocetyl)-12-dodecanlactam (13).** Die unter üblichen Bedingungen [20] ausgeführte Elektrolyse an 860 mg **45** erbrachte 524 mg (90%) **13**. - IR.: 3380, 1625. - MS.: 325 ( $M^+$ , 25), 282 (10), 267 (100), 254 (15), 238 (40), 224 (25), 210 (22), 198 (25), 115 (25), 101 (40), 98 (50), 84 (70), 72 (40), 70 (70).

Aus einer Probe **13** wurde *13-(8'-Acetamido-4'-acetyl-4'-azaocetyl)-12-dodecanlactam* (**46**) bereitet. - IR.: 3450, 3335, 1665, 1627, 1520. - MS.: 409 ( $M^+$ , 2), 381 (7), 366 (14), 338 (13), 268 (23), 255 (20), 238 (25), 224 (48), 213 (25), 210 (20), 169 (83), 157 (45), 143 (47), 112 (85), 100 (35), 98 (50), 84 (50), 70 (100).

**6. Umamidierungsreaktionen mit KAPA.** - *Allgemeine Arbeitsvorschrift.* Das sorgfältig getrocknete Amin wurde mit dem KAPA-Reagens (hergestellt aus 1 g 25proz. KH/Öl-Dispersion und 10 ml 1,3-Propandiamin [21]) unter Argon bei 20° stehengelassen. Dann wurde Wasser hinzugefügt, die Lösung i.V. bei ca. 100° soweit wie möglich eingeengt, der ölige Rückstand in 5N KOH aufgenommen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Abdampfen des Extraktes wurde der Rückstand mit  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  19:1 aufgenommen, die Lösung mit Pentan extrahiert, die methanolische Lösung eingedampft und der Rückstand der letzteren chromatographiert.

**6.1. Umsetzung von 1.** Nach 2stdg. Reaktion von 110 mg **1** mit 10 ml KAPA-Reagens wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial nachgewiesen (DC., Farbreaktion, Fluram-Test (vgl. [10]), IR.).

**6.2. Umsetzung von 3.** Nach 1 Std. Reaktion von 110 mg **3** mit 10 ml KAPA-Reagens wurde aufgearbeitet und das Rohgemisch (83 mg) durch präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25$  proz. Ammoniak 93:7:10) in **5** und **7** getrennt. *8-Aza-10-decanlactam* (**5**): schnellstwandernd, 60 mg mikrokristalliner Festkörper. - IR.: 3450, 3360, 1660, 1510 (Amid I und II). -  $^1\text{H-NMR}.$ : 7,23 (br.s, HN); 3,65-3,25 (qa-artiges *m*, 2 H-C(10)); 3,25-2,95 und 2,95-2,6 (2*m*, 2 H-C(7), 2 H-C(9)); 2,4-2,05 (*m*, 2 H-C(2)); 2,0-1,25 (*m*, übrige  $\text{CH}_2$ ). - MS.: 170 ( $M^+$ , 16), 155 (18), 141 (7), 127 (34), 112 (49), 98 (82), 84 (61), 70 (77), 57 (87), 56 (100). Smp. des Hydrochlorides von **5**: 164,5-166° ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Äther}$ ).

Nach der üblichen Methode wurde aus **5** *8-Acetyl-8-aza-10-decanlactam* (**6**) bereitet. - IR.: 3460, 3330 (HN), 1658, 1630, 1520 ( $N,N$ -disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 212 ( $M^+$ , 26), 197 (4), 169 (100), 154 (14), 140 (39), 128 (35), 112 (46), 98 (40), 84 (30), 70 (38).

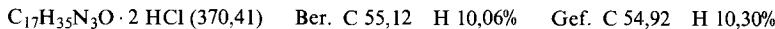
Die Behandlung von 15 mg **5** mit 5 ml KAPA-Reagens während 2 Std. ergab nach der Aufarbeitung als Hauptkomponente **5** neben ca. 20% **7**; **3** war nicht vorhanden (DC.-Nachweis; Kieselgel, untere Phase von  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak}$  9:1:1).

*1,9-Diazabicyclo[6.3.0]undec-8-en* (**7**): langsamst wandernd, ca. 10 mg mit **5** verunreinigter Lack. Aus **3** direkt hergestelltes **7** [11] erwies sich mit dem hier erhaltenen Präparat als identisch (DC., Farbreaktion mit Kaliumjodoplatinat, Fluram-Test (vgl. [10]) sowie durch Vergleich der IR.- und Massenspektren des Gemisches und der reinen Komponenten).

6.3. *Umsetzung von 4.* Nach ca. 2 Min. Reaktion von 200 mg **4** · HCl mit 10 ml KAPA-Reagens erfolgte die Aufarbeitung und Filtration über Kieselgel (untere Phase von  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak}$  9:3:7:10); 165 mg *9-Aza-11-undecanlactam* (**8**) als farblose Kristalle. - IR.: 3400 br., 1655, 1520 (Amid I und II). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 6,92 (br.s, HN); 3,5–3,2 (m, 2 H–C(11)); 2,9–2,55 (m, 2 H–C(8), 2 H–C(10)); 2,45–2,2 (m, 2 H–C(2)); 1,9–1,2 (m, 5  $\text{CH}_2$ ). - MS.: 184 ( $M^+$ , 2), 169 (21), 155 (4), 140 (8), 126 (36), 112 (31), 98 (70), 84 (43), 70 (62), 57 (75), 56 (100).

Lactam **8** wurde durch *9-Acetyl-9-aza-11-undecanlactam* (**9**) charakterisiert. - IR.: 3460 (HN), 1665, 1630, 1515 ( $N,N$ -disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 226 ( $M^+$ , 18), 183 (100), 154 (30), 126 (32), 98 (30), 70 (34), 57 (50).

6.4. *Umsetzung von 10.* Nach 30 Min. Reaktion von 143 mg **10** mit 6 ml KAPA-Reagens wurde der basische Rückstand ins Dihydrochlorid überführt und aus  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}$  umkristallisiert: 158 mg *13,17-Di-19-nona-decanlactam-dihydrochlorid* (**11** · 2 HCl) vom Smp. 203–205°. - IR. (KBr): 3290, 3260, 1664, 1606, 1563. IR. der freien Base: 3410, 3310 (HN), 1655, 1510 (Amid I und II). - MS.: 308 (2), 297 ( $M^+$ , 20), 282 (10), 268 (20), 255 (35), 241 (50), 215 (25), 213 (28), 196 (35), 70 (100).



Die Acetylierung von **11** · 2 HCl mit  $\text{CH}_3\text{COONa}/(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  lieferte *13,17-Diacetyl-13,17-diaza-19-nona-decanlactam* (**12**). - IR.: 3455, 3315, 1632 br., 1517. - MS.: 381 ( $M^+$ , 12), 338 (100), 283 (12), 253 (25), 240 (10), 224 (12), 210 (10), 100 (23), 70 (25).

6.5. *Umsetzung von 13. Reaktionsdauer 5 Min.:* Aus 409 mg **13** wurden nach Überführung des Produktes ins Hydrochlorid und Umkristallisieren aus  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}/\text{Äther}$  352 mg (70%) *17-(4'-Aminobutyl)-13-aza-16-hexadecanlactam-dihydrochlorid* (**14** · 2 HCl) erhalten. Die Mutterlauge enthielt nach DC. neben **14** wenig **13** und Spuren von *13,17-Di-21-heneicosanlactam* (**16**).

*Reaktionsdauer 30 Min.:* Aus 190 mg **13** wurde ein Basengemisch erhalten, welches durch präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak}$  17:3:2) getrennt wurde: 23 mg (12%) **16** (schnellwandernd) 78 mg (41%) **14** und eine nicht näher bestimmte Menge *21-Amino-13,17-diaza-21-heneicosan-[N-(3'-aminopropyl)]amid* (**18**).

*Reaktionsdauer 7 Std.* Das aus 200 mg **13** erhaltene Gemisch wurde durch präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak}$  17:3:2) getrennt: 62 mg (31%) **16**, Spuren von **14** und 127 mg (52%) **18**.

**14:** IR.: 3380 (HN), 1628 ( $N,N$ -disubst. Amid). - MS.: 336 (2), 325 ( $M^+$ , 60), 295 (40), 282 (15), 267 (23), 255 (12), 115 (20), 112 (15), 101 (30), 98 (30), 84 (50), 72 (50), 70 (100).

**14** · 2 HCl. Smp. 211–212° ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}/\text{Äther}$ ). - IR. (KBr): 3415, 1610, 1573. Acetylierung von **14** · 2 HCl lieferte *13-Acetyl-17-(4'-acetamidobutyl)-13-aza-16-hexadecanlactam* (**15**). - IR.: 3450, 3340, 1668, 1631, 1520. - MS.: 409 ( $M^+$ , 5), 366 (98), 338 (15), 309 (15), 281 (15), 267 (22), 253 (15), 169 (80), 157 (57), 143 (45), 112 (100).

**16:** IR.: 3455, 3295, 1675, 1508. - MS.: 336 (50), 325 ( $M^+$ , 38), 296 (25), 267 (10), 111 (38), 98 (35), 84 (45), 70 (100).

**16** · 2 HCl. - Smp. 228–230° ( $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}/\text{Äther}$ ). - IR. (KBr): 3420, 3325, 1658, 1635, 1548. Acetylierung von **16** · 2 HCl lieferte *13,17-Diacetyl-13,17-diaza-21-heneicosanlactam* (**17**). - IR.: 3450, 3340, 1630 br., 1515. - MS.: 409 ( $M^+$ , 7), 366 (100), 297 (13), 142 (12), 110 (11), 100 (14), 98 (24), 84 (22), 70 (53).

**18:** MS.: 410 (2), 399 ( $M^+$ , 9), 369 (8), 339 (6), 298 (12), 284 (26), 272 (23), 255 (10), 158 (24), 129 (16), 112 (20), 101 (45), 98 (60), 84 (70), 72 (95), 70 (100). Acetylierung von **18** lieferte *21-Acetamido-13,17-diacetyl-13,17-diaza-21-heneicosan-[N-(3'-acetamidopropyl)]amid* (**19**). - MS.: 567 ( $M^+$ , 2), 524 (7), 382 (8), 340 (8), 213 (8), 169 (15), 157 (7), 143 (10), 112 (17), 100 (30), 72 (25), 70 (40), 56 (45), 43 (100).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg & M. Hesse, Helv. 62, 811 (1979).
- [2] S. Wolfe & S. K. Hasan, Canad. J. Chemistry 48, 3566 (1970).
- [3] J. A. Davies, C. H. Hassall & I. H. Rogers, J. chem. Soc. C 1969, 1358.
- [4] V.K. Antonov, Ts. E. Agadzhanyan, T.R. Telesnina, M.M. Shemyakin, G.G. Dvoryantseva & Y.N. Sheinker, Tetrahedron Letters 1964, 727.
- [5] E.J. Corey, D.J. Brunelle & K.C. Nicolaou, J. Amer. chem. Soc. 99, 7359 (1977).
- [6] Th. Wieland & H. Hornig, Liebigs Ann. Chem. 600, 12 (1956).
- [7] G.I. Glover, R.B. Smith & H. Rapoport, J. Amer. chem. Soc. 87, 2003 (1965); G. Reinisch, Faserforschung & Textiltechnik 13, 43 (1962); M.M. Shemyakin, V.K. Antonov, A.M. Shkrob, Y.N. Sheinker & L.B. Senyavina, Tetrahedron Letters 1962, 701; C.J.M. Stirling, J. chem. Soc. 1958, 4531.
- [8] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1342 (1978).
- [9] A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1050 (1978).
- [10] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978).
- [11] A. Guggisberg, C. Heidelberger, E. Stephanou & M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.
- [12] C.C. Bombardieri & A. Taurins, Canad. J. Chemistry 33, 923 (1955); Chem. Abstr. 50, 3399 (1956); R.O. Atkinson, J. chem. Soc. 1954, 1329.
- [13] M. Gordon, M.L. De Pamphilis & C.E. Griffin, J. org. Chemistry 28, 698 (1963).
- [14] M. Hellmann & G. Opitz, « $\alpha$ -Aminoalkylierungen», Verlag Chemie, Weinheim 1960, S. 223.
- [15] H.J. Veith & M. Hesse, Helv. 52, 2004 (1969).
- [16] M. Gordon, J. org. Chemistry 28, 698 (1963).
- [17] L.J. Bellamy, «Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution», Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1955, S. 209.
- [18] H. Iida, Y. Yuasa & C. Kibayashi, Synthesis 1977, 879.
- [19] A. Guggisberg, R.W. Gray & M. Hesse, Helv. 60, 112 (1977).
- [20] A. Guggisberg, P. v.d. Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, Helv. 59, 3013 (1976).
- [21] C.A. Brown, Chem. Commun. 1975, 222.