

252. Synthese von *N*-(4-Aminobutyl)-16-aza-19-nonadecanlactam und *N*-(4-Aminobutyl)-17-aza-20-icosanlactam (Desoxoinandenin)

von Rudolf Wälchli¹⁾, Armin Guggisberg und Manfred Hesse*

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

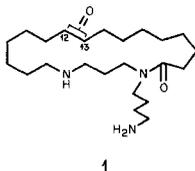
(1.X.84)

Synthesis of *N*-(4-Aminobutyl)-16-aza-19-nonadecanellactam and *N*-(4-Aminobutyl)-17-aza-20-icosanellactam (Desoxoinandenine)

Summary

According to *Scheme 1*, the two homologous macrocyclic spermidine derivatives **12** and **23** were synthesized. Key steps in both cases were two different types of ring-enlargement reactions. Compound **12** was identical with a degradation product of the naturally occurring spermidine alkaloids of inandenine-type.

Inandenine sind Alkaloide, die als basische Komponente Spermidin (1,8-Diamino-4-azaoctan) neben einer unverzweigten C₁₆-Kette in einem grossen Ring enthalten. Als Oxo-, Dihydroxy- und Monohydroxy-Derivate wurden sie bisher nur aus *Oncinotis inandensis* WOOD et EVANS und *O. nigra* PICHON (*Apocynaceae*) isoliert [1] [2]. Die bisher nicht getrennten Hauptalkaloide aus *O. inandensis* sind Inandenin-12- und -13-on (**1**) [1].

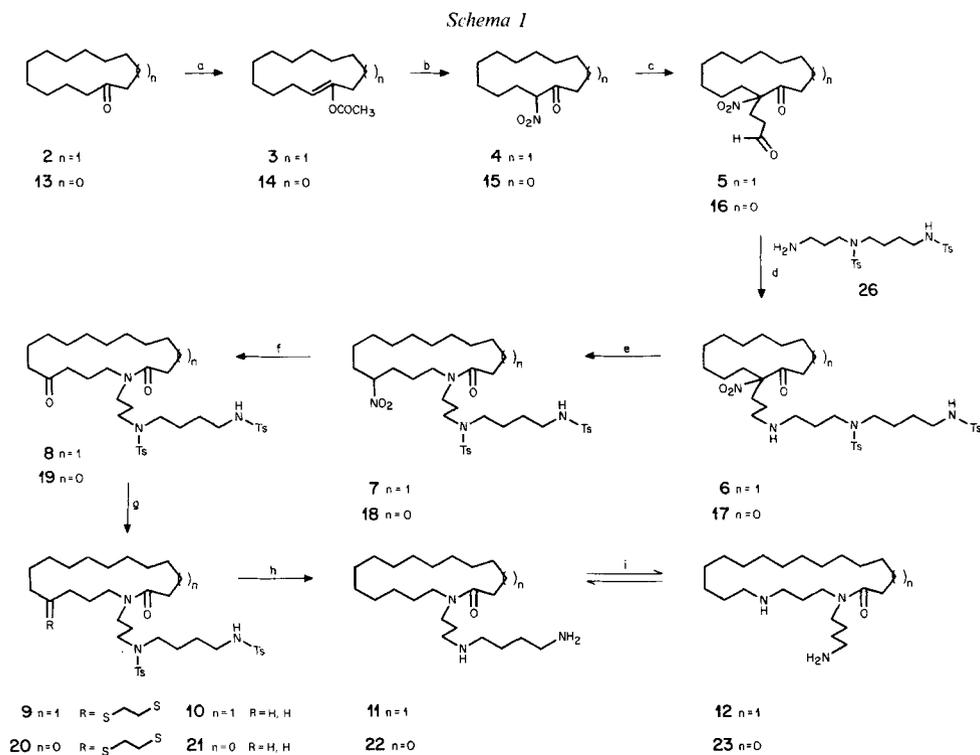


1

Kürzlich wurde die Synthese von Inandenin-12-on publiziert [3]. Im Zuge der Transformationsreaktionen von Carbocyclen zu Lactamen unter Ringerweiterung [4] berichten wir im folgenden über die Synthesen der beiden homologen Titelverbindungen [5] (*Scheme 1*).

Das Synthesekonzept basiert auf zwei aufeinanderfolgenden Ringerweiterungsreaktionen. Im ersten Schritt wird ein geeignet substituiertes [6] 13- bzw. 12-gliedriges Cycloalkanon-Derivat durch Ringerweiterung um vier Glieder zum 17- bzw. 16gliedrigen Lactam umgelagert [4]. In einer nachfolgenden zweiten Reaktionsstufe wurde dieses Lactam erneut um vier Glieder zum gewünschten 21- (bzw. 20-) gliedrigen Naturstoffgerüst umgewandelt.

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von R. W., Universität Zürich, auszugsweise vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, 19.10.1984.

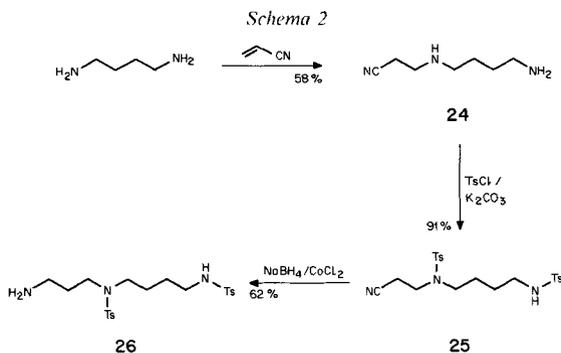


a) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{OAc}/\text{kat. TsOH}$. b) $\text{HNO}_3/\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{kat. H}_2\text{SO}_4$. c) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}/\text{Ph}_3\text{P}$. d) NaBH_3CN .
 e) $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{NaHCO}_3$. f) NaOMe/MeOH ; $\text{TiCl}_3/\text{AcONa}/\text{H}_2\text{O}$. g) 10% BF_3 in $\text{MeOH}/\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$; *Raney-Ni*/ $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$. h) Elektrolyse. i) 0,8 Äquiv. $\text{TsOH}/\text{Xylol}/\text{Rückfluss}/12$ Std.

Ausgangsprodukt für diese Synthese von *N*-(4-Aminobutyl)-17-aza-20-icosanlactam (**12**) war Cyclotridecanon (**2**). Die Überführung von **2** in 2-Nitrocyclotridecanon (**4**) wurde über das Enolacetat **3** mit 2-Acetoxypropen/TsOH [7], gefolgt von einer Nitrierung $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ [8] ausgeführt. Die Einführung der für die Ring-erweiterung notwendigen drei C-Atome gelang mit Acrylaldehyd/ Ph_3P [9]. Der entstandene Nitroaldehyd **5** wurde mit dem doppelt geschützten Spermidinderivat **26** in Gegenwart von NaBH_3CN in THF umgesetzt [10]. Dabei wurde das intermediär gebildete Imin zum Amin reduziert. Jedoch erschien die Isolierung des gewünschtenamins **6** nicht sinnvoll, da bereits ca. 10% des Umlagerungsproduktes **7** vorlagen. Die vollständige Umwandlung in **7** erfolgte in Gegenwart von NaHCO_3 in $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$.

Die Aminkomponente wurde aus 1,4-Diaminobutan und Acrylonitril synthetisiert [11]. Das entstandene *Michael*-Addukt **24** wurde zu **25** tosyliert [12] und anschliessend mit $\text{NaBH}_4/\text{CoCl}_2$ [13] zu **26** reduziert (Schema 2).

Die folgenden Reaktionssequenzen dienen zur reduktiven Entfernung der Nitrogruppe in **7**: Zu diesem Zweck wurde das Nitronatanion von **7** in NaOAc-Puffer mit frischem TiCl_3 [14] in die Ketonverbindung **8** umgewandelt; dieses Verfahren erwies sich unter verschiedenen Methoden, die ausprobiert wurden, als das vorteilhafteste



(Ausbeute 60%). Die Umwandlung der Oxo- in eine CH_2 -Gruppe (\rightarrow 10) wurde nach Standardverfahren [19] über das Dithioäthylenacetal **9** ausgeführt. Die Enttosylierung von **10** wurde in nahezu quantitativer Ausbeute elektrochemisch erreicht [15]. Das entstandene Diaminolactam **11** ist isomer mit dem Zielmolekül **12**; **11** enthält ein 17- und **12** ein 21gliedriges Lactam.

Ringerweiterungsreaktionen von *N*-(3-Aminopropyl)lactamen sind gut untersuchte Reaktionen (*Zip*-Reaktion), die basenkatalysiert mit sehr hohen Ausbeuten ablaufen. Die entsprechenden *N*-(4-Aminobutyl)lactame hingegen lassen sich nur sehr schlecht umlagern [16].

N-(3-Alkylaminopropyl)lactame in grossen, spannungsfreien Ringen führen basenkatalysiert zu Gleichgewichtsgemischen (Lactam \rightleftharpoons ringerweitertes Lactam) [12]. Untersuchungen an der Modellverbindung **22** sowie an **11** ergaben, dass die Umlagerung sowohl basen-²⁾ als auch säurekatalysiert stattfindet. Unter den bisher geprüften Bedingungen überwog im Reaktionsgemisch **22/23** die grössere Ringkomponente **23**, während im zweiten Fall **11/12** Verbindung **11** mit dem kleineren Ring die Hauptkomponente darstellte (DC-Evidenz). Behandlung von **11** in Xylol/TsOH [17] unter Rückflusskochen lieferte **11/12** im Verhältnis von ca. 3:2. Bei der DC-Analyse der Schmp.-Proben von **11**·2 HCl bzw. **12**·2 HCl konnte ebenfalls jeweils ein Gemisch gleicher Zusammensetzung nachgewiesen werden. Die chromatographische Trennung der Isomerenpaare **11/12** bzw. **22/23** war schwierig und verlustreich (s. *Exper. Teil*). Verbindung **12** erwies sich aufgrund von DC-Analysen und Spektren (IR, ¹H-NMR, MS) sowie des Schmp.-Verhaltens als identisch mit dem Abbauprodukt Desoxoinandenin aus Inandenin-12- und -13-on (**1**) [1].

Während die Desoxoderivate **11** und **22** thermisch, basen- und säurekatalysiert die Gleichgewichtsgemische **11/12** bzw. **22/23** bilden, ist interessanterweise das natürlich vorkommende Inandenin-12-/-13-on (**1**) unter diesen Bedingungen stabil. Offensichtlich besitzt die zusätzliche Oxogruppe in **1** durch transannuläre Wechselwirkung über einen mittleren(!) Ring (H-Brückenbindung oder Carbinolamin-Teilstruktur) eine Stabilisierung des 21gliedrigen Ringes. Darauf deutet auch der starke $[M - 18]^+$ - (Elektronenstossionisationsbedingungen) bzw. $[M + 1 - 18]^+$ - (Chemische Ionisationsbedingungen/2-Methylpropan) Pik hin.

²⁾ Es wurden folgende Reaktionsbedingungen geprüft: 2,6-Dimethylpyridin (150 Min., Rückfluss); 2,4-Dimethylpyridin (180 Min., Rückfluss); mit KAPA ($\text{KNH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2/\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$) (5 Min., 20°) waren bereits Ringöffnungsprodukte [12] nachweisbar (DC-Evidenz).

Die Synthese der Modellverbindung *N*-(4-Aminobutyl)-16-aza-19-nonadecanlactam (**23**) aus Cyclododecanon (**13**) wurde in Analogie zur Synthese von **12** gemäss *Schema 1* ausgeführt, wobei die Reaktionsstufen **14** bis **22** durchlaufen wurden. Im Gegensatz zu **6** konnte das Analogon **17** in reiner Form isoliert und charakterisiert werden. Die Gesamtausbeute an **22** bezogen auf **13** betrug 9%, von **11** bezogen auf **2** 16,4%.

Diese Arbeit wurde in grosszügiger Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Den analytischen Abteilungen unseres Institutes gebührt Dank für Spektren: Dr. A. Lorenzi-Riatsch, N. Bild (MS), H. Frohofer (IR, Mikroanalysen) und Dr. R. Kunz und A. Hafner (NMR).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [9]. Säulenchromatographie mit Kieselgel 60 (Merck, 70–230 mesh). Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer bei 20–60°/≈ 20 Torr. Trocknen von org. Extrakten erfolgte mit MgSO₄.

1. 8-Amino-*N*,5-ditosyl-5-azaocetylamin (26). – 1.1. *8-Amino-4-azaocetannitril (24)*. In 20 ml MeOH wurden 66,1 g (0,75 mol) 1,4-Diaminobutan gelöst und bei 5–10° 50 ml Acrylonitril zugetropft. Nach 18 Std. Rühren bei 20° wurde i.V. MeOH entfernt, der Rückstand i.HV. destilliert: 47,0 g (58%) **24**, farbloses Öl (Sdp. 115°/0,35 Torr). IR: 3380, 3320, 2940, 2860, 2500, 2250. ¹H-NMR (90 MHz): 3,10–2,50 (*m*, 8H); 1,70–1,45 (*m*, 4H); 1,20 (*s*, 3 NH, mit D₂O austauschbar). MS: 141 (3, *M*⁺), 101 (35), 97 (15), 96 (17), 84 (44), 83 (98), 72 (22), 70 (59), 56 (56), 42 (100).

1.2. *4-Tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetannitril (25)*. In 200 ml ges. wässr. K₂CO₃-Lösung wurden 10 g (70 mmol) **24** sowie 30 g (157 mmol) TsCl suspendiert und bei 60° 90 Min. gerührt. Danach wurde MeOH zugegeben bis eine homogene Lösung entstand. Nach Zugabe von weiterem K₂CO₃ wurde eingengt, die verbleibende H₂O-Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft: 28,7 g (91%) **25**, Schmp. 93,3–94,1° (AcOEt/Hexan), farblose Nadeln. IR: 3280, 3040, 2960, 2920, 2870, 2250, 1600, 1450, 1330, 1305, 1160, 1090. ¹H-NMR (90 MHz): 7,80–7,65 (*m*, 4 arom. H); 7,35–7,20 (*m*, 4 arom. H); 5,00 (*br. t*, *J* = 7, 1 NH, mit D₂O austauschbar); 3,40–2,60 (*m*, 3 CH₂(N), CH₂(CN)); 2,45 (*s*, 2 CH₃); 1,60–1,40 (*m*, 4H). MS: 294 (30, [*M*–Tos]⁺), 277 (5), 241 (7), 237 (5), 224 (65), 184 (9), 155 (69), 139 (10), 123 (16), 91 (100), 70 (43), 65 (18), 53 (40). Anal. ber. für C₂₁H₂₇N₃O₄S₂ (449,58): C 56,10, H 6,05, N 9,35, S 14,26; gef.: C 56,17, H 6,23, N 9,21, S 14,15.

1.3. *Herstellung von 26*. Zu 5 g (11 mmol) **25**, gelöst in 250 ml MeOH wurden 3,2 g (13 mmol) CoCl₂ bei 20° gegeben, dann in kleinen Portionen 4,2 g (110 mmol) NaBH₄ zugefügt und nach 1 Std. Rühren bei 20° mit 3*N* HCl angesäuert, bis ein Farbwechsel von schwarz nach lila eintrat. Nach Einengen wurde die verbleibende saure wässr. Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert, die H₂O-Phase mit K₂CO₃ basisch gestellt und mit CH₂Cl₂ ausgezogen, der zweite Extrakt eingedampft und getrocknet. Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 7:3) ergab 3,1 g (62%) **25**, farbloses Öl. IR: 3380, 2940, 2870, 1600, 1460, 1330, 1305, 1160, 1090. ¹H-NMR (90 MHz): 7,80–7,60 (*m*, 4 arom. H); 7,35–7,20 (*m*, 4 arom. H); 3,70–2,70 (*m*, 11H) darin 3 NH (mit D₂O austauschbar); 2,45 (*s*, 2 CH₃); 1,80–1,40 (*m*, 6H). MS: 298 (1, [*M*–Tos]⁺), 269 (8), 224 (7), 205 (5), 163 (7), 155 (8), 115 (19), 107 (5), 98 (8), 91 (34), 84 (11), 77 (6), 70 (33), 62 (18), 58 (100), 55 (12).

2. 12- bzw. 13-Desoxoinandenin (12). – 2.1. *Essigsäure-(1-cyclotridecenyloxy)ester (3)*. In 50 ml (0,5 mol) 2-Acetoxypropen wurden 14 g (0,07 mol) Cyclotridecanon (**2**) gelöst und 0,5 g (0,01 mol) TsOH zugegeben. Nach 72 Std. Kochen unter Rückfluss wurde eingedampft und der Rückstand i. HV. (95°/0,2 Torr) destilliert: 16,25 g (89%) **3**, farblose Flüssigkeit, vgl. [7]. IR: 1745, 1705, 1230 *br.* ¹H-NMR (90 MHz): 5,00 (*t*, *J* = 7, H–C(2)); 2,50–1,20 (*m*, 25H, darin bei 2,15 (*s*, CH₃)). MS: 238 (3, *M*⁺), 197 (10), 196 (71), 148 (5), 138 (12), 124 (14), 111 (21), 98 (31), 83 (33), 82 (26), 71 (68), 58 (66), 55 (72), 43 (100).

2.2. *2-Nitrocyclotridecanon (4)*. Zu einem Gemisch aus 13,8 g (58 mmol) **3**, 18 ml Ac₂O, 25 ml CCl₄ und 10 Tropfen konz. H₂SO₄ wurde ein Gemisch aus 4,5 ml 65% HNO₃ und 3,3 ml Eisessig so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 0–10° blieb. Danach wurde 2 Std. unter Eiskühlung gerührt, dann 5 ml H₂O zugefügt, eingedampft, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die Et₂O-Phase wurde getrocknet und eingedampft: 11,5 g (75%) **4**, Schmp. 68,2–68,5° (MeOH), farblose Nadeln. IR: 2930, 2860, 1730, 1550, 1360. ¹H-NMR (90 MHz): 5,15 (*t*, *J* = 7, CH(NO₂)); 2,70 (*t*, *J* = 7, CH₂–C=O); 2,40–1,25 (*m*, 20H). MS: 195 (1, [*M*–NO₂]⁺), 67 (30), 55 (100). Anal. ber. für C₁₃H₂₃NO₃ (241,33): C 64,70, H 9,61, N 5,80; gef.: C 64,55, H 9,71, N 5,71.

2.3. 3-(1-Nitro-2-oxocyclotridecyl)propanal (5). Zu 1 g (4,1 mmol) 4, gelöst in 25 ml THF, wurden 0,3 ml (4,5 mmol) frisch destillierter Acrylaldehyd sowie 50 mg Ph₃P gegeben. Nach 2 Std. Rühren bei 20° wurde 0,5 ml CH₃I zugefügt, eingedampft, der Rückstand über Kieselgel (Et₂O/Hexan 2:1) filtriert und zur Trockne gebracht: 1,12 g (92%) 5, Schmp. 62,6–63,3° (Et₂O/Hexan); farblose Nadeln. IR (KBr): 2745, 1725, 1540, 1345. ¹H-NMR (90 MHz): 9,80 (s, CHO); 2,70–1,20 (m, 26H). MS: 267 (3, [M–NO]⁺), 251 (1, [M–NO₂]⁺), 250 (2), 249 (9), 123 (6), 121 (9), 109 (13), 97 (18), 96 (10), 95 (31), 85 (57), 83 (33), 81 (45), 79 (18), 69 (45), 67 (45), 55 (100). Anal. ber. für C₁₆H₂₇NO₄ (297,39): C 64,62, H 9,15, N 4,71; gef.: C 64,49, H 8,94, N 4,68.

2.4. 13-Nitro-N-[4-tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-16-hexadecanlactam (7). In 30 ml THF wurden 0,78 g (2,7 mmol) 5 gelöst und mit 0,17 g (2,7 mmol) NaBH₃CN versetzt. Nach 5 Min. Rühren bei 20° wurden 1,2 g (2,6 mmol) 26, gelöst in 30 ml THF, während 1 Std. zugetropft und noch 30 Min. bei 20° weitergerührt. Mit MeOH/HCl wurde angesäuert, 15 Min. bei 20° gerührt und vor der Extraktion mit CH₂Cl₂ mit ges. NaHCO₃-Lösung basisch gestellt. Die CH₂Cl₂-Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand direkt weiterverarbeitet: Auflösen in 30 ml MeOH unter Zusatz von 3 ml ges. NaHCO₃-Lösung unter Rühren 16 Std. bei 20°. Nach Zugabe von 20 ml H₂O wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 98:2): 1,16 g (55%) 7, farbloses Öl. IR: 1625, 1600, 1545, 1330, 1155, 1090. ¹H-NMR (200 MHz): 7,80–7,60 (m, 4 arom. H); 7,30 (m, 4 arom. H); 5,90 (t, J = 7, 0,3 NH, mit D₂O austauschbar); 4,90 (t, J = 7, 0,7 NH, mit D₂O austauschbar); 4,70–4,50 (m, CH(NO₂)); 3,80–2,90 (m, 5 CH₂(N)); 2,70–1,10 (m, 38H). ¹³C-NMR (CDCl₃, Gemisch mehrerer Konformerer): 174,0; 173,2 (Lactam–CO); 143,6; 143,3; 143,1; 142,8; 137,0; 136,6; 135,9; 135,7; 135,1; 130,2; 130,1; 129,7; 129,5; 129,1; 128,9; 128,8; 128,7; 127,5; 127,3; 126,8; 126,7; 87,3; 86,7 (CH–NO₂); 53,7; 53,4; 51,3; 50,9; 50,8; 50,7; 48,9; 48,1; 47,2; 47,1; 46,2; 45,9; 45,8; 44,7; 43,8; 43,1; 42,6; 42,3; 36,0; 33,9; 33,8; 33,7; 33,4; 32,2; 31,94; 31,88; 31,6; 30,8; 29,8; 29,6; 29,2; 29,0; 28,8; 28,6; 28,1; 27,9; 27,3; 26,9; 26,7; 26,5; 26,4; 26,2; 25,8; 25,6; 25,4; 24,9; 24,8; 24,7; 24,3; 24,0; 23,7; 23,3; 23,1; 22,2; 21,4; 20,8; 20,73; 20,65; 20,5; 20,2; 20,0; 19,8; 19,5. MS: 734 (0,1, M⁺), 688 (0,2, [M–NO₂]⁺), 579 (1, [M–Tos]⁺), 281 (7), 251 (7), 224 (17), 155 (19), 139 (5), 121 (8), 110 (8), 109 (10), 98 (16), 97 (44), 96 (14), 95 (21), 91 (74), 84 (32), 83 (25), 79 (9), 77 (6), 75 (6), 74 (25), 70 (39), 69 (32), 68 (12), 67 (25), 57 (35), 56 (25), 55 (100).

2.5. 13-Oxo-N-[4-tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-16-hexadecanlactam (8). In 5 ml MeOH wurden 0,46 g (0,6 mmol) 7 gelöst und NaOMe (aus 21 mg (0,9 mmol) Na und 5 ml MeOH) zugegeben. Nach 10 Min. Rühren bei 20° wurden 0,46 g (3,1 mmol) TiCl₃ und 1,2 g (15,6 mmol) NaOAc, je in 5 ml H₂O gelöst, zugefügt. Nach 16 Std. Rühren bei 20° wurde mit 3N HCl angesäuert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Auszug getrocknet und eingedampft: 0,27 g (60%) 8, Schmp. 114,8–116,0° (MeOH), farblose Kristalle. IR: 1705, 1620, 1450, 1330, 1155, 1090. ¹H-NMR (200 MHz, Konformerengemisch): 7,70 (dd-artiges m, 4 arom. H); 7,30 (d-artiges m, 4 arom. H); 5,95 (t, J = 7, 0,7 NH, mit D₂O austauschbar); 5,00 (t, J = 7, 0,3 NH, mit D₂O austauschbar); 3,80–2,90 (m, 5 CH₂(N)); 2,50–1,30 (m, 10H, darin bei 2,40 (s, 2 CH₃)); 1,90–1,20 (m, 28H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 210,4 (Keton–CO); 173,4 (Lactam–CO); 143,2; 142,9; 142,6; 137,1; 136,8; 135,8; 135,7; 129,4; 129,3; 126,8; 126,7; 53,4; 48,9; 48,8; 47,2; 43,6; 42,5; 42,4; 42,2; 42,0; 38,9; 32,9; 29,3; 29,2; 29,0; 28,9; 28,9; 27,9; 27,7; 27,6; 27,4; 27,1; 26,9; 26,6; 26,3; 26,1; 25,9; 24,7; 23,0; 21,3. MS: 584 (5, [M–Tos]⁺), 283 (14), 281 (100), 255 (5), 250 (7), 224 (49), 155 (20), 139 (8), 110 (7), 98 (12), 97 (14), 96 (6), 91 (56), 84 (17), 83 (9), 82 (6), 70 (51), 69 (21), 56 (24), 55 (37). Anal. ber. für C₃₇H₅₇N₃O₆S₂ (703,99): C 63,13, H 8,16, N 5,97, S 9,11; gef.: C 63,37, H 8,03, N 6,03, S 9,00.

2.6. 13,13-(Äthylendithio)-N-[4-tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-16-hexadecanlactam (9). In 8 ml Eisessig wurden 0,38 g (0,5 mmol) 8 gelöst und zuerst mit 0,4 ml (0,5 mmol) BF₃/MeOH 1:9 versetzt, dann 0,08 ml (0,5 mmol) Äthylendithiol bei 5° zugetropft. Danach wurde 20 Std. bei 20° gerührt, eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, die org. Phase getrocknet und eingedampft: 0,41 g (98%) 9, Schmp. 117,6–118,0° (MeOH), farblose Nadeln. IR: 1625, 1600, 1450, 1370, 1330, 1305, 1160, 1090. ¹H-NMR (200 MHz) (Konformerengemisch): 7,80 (d-artiges m, 2 arom. H); 7,60 (d-artiges m, 2 arom. H); 7,30 (d-artiges m, 4 arom. H); 5,90 (t, J = 7, 0,8 NH, mit D₂O austauschbar); 4,70 (t, J = 7, 0,2 NH, mit D₂O austauschbar); 3,50–2,90 (m, 14H); 2,45 (s, 2 arom. CH₃); 2,35 (m, CH₂–C=O); 2,00–1,15 (m, 30H). MS: 779 (< 1, M⁺), 718 (7, [M–C₂H₄S]⁺), 625 (7), 624 (18, [M–Tos]⁺), 454 (8), 453 (7), 401 (12), 384 (7), 356 (5), 324 (8), 322 (13), 281 (100), 255 (7), 224 (100), 163 (8), 155 (32), 139 (11), 135 (6), 131 (7), 127 (7), 125 (6), 124 (6), 123 (5), 110 (15), 98 (35), 97 (15), 91 (77), 84 (20), 79 (18), 77 (8), 70 (55), 67 (31), 65 (18), 56 (21), 55 (38). Anal. ber. für C₃₉H₆₁N₃O₅S₄ (780,16): C 60,04, H 7,88, N 5,39, S 16,44; gef.: C 59,97, H 7,67, N 5,13, S 16,20.

2.7. N-[4-Tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-16-hexadecanlactam (10). Zu einer Suspension von 0,33 g (0,4 mmol) 9 in EtOH wurde ein ca. 20facher Überschuss an neutraler wässr. Raney-Nickel-Suspension (Fluka) gegeben, 30 Min. unter Rückfluss gekocht, dann an Celit filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 98:2): 0,26 g (88%) 10, farbloses Öl. IR: 1620, 1460 br., 1330, 1305, 1155,

1090. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 7,80 (*d*-artiges *m*, 2 arom. H); 7,65 (*d*-artiges *m*, 2 arom. H); 7,30 (*d*-artiges *m*, 4 arom. H); 5,95 (*t*, $J = 7$, NH, mit D_2O austauschbar); 3,50–2,90 (*m*, 5 $\text{CH}_2(\text{N})$); 2,50–2,25 (*m*, 8H); 1,90–1,10 (*m*, 32H). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,8 (Lactam–CO); 142,9; 142,8; 142,6; 137,3; 135,9; 129,4; 129,3; 126,9; 126,7; 53,3; 49,0; 48,0; 47,4; 45,2; 44,0; 42,6; 32,3; 28,1; 27,8; 27,6; 27,4; 27,1; 26,9; 26,6; 26,4; 26,3; 25,8; 25,6; 24,6; 24,4; 24,3; 21,4. MS: 688 ($< 1 [M - 1]^+$), 534 (7, $[M - \text{Tos}]^+$), 409 (10), 408 (39), 394 (6), 364 (9), 363 (30), 311 (6), 295 (13), 294 (55), 282 (8), 281 (45), 266 (6), 254 (5), 224 (19), 155 (13), 128 (6), 110 (11), 100 (18), 98 (29), 91 (30), 84 (40), 70 (30), 69 (15), 58 (100), 56 (15), 55 (32).

2.8. *N*-(8-Amino-4-azaoctyl)-16-hexadecanlactam (11). Eine Lösung von 3,3 g Me_4NCl in 100 ml 94% EtOH (0,3M) wurde bis zur Erreichung des Grundstromes in einer geteilten Zelle vorelektrolysiert: Kathode: Hg-Pool, Magnetrührer; Anode: Elektrographit; Potential: –2,3 V, Potentiostat, bezogen auf ges. Kalomel-Elektrode; bei 5°; Ar-Atmosphäre. Anschliessend wurde eine Lösung von 0,32 g (0,5 mmol) **10** in 5 ml EtOH zugegeben und unter den oben angegebenen Bedingungen elektrolysiert. Nach 60 Min. war die Strom-Zeit-Kurve bis zum Grundstrom abgesunken und die Reduktion wurde abgebrochen. Es wurde mit verd. HCl neutralisiert, eingengt, der Rückstand in ges. wässr. K_2CO_3 -Lösung aufgenommen, mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit MeOH/HCl versetzt und lieferte nach dem Eindampfen (kristalliner Rückstand) und Waschen mit Aceton 198,5 mg (94%) **11** · 2 HCl. Schmp. 170–171° (Zers., MeOH/ Et_2O). IR (KBr): 3430, 1610 br. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 3,60–3,30 (*m*, 2 $\text{CH}_2(\text{NCO})$); 3,10–2,90 (*m*, 3 $\text{CH}_2(\text{N}^+)$); 2,50 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_2\text{—C=O}$); 2,20–1,10 (*m*, 32H). MS: 381 (15, M^+), 365 (4), 351 (7), 338 (7), 324 (15), 323 (60), 310 (8), 295 (9), 294 (22), 281 (6), 280 (12), 266 (8), 254 (16), 115 (37), 112 (9), 101 (61), 98 (37), 87 (21), 84 (68), 72 (60), 70 (100), 55 (60).

2.9. *N*-(4-Aminobutyl)-17-aza-20-icosanlactam (12). Eine Lösung von 130 mg **11** · 2 HCl in wenig MeOH wurde durch Zugabe von 25% NH_4OH basisch gestellt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml frisch dest. Xylol aufgenommen und mit 43,5 mg (0,8 Aeq) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Nach 12 Std. Kochen unter Rückfluss in Ar-Atmosphäre wurde eingedampft und der Rückstand durch präp. DC (verteilt auf vier 20 × 20 cm Kieselgelplatten, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_4\text{OH}$ 85:15:10, 3maliges Entwickeln) aufgetrennt. Die verlustreiche Isomerentrennung³⁾ ergab nach Umwandlung in die Hydrochloride 27,8 mg **12** · 2 HCl und 56,3 mg einer Fraktion bestehend aus ca. 90% **11** · 2 HCl und 10% **123** · 2 HCl. Schmp. 177,5–179° (MeOH/Aceton). Die Schmp.-Probe erwies sich nach der Messung im DC als ein ähnliches Gemisch von **11** und **12** wie die analoge Probe von Desoxinandenin natürlichen Ursprungs [18]. Auch das DC-Verhalten war gleich. IR (KBr): 3420, 1610, 1572. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 3,70–3,30 (*m*, 2 $\text{CH}_2(\text{NCO})$); 3,15–2,84 (*m*, 3 $\text{CH}_2(\text{N}^+)$); 2,55–2,40 (*t*-artiges *m*, $\text{CH}_2(\text{CON})$); 2,10–1,20 (*m*, 32H). MS: 381 (11, M^+), 365 (5), 352 (9), 351 (18), 338 (13), 323 (7), 313 (5), 311 (6), 309 (6), 294 (10), 157 (10), 144 (11), 143 (11), 127 (12), 115 (23), 112 (14), 101 (51), 98 (34), 84 (61), 72 (76), 70 (100), 55 (55). Die IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und MS-Daten von **12** und Desoxinandenin erwiesen sich als identisch.

3. *N*-(4-Aminobutyl)-16-aza-19-nonadecanlactam (23). – 3.1. 2-[8-Tosyl-12-(tosylamino)-4,8-diazadodecyl]-2-nitrocyclododecanon (17). In 20 ml THF wurden 1,13 g (4,0 mmol) 3-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)propanal (16), hergestellt aus Cyclododecanon (13) via Essigsäure-(1-cyclododeceny)ester (14) und 2-Nitrocyclododecanon (15) [9], gelöst und mit 0,25 g (4,0 mmol) NaBH_3CN sowie 1,8 g (3,9 mmol) **26** entsprechend Versuch 2.4 reduziert und aufgearbeitet. Die CH_2Cl_2 -Phase wurde mit MeOH/HCl sauer gestellt, getrocknet und eingedampft: 1,7 g (58%) **17** · HCl, Schmp. 129,5–132,8° (MeOH/ Et_2O), farbloses Pulver. IR (KBr): 3150, 2740, 1730, 1600, 1545, 1495, 1470, 1440, 1350, 1330, 1160, 1090. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD): 7,70–7,40 (2*m*, 8 arom. H); 3,33–2,80 (*m*, 5 $\text{CH}_2(\text{N})$); 2,50 (*s*, 2 CH_3); 2,40–1,00 (*m*, 31H). MS: 674 (1, $[M - \text{HCl} - \text{NO}_2]^+$), 565 (3, $[M - \text{HCl} - \text{Tos}]^+$), 281 (34), 224 (27), 155 (16), 107 (5), 98 (7), 97 (6), 96 (5), 91 (40), 84 (9), 83 (5), 82 (6), 81 (5), 70 (27), 69 (8), 56 (11), 55 (18), 38 (31), 36 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\text{Cl}$ (757,44): C 57,09, H 7,58, N 7,40, S 8,46; gef.: C 56,88, H 7,52, N 7,59, S 8,20.

3.2. 12-Nitro-*N*-[4-tosyl-8-(tosylamino)-4-azaoctyl]-15-pentadecanlactam (18). In 50 ml MeOH wurden 0,98 g (1,3 mmol) **17** · HCl gelöst und wässr. ges. NaHCO_3 -Lösung bis pH 8 zugegeben. Nach 44 Std. Rühren bei 20° wurde eingengt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die CH_2Cl_2 -Phase getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) ergab 0,87 g (92%)

³⁾ Die verlustreiche Trennung ergab sich durch Detektionsschwierigkeiten und unvollständige Trennung bei höheren Konzentrationen. R_F -Werte (Laufmittelsystem: Polygram Fertigfolien, Kieselgel, N–HR (UV 254, Macherey-Nagel); $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_4\text{OH}$ 9:1:1): **11**, 0,56; **12**, 0,64; **22**, 0,54; **23**, 0,62. R_F -Werte (Laufmittelsystem: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck); $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/25\% \text{NH}_4\text{OH}$ 9:1:1): **11**, 0,11; **12**, 0,14; **22**, 0,09; **23**, 0,12.

18, farbloses Öl. IR: 1630, 1600, 1550, 1335, 1160, 1090. ¹H-NMR (200 MHz; Konformerengemisch): 7,80–7,60 (m, 4 arom. H); 7,30–7,20 (m, 4 arom. H); 5,90 (t, *J* ≈ 7, 0,5 NH, mit D₂O austauschbar); 4,70 (t, *J* ≈ 7, 0,5 NH, mit D₂O austauschbar); 4,55 (m, CH(NO₂)); 3,60–2,90 (m, 5 CH₂(N)); 2,45 (s, 2 CH₃); 2,40–2,25 (m, CH₂(C=O)); 2,00–1,10 (m, 18H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 173,1 (Lactam–CO); 143,3; 143,1; 142,7; 137,2; 136,8; 136,0; 135,8; 129,7; 129,6; 129,5; 129,4; 126,9; 126,7; 87,1; 86,2 (CH–NO₂); 53,4; 49,2; 48,2; 47,5; 47,4; 46,0; 44,8; 44,0; 42,8; 42,6; 42,4; 32,5; 32,1; 31,3; 31,2; 29,1; 28,7; 28,2; 27,5; 27,1; 26,9; 26,31; 26,25; 26,0; 25,8; 25,7; 25,6; 25,3; 25,1; 24,9; 24,8; 24,5; 23,7; 22,8; 22,4; 21,4. MS: 674 (2, [M–NO₂]⁺), 565 (2, [M–Tos]⁺), 282 (17), 281 (100), 255 (5), 226 (7), 224 (62), 155 (28), 138 (6), 110 (10), 98 (8), 97 (8), 91 (51), 84 (10), 83 (7), 70 (30), 69 (9), 68 (7), 56 (14), 55 (11).

Bei Verbindung **18** handelt es sich um ein isomerenfreies Material, was durch HPLC gezeigt werden konnte (LiChrosorb SI 60, 5 µm, 3 × 250 mm; 2 gekoppelte Säulen im Rezyklisierungsverfahren; 1. Elutionsmittel: Et₂O/MeOH 99:1, 6 Zyklen; 2. Elutionsmittel: CH₂Cl₂/MeOH 99,7:0,3, 3 Zyklen).

3.3. 12-Oxo-N-[4-tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-15-pentadecanactam (**19**). Analog Versuch 2.5 wurden 1 g (1,3 mmol) **18** in 10 ml MeOH mit MeONa/MeOH (aus 43 mg (1,8 mmol) Na und 10 ml MeOH) in Gegenwart von 0,96 g (6,2 mmol) TiCl₃ behandelt: Der Rückstand ergab nach Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 46:1) 0,58 g (60%) **19**, farbloses Öl. IR: 1705, 1620, 1450 br., 1330, 1155, 1085. ¹H-NMR (200 MHz, Konformerengemisch): 7,80–7,60 (m, 4 arom. H); 7,40–7,25 (m, 4 arom. H); 5,95 (t, *J* = 7, 0,5 NH, mit D₂O austauschbar); 4,95 und 4,70 (t, *J* = 7, 0,5 NH, mit D₂O austauschbar); 3,80–2,90 (m, 5 CH₂(N)); 2,85–2,30 (m, 12H); 2,00–1,10 (m, 20H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 210,3 (Ring–CO); 173,6 (Lactam–CO); 142,7; 136,2; 129,7; 129,5; 129,4; 129,1; 129,0; 128,9; 127,0; 126,8; 126,6; 126,5; 126,3; 48,9; 47,5; 47,3; 47,0; 43,6; 42,7; 42,6; 42,0; 41,7; 38,5; 32,3; 29,3; 29,2; 29,1; 27,7; 27,6; 27,3; 27,1; 26,9; 26,8; 26,5; 26,3; 26,2; 25,9; 25,7; 25,6; 25,5; 25,4; 25,0; 24,9; 24,8; 24,6; 24,4; 24,2; 23,2; 23,0; 22,9; 21,8; 21,4. MS: 674 (2, [M – 15]⁺), 534 (3, [M–Tos]⁺), 508 (17), 506 (100), 282 (31), 281 (30), 224 (43), 155 (29), 139 (8), 110 (9), 98 (10), 97 (11), 96 (15), 91 (52), 84 (71), 83 (9), 82 (19), 70 (43), 69 (7), 56 (7), 55 (6).

3.4. 12,12-Äthylendithio-N-[4-tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-15-pentadecanactam (**20**). Entsprechend Versuch 2.6 wurden 0,44 g (0,6 mmol) **19** in 0,43 g (91%) **20**, Schmp. 131,6–133,6° (MeOH), farblose Nadeln, umgewandelt. IR: 1620, 1600, 1450 br., 1370, 1330, 1305, 1155, 1090. ¹H-NMR (200 MHz): 7,80–7,60 (dd-artiges m, 4 arom. H); 7,40–7,25 (m, 4 arom. H); 6,00 (t, *J* = 7, 1 NH, mit D₂O austauschbar); 3,80–2,70 (m, 14H); 2,50–2,20 (m, 8H); 2,20–1,10 (m, 28H). MS: 705 (5, [M – 60]⁺), 610 (6, [M–Tos]⁺), 507 (5), 506 (15), 308 (10), 304 (5), 281 (100), 269 (12), 255 (9), 224 (85), 184 (5), 175 (6), 174 (6), 155 (42), 139 (11), 131 (10), 127 (6), 125 (6), 124 (11), 123 (10), 110 (15), 105 (24), 98 (12), 97 (9), 91 (96), 84 (36), 79 (13), 77 (20), 70 (55), 67 (15), 65 (24), 56 (19), 55 (20). Anal. ber. für C₃₈H₅₉N₃O₅S₄ (766,14): C 59,37, H 7,76, N 5,48, S 16,74; gef.: C 59,09, H 7,49, N 5,25, S 16,50.

3.5. N-[4-Tosyl-8-(tosylamino)-4-azaocetyl]-15-pentadecanactam (**21**). Die Reduktion von **20** (0,29 g, 0,4 mmol) mit Raney-Ni erfolgte gemäss Versuch 2.7: 0,15 g (60%) **21**, farbloses Öl. IR: 1615, 1600, 1450 br., 1330, 1300, 1155, 1090. ¹H-NMR (200 MHz): 7,78 (d-artiges m, *J* = 8, 2 arom. H); 7,66 (d-artiges m, *J* = 8, 2 arom. H); 7,32 (d-artiges m, *J* = 8, 4 arom. H); 6,05 (t, *J* = 7, 1 NH, mit D₂O austauschbar); 3,50–2,90 (m, 5 CH₂(N)); 2,50–2,30 (m, 8H); 1,90–1,10 (m, 30H). ¹³C-NMR: 173,0 (Lactam–CO); 142,8; 142,5; 137,2; 135,8; 129,3; 129,2; 126,7; 126,6; 53,3; 48,2; 47,2; 43,8; 42,5; 32,5; 28,0; 27,4; 27,2; 26,9; 26,6; 26,5; 26,2; 26,0; 25,9; 25,7; 24,7; 24,4; 21,3. MS: 675 (1, M⁺), 674 (1), 521 (5), 520 (16, [M–Tos]⁺), 297 (14), 282 (20), 281 (100), 252 (7), 240 (7), 224 (53), 155 (23), 139 (5), 123 (9), 110 (10), 98 (24), 91 (57), 79 (6), 77 (5), 70 (36), 69 (21), 56 (18), 55 (36).

3.6. N-(8-Amino-4-azaocetyl)-15-pentadecanactam (**22**). Die elektrolytische Reduktion von 0,33 g (0,5 mmol) **21** und die nachfolgende Aufarbeitung erfolgte gemäss Versuch 2.8: 0,18 g (85%) **22**·2 HCl (MeOH/Et₂O). Die Schmp.-Probe erwies sich nach der Messung infolge thermischer Umlagerung im DC als ein Gemisch von **22** und **23**. IR (KBr): 3430, 1610 br. ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 3,55–3,35 (m, 2 CH₂(NCO)); 3,10–2,90 (m, 3 CH₂(N⁺)); 2,42 (t, *J* = 7, CH₂(C=O)); 2,20–1,10 (m, 30H). MS: 367 (12, M⁺), 324 (6), 310 (16), 309 (66), 296 (8), 281 (10), 280 (24), 267 (5), 266 (11), 253 (8), 252 (11), 240 (19), 115 (54), 112 (9), 110 (8), 102 (11), 101 (84), 100 (8), 99 (11), 98 (47), 87 (32), 84 (70), 72 (63), 70 (100), 55 (58).

3.7. N-(4-Aminobutyl)-16-aza-19-nonadecanactam (**23**). Eine Lösung von 67,2 mg **22**·HCl in MeOH wurde entsprechend Versuch 2.9 behandelt, wobei mit 23 mg TsOH·H₂O 8 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Der Rückstand wurde durch wiederholte präp. DC (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/MeOH/25% NH₄OH 85:15:10, 3maliges Entwickeln) in 14,1 mg **22**·2 HCl und 13,6 mg **23**·2 HCl verlustreich aufgetrennt³). Schmp. 180,5–182° (MeOH/Aceton). Bezüglich der Schmp.-Probe nach der Messung wurde die gleiche Zusammensetzung gefunden wie bei Versuch 3.6 angegeben. IR (KBr): 3425, 1612, 1578. ¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD): 3,70–3,30 (m, 2 CH₂(NCO)); 3,15–2,85 (m, 3 CH₂(N⁺)); 2,55–2,40 (t-artiges m, CH₂(CON)); 2,10–1,20 (m,

30H). MS: 367 (17, M^+), 351 (7), 337 (19), 324 (14), 310 (7), 309 (10), 297 (8), 280 (7), 238 (8), 224 (7), 171 (10), 157 (11), 143 (12), 129 (12), 115 (20), 112 (16), 101 (44), 99 (9), 98 (33), 87 (9), 86 (14), 85 (13), 84 (49), 72 (62), 70 (100), 55 (48).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H.J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 53, 1355 (1970); *M.M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johné, I. Kompiš, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, *Pure Appl. Chem.* 33, 81 (1973).
- [2] *A. Guggisberg & M. Hesse*, 'Putrescine, Spermidine, Spermine, and Related Polyamine Alkaloids', in 'The Alkaloids', Vol. 22, Ed. A. Brossi, 1983, S. 85.
- [3] *B.M. Trost & J. Cossy*, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 6881 (1982).
- [4] *R. Wälchli & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 65, 2299 (1982).
- [5] *R. Wälchli, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Tetrahedron Lett.* 1984, 2205.
- [6] *Y. Nakashita & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 66, 845 (1983).
- [7] *N.J. Leonard & F.H. Owens*, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6039 (1958).
- [8] *Ch. Bischoff & E. Schröder*, *J. Prakt. Chem.* 314, 891 (1972).
- [9] *K. Kostova & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 67, 1713 (1984).
- [10] *R. Wälchli, St. Bienz & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [11] *H. Yamamoto & K. Maruoka*, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 6133 (1981).
- [12] *A. Guggisberg, U. Kramer, Chr. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1050 (1978).
- [13] *E. Buhleier, W. Wehner & F. Vögtle*, *Synthesis* 1978, 155.
- [14] *J.E. McMurry & J. Melton*, *J. Org. Chem.* 38, 4367 (1973).
- [15] *A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Chr. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1039 (1978) und darin zitierte Arbeiten.
- [16] *E. Stephanou, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 62, 1932 (1979).
- [17] *Chr. Heidelberger, A. Guggisberg, E. Staphanou & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 64, 399 (1981).
- [18] *A. Guggisberg, M.M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 57, 414 (1974).
- [19] *T. Wakamatsu, K. Akasaka & Y. Ban*, *J. Org. Chem.* 44, 2008 (1979).