

107. Die massenspektrometrische Wasserabspaltung aus makrocyclischen Amino-ketonen

von Herbert Benz¹⁾ und Manfred Hesse*

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

Herrn Prof. Max Viscontini zum 80. Geburtstag gewidmet

(6.1.93)

The Mass Spectral Loss of Water from Macrocyclic Amino-ketones

Macrocyclic oxo-lactams containing an *N*-alkylamino side chain are stable natural products. Their electron-impact mass spectra are characterized by intensive $[M - H_2O]^+$ signals, the molecular ion signal itself is missing. Under electrospray ionization conditions, on the other hand, the $[M + 1]^+$ ion is the only detected signal. The loss of water is explained in terms of an internal (thermal) *Schiff*-base formation, leading to a e.g. bicyclo[11.9.4]-system. The alcohol corresponding to the macrocyclic ketones and/or lactams show an expected mass-spectral behavior following well known rules.

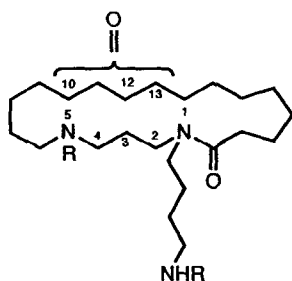
Die Elektronenstoss-Massenspektren (EI-MS) einiger makrocyclischer Polyamin-Alkaloide [1] zeichnen sich durch intensive Signale aus, die einem H_2O -Verlust aus dem Molekül-Ion entsprechen [2]. Eine Gruppe von Verbindungen, deren EI-Massenspektren dieses Verhalten besonders deutlich zeigt, sind die Spermidin-Alkaloide vom Typ der Inandeninone (Inandenin-10-on (= (5-(4-Aminobutyl)-1,5-diazacyclohenicosan-6,17-dion; **1a**)), Inandenin-12-on und Inandenin-13-on (= 5-(4-Aminobutyl)-1,5-diazacyclohenicosan-6,15- und -6,14-dion; **1b**), 7-(8-Amino-4-azaoctyl)-1-azacycloheptadecan-2,13-dion (**4**) und 1-(8-Amino-4-azaoctyl)-1-azacycloheptadecan-2,14-dion (**6**)). Das natürliche Gemisch **1b** (in [3] 'Inandenin' genannt, Verhältnis der Komponenten ca. 1:1²⁾) wurde aus *Oncinotis inandensis* WOOD *et* EVANS (Apocynaceae) [3], reines Inandenin-10-on (**1a**) hingegen als *N,N'*-Diacetyl-Derivat **2** aus *Oncinotis nitida* BENTH. isoliert [4]. Die Verbindungen **1a** und **1b** sowie **4** und **6** zeigen für die Abspaltung von H_2O aus dem Molekül-Ion eine auffallend hohe relative Intensität gegenüber dem Molekül-Ionen-Pik M^+ . In den Fällen **1**, **4** und **6**³⁾ ist die relative Intensität vom (M^+)-Pik selbst kleiner als 1% [2]. Diese Verbindungen besitzen keine OH-Gruppe, auf die der H_2O -Verlust zurückzuführen wäre, sondern nur zwei (C=O)-Gruppen⁴⁾. Andere O-Funktionen sind nicht

¹⁾ Teil der Dissertation von H. B., Universität Zürich, 1992.

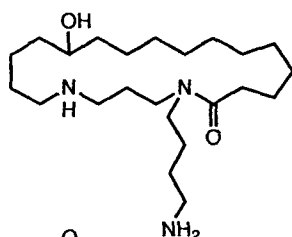
²⁾ Inandenin wurde als Hydrochlorid kristallisiert und gelagert; ist als freie Base nicht sehr beständig.

³⁾ Die in [3] angegebenen, durch MS bestimmten Werte für die Molekülmasse von Inandenin-12- und Inandenin-13-on beruhen auf einem Auszählfehler. Tatsächlich ist auch hier nur ein der H_2O -Abspaltung entsprechender Pik sichtbar. (Auszugsweise vorgetragen an der 25. Diskussionstagung der Arbeitsgemeinschaft Massenspektrometrie, 11. Juni 1992 in Braunschweig.)

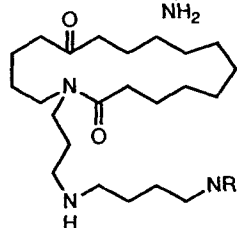
⁴⁾ H_2O -Verlust unter den Bedingungen der massenspektrometrischen Analyse (EI-MS) wird üblicherweise bei (cyclischen) Alkoholen, Aldehyden, aromatischen Säuren, Phenolen und Salicylsäuren beobachtet [6].



		M^+	$[M - H_2O]^+$	Basispek	
1a*	R = H	395 (0)	377 (19)	111	
Inandenin-10-on					
1b*	R = H	395 (0)	377 (34)	55	[3]
Inandenin-12-on, Inandenin-13-on ((1:1)-Gemisch)					
2	R = Ac	479 (17)	461 (0)	169	[4]
Derivat von Inandenin-10-on					

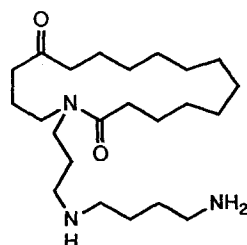


3*		479 (17)	461 (0)	169	[5]
-----------	--	----------	---------	-----	-----



4*	R = H ₂	395 (0)	377 (50)	41	[2]
-----------	--------------------	---------	----------	----	-----

5**	R = Phth	525 (21)	507 (6)	377	
------------	----------	----------	---------	-----	--

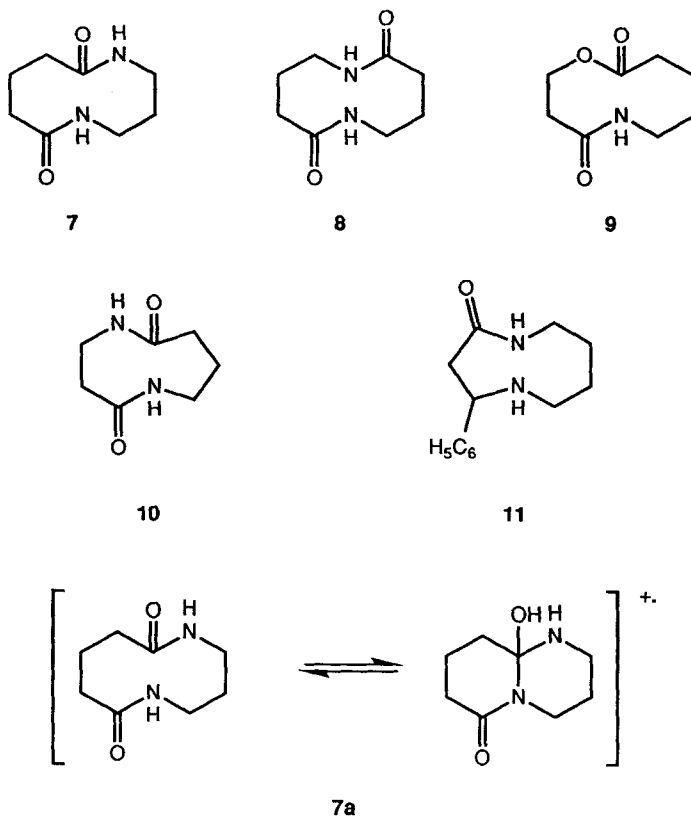


6*		395 (0)	377 (37)	44	
-----------	--	---------	----------	----	--

Gemessen wurde das *Dihydrochlorid bzw. **Hydrochlorid.

vorhanden; die H_2O -Abspaltung muss daher nach Umformung einer der beiden oder beider ($C=O$)-Gruppen erfolgen. In der Literatur ist über H_2O -Abspaltungen wenig bekannt: bei macrocyclischen Lactamen wird keine erwähnenswerte H_2O -Abspaltung aus dem (M^+)-Ion festgestellt (speziell untersucht wurden mehrere Alkan-lactame verschiedener Ringgrößen [7]). Auch bei makrocyclischen Ketonen wird keine H_2O -Abspaltung in dem oben erwähnten Ausmass beobachtet [6].

Bekannt hingegen sind massenspektrometrische H_2O -Abspaltungen bei Dilactamen und Lacton-Lactamen mittlerer Ringgröße (Verbindungen 7–10). Die H_2O -Abspaltung wird in diesen Fällen durch eine transannuläre Ringschluss-Reaktion, gefolgt von einer Elimination, erklärt (z. B. via **7a** [8]). In Übereinstimmung mit dieser Deutung ist im Spektrum des Aza-lactams **11** keine H_2O -Abspaltung [9] registriert worden, denn durch die transannuläre Reaktion wäre ein (gespannter) Vierring gebildet, der unter den Bedingungen der Spektrenaufnahme nicht bevorzugt ist. Dilactame und Lacton-Lactame un-

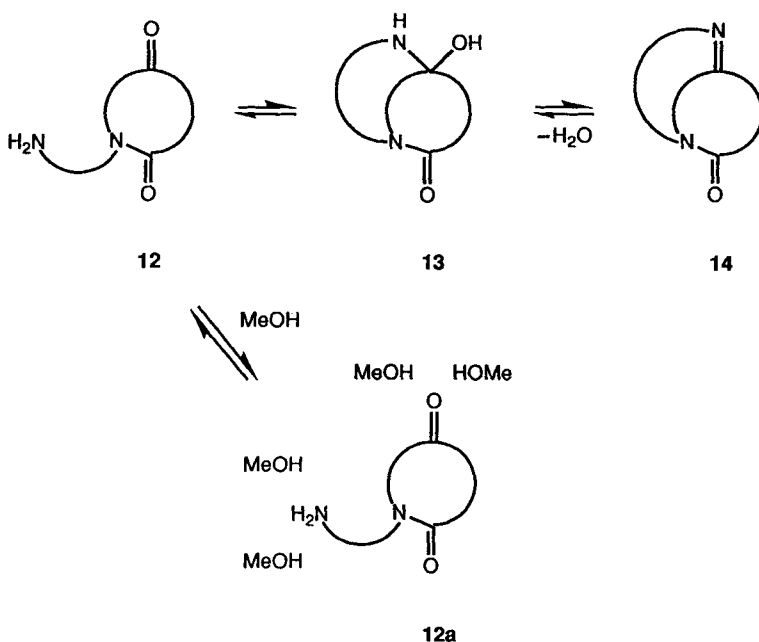


terscheiden sich durch transannuläre Ringschluss-Reaktionen in ihren Fragmentierungsreaktionen ebenfalls deutlich von strukturell verwandten ringförmigen Dipeptiden [10].

Für die mechanistische Deutung der H_2O -Abspaltung bei den Inandeninonen wichtig erscheint die Beobachtung, dass im Massenspektrum des Hydroxy-Derivats **3** kein H_2O -Verlust vergleichbarer Intensität beobachtet wird. Weitgehend verhindert wird diese Reaktion auch dann, wenn die endständige NH_2 -Gruppe der Seitenkette acetyliert (Verbindung **2**) oder als Phthalimid (Verbindung **5**) vorliegt [2]. Damit drängt sich die folgende Erklärung auf: die primäre NH_2 -Gruppe kann mit der Keton-Funktion zu einem Aminohalbacetal (Bildung von **13** aus **12**, *Schema 1*) reagieren, welches unter H_2O -Verlust in das Ketimin **14** übergeht. Es handelt sich dabei nicht notwendigerweise um eine rein massenspektrometrische Fragmentierungsreaktion.

Zur Illustration des Ausmasses der H_2O -Abspaltung sind die Massenspektren von **4** unter verschiedenen Messbedingungen abgebildet (*Fig.*). Bei der Elektronenstoss-Ionisation (EI) tritt, wie erwähnt, kein (M^+)-Pik auf (*Fig.*, *a*). Unter den Bedingungen der chemischen Ionisation (CI) mit NH_3 als Reaktand-Gas wird neben der H_2O -Abspaltung ein intensitätsschwacher $[M + 1]^+$ -Pik beobachtet (*Fig.*, *b*). Wird mit Direkter Chemischer Ionisation (DCI) ebenfalls mit NH_3 gearbeitet, so resultiert ein dem CI-MS ähnliches Spektrum mit etwas höherer $[M + 1]^+$ -Intensität (24 rel.-%). Unter Elektrospray-

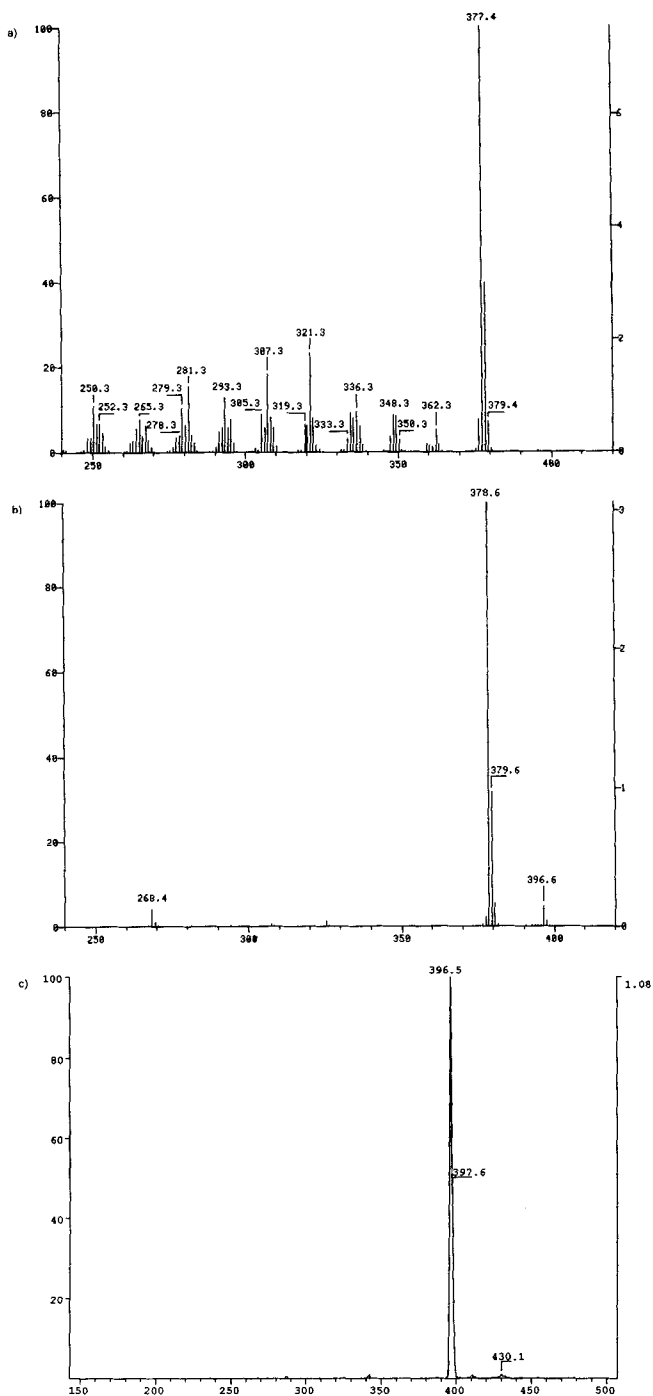
Schema 1



Ionisations-Bedingungen (ESI) schliesslich wird nur der $[M + 1]^+$ -Pik registriert, ein der H_2O -Abspaltung entsprechendes Signal fehlt völlig (Fig., c). Während das Verhalten der Molekel unter EI- und CI-Bedingungen durch die Formeln **12**, **13** und **14** (Schema 1) hinreichend gedeutet werden kann, muss unter ESI-Bedingungen die solvatisierte Form von **12**, nämlich **12a**, für die Stabilität der Molekel verantwortlich sein. Beim Verdampfen der Verbindungen (notwendig für die Aufnahme der EI- und CI-Spektren) treten die polaren Reste (Keton, Amin) einer Molekel in Wechselwirkung; hingegen scheinen die funktionellen Gruppen der gleichen Molekeln hochverdünnt in polaren Lösungsmitteln (z. B. MeOH) solvatisiert zu sein, und neigen deshalb nicht zur H_2O -Elimination. Tritt nun beim Spray-Vorgang (ESI) eine Desolvatisierung ein, so muss aufgrund der Befunde gefolgert werden, dass eine nachträgliche Wechselwirkung zwischen Amin und Keton dieser sich bereits in der Gas-Phase befindlichen Molekel nicht mehr eintritt. Dieses Ergebnis zeigt sehr deutlich, dass die massenspektrometrische Fragmentierung unter EI- und CI-Bedingungen (teilweise) in starkem Ausmass thermisch bedingt ist. Analoge Massenspektren, wie die in der Figur abgebildeten, wurden von dem natürlichen Inandenin-12-on- und Inandenin-13-on-Gemisch erhalten [11].

Wie in bezug auf ihr massenspektrometrisches Verhalten nimmt die Verbindung **4** auch 'nass'-chemisch eine Sonderstellung ein. Es ist bekannt, dass Desoxo-Derivate des Typs **4** basen- oder säurekatalysiert mit den entsprechenden ringerweiterten Desoxo-Derivaten des Typs **1a** im Gleichgewicht stehen⁵⁾. Hingegen lassen sich **4** und **1a** nicht miteinander ins Gleichgewicht setzen. Dies wird erst dann möglich, wenn die primäre

⁵⁾ Zum Mechanismus der Reaktion vgl. [12].



Figur. Massenspektren von 1-(8-Amino-4-azaoctyl)-1-azacycloheptadecan-2,13-dion (**4**; *M* 395,630 (freie Base))
 a) EI-MS, b) CI-MS; Reaktand-Gas NH_3 , c) ESI-MS (in MeOH).

NH₂-Gruppe geschützt wird (z. B. als Phthalimid; Verbindung **5**). Auch im Falle der Verbindung **4** ist das unerwartete Reaktionsverhalten auf die Bildung des bicyclischen Amino-acetals **13** zurückzuführen [2]. Dementsprechend nehmen wir an, dass die pflanzenbiologische Funktion der Inandeninone mit der reversiblen Aminoacetal-Bildung in Zusammenhang steht.

Um die Annahme bezüglich der Wechselwirkung zwischen primärer NH₂- und (C=O)-Gruppe in den Polyamin-Derivaten **1**, **4** und **6** durch experimentelle Untersuchungen weiter zu stützen, erschien es notwendig, das Verhalten strukturell verwandter Verbindungen vom Typ **15** massenspektrometrisch zu untersuchen. Betrachtet wurden die Verbindungen **15b**, **15c** und **15d**, die durch Entschützen der *N*-Boc- bzw. *N*-Z-geschützten Vorläufer erhalten wurden (vgl. *Exper. Teil*). Verbindung **15b** konnte chromatographisch gereinigt werden, **15c** und **15d** hingegen mussten sofort nach dem Entschützen massenspektrometrisch untersucht werden, da sie sich erwartungsgemäss sehr rasch zersetzten. Die MS-Befunde bezüglich der H₂O-Abspaltung sind in der *Tabelle* zusammengefasst. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Spektrenangaben nur einen Trend wiedergeben, da die Substanzen **15c** und **15d** sich während der Messung zersetzten. In Übereinstimmung mit den vorangehenden Befunden bei den Verbindungen **1**, **4** und **6** zeigt sich tatsächlich eine bemerkenswerte H₂O-Abspaltung im EI-MS aller drei Verbindungen. In den CI-Massenspektren ist, wie im Falle von **4**, das $[M + 1]^+$ -Ion in deutlich höherer Intensität registriert worden. Die weitgehende Abwesenheit einer H₂O-Abspaltung bei dem teilgeschützten **19** (*Tab.*) unterstützt die Vermutung der intramolekularen

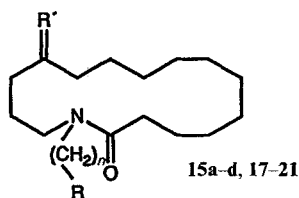


Tabelle. Massenspektrometrische Befunde zur H₂O-Abspaltung bei Modell-Verbindungen

Verbindung	<i>n</i>	R	<i>M</i> ⁺ (EI) bzw. [<i>M</i> + 1] ⁺ (CI) ^{a)}	[<i>M</i> – H ₂ O] ⁺ bzw. [<i>M</i> – H ₂ O + 1] ⁺	Basispik	Mode	
R' = O	15a	2	NH ₂	296 (100)	278 (1)		CI ^{b)}
	15b	3	NH ₂	310 (1)	292 (13)	57	EI
	16	3	NHAc	353 (10)	335 (0)	155	EI
	15c	4	NH ₂	324 (44)	306 (34)	323	EI ^{b)}
	15c	4	NH ₂	325 (100)	307 (11)		CI ^{b)}
	15d	6	NH ₂	352 (27)	334 (15)	98	EI ^{b)}
	15d	6	NH ₂	353 (100)	335 (5)	353	CI ^{c)}
R' = H, OH	17	3	NHBoc	412 (3)	394 (0)	44	EI
	18	2	CN	308 (40)	290 (39)	83	EI
	19	3	NHAc	354 (20)	336 (12)	100	EI
	20	3	NH ₂	312 (15)	294 (13)	37	EI
R' = H, OAc	21	2	CN	350 (27)	332 (0)	44	EI

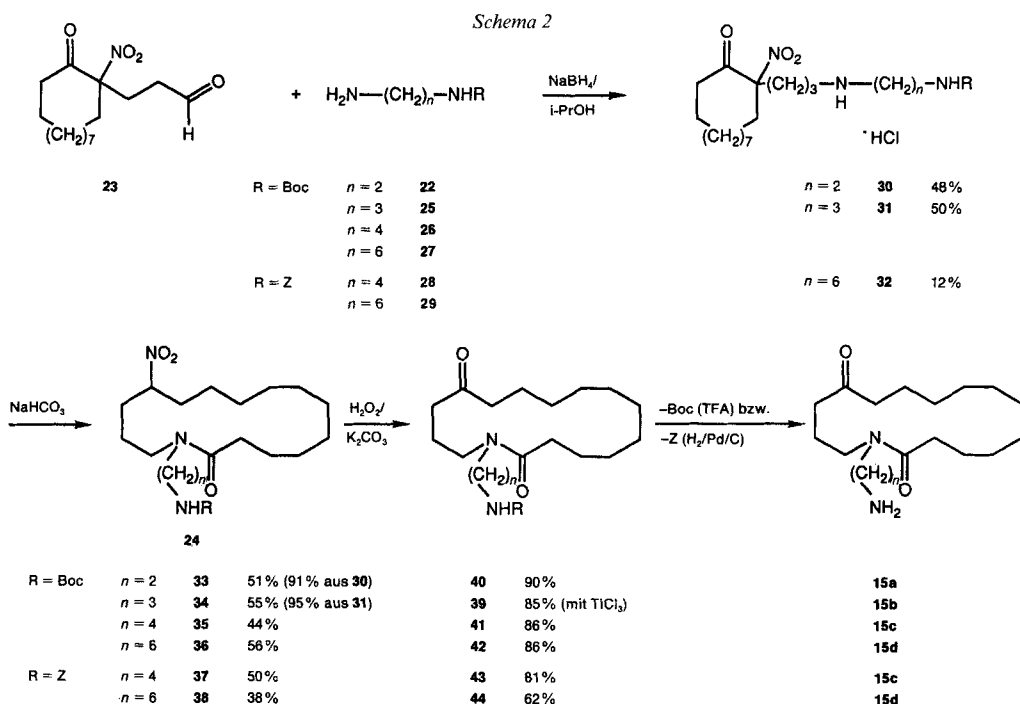
^{a)} Reaktand-Gas NH₃.

^{b)} Die Massenspektren der markierten Verbindungen verändern sich während der Messung sehr stark.

^{c)} Im Laufe der Messung nimmt die Intensität von *m/z* 335 deutlich zu.

Ketimin-Bildung. Anders als bei den Makrocyclen mit reduzierter Keto-Funktion wird bei den entsprechenden Modell-Verbindungen eine deutliche H_2O -Abspaltung beobachtet, die erneut durch Acetylierung verhindert wird.

Die Herstellung der Modell-Verbindungen durch Ringerweiterungsreaktionen [13] erfolgte gemäss *Schema 2*. Als bestes Ausgangsmaterial eigneten sich die monogeschützten Diamine vom Typ **22** und der Aldehyd 3-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)propanal (**23**). Diese konnten unter reduktiver Aminierung zu Verbindungen vom Typ **30** umgesetzt werden, welche dann unter Basenkatalyse über ein sechsgliedriges Zwischenprodukt in das Nitro-lactam **24** übergingen.



Die Synthese von **23** aus Cyclododecanon in drei Stufen ist bekannt und verläuft in hohen Ausbeuten [2] [14]. Für die Herstellung monogeschützter aliphatischer Diamine vom Typ **22** existieren verschiedene Vorschriften in der Literatur. *Tabor* und *Tabor* konnten monoacetyliertes Propan-1,3-diamin als Hydrochlorid in einem aufwendigen Verfahren erhalten [15]. Bescheidene Erfolge auf dem Weg zu mono-Boc-geschützten ($\text{Boc} = (t\text{-Bu})\text{OCO}$) Diaminen gelangen 1978 mit der einstufigen Synthese des Mono-Boc-Hexan-1,6-diamin-hydrochlorides in 60% Ausbeute, allerdings nur nach komplizierten Extraktions- und Verteilungsschritten bei der Aufarbeitung [16]. Dass die tropfenweise Zugabe eines verdünnten reaktiven Acylierungsmittels zu einem grossen Überschuss von Diamin auch bei tiefer Temperatur nicht ausreicht, um vorwiegend Mono-acyl-Derivate zu erhalten, wurde 1987 in eindrücklicher Weise von *Sayre* und Mitarbeitern gezeigt [17].

Einen allgemeineren Zugang zu den mono-Boc-geschützten Diaminen stellt die Umsetzung von wenig reaktivem Acylierungsmittel mit einem Überschuss von Diamin in Dioxan dar. Das bei der Reaktion sich formende NH_4HCO_3 erwies sich als dioxan-unlöslich, konnte aber durch mehrstündiges Kochen als CO_2 entfernt werden. Eine Hochvakuum-Destillation des so entstandenen Rückstandes lieferte im Vorlauf unverändertes Diamin, danach analysenreines, monogeschütztes Produkt (**22**, **25**, **26** bzw. **27**) in zwischen 40 und 80% schwankenden Ausbeuten. Während der Durchführung unserer Arbeiten wurde bereits ein analoges Verfahren veröffentlicht [18].

Mono-Z-geschützte ($\text{Z} = \text{PhCH}_2\text{OCO}$) Derivate von Butan-1,4-diamin (**28**) und Hexan-1,6-diamin (**29**) wurden unter genauer pH-Kontrolle durch Zugabe von ZCl zu einem Überschuss des Diamins nach [19] hergestellt.

Zur reduktiven Aminierung wurden häufig NaBH_3CN [9] [20], NaBH_4 [2], NR_4BH_4 [21], Diboran in Pyridin [22] und neuerdings $\text{Na}(\text{CH}_3\text{CO})_3\text{BH}$ [23] sowie H_2 und heterogene Katalysatoren in THF oder in Alkoholen [24] eingesetzt. Vorversuche mit H_2/PtO_2 zeigten in Übereinstimmung mit den bereits bekannten Ergebnissen [2], dass die Bildung bicyclischer Nebenprodukte durch intramolekulare Aldol-Reaktion verhindert werden kann.

Die reduktive Aminierung des Aldehyds **23** mit den Diamin-Komponenten **22**, **25–27** gelang in *i*-PrOH mit NaBH_4 . Der dabei gebildete Amin-Bor-Komplex wurde zur Zerstörung vorsichtig mit 0,01N wässriger HCl (bis pH 6) angesäuert. Danach wurde im Vakuum ein Grossteil von *i*-PrOH entfernt und die entstandenen Amine zwischen H_2O und AcOEt verteilt. Die getrocknete organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt, mit Et_2O versetzt und rasch mit $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$ titriert. Als stabile farblose feste Hydrochloride konnten allerdings nur die Amine **30**, **31** und **32** erhalten werden. Die anderen Amin-Hydrochloride wurden dagegen nur als Öle isoliert. Die reduktive Aminierung des Aldehyds **23** mit den Diamin-Komponenten **22**, **25–27** konnte auch ohne Isolierung der Zwischenprodukte direkt erfolgen, wobei die Nitrolactame **33–38** entstanden. Die Ausbeuten lagen zwischen 40 und 60%.

Durch Anwendung der *Olah*-Variante der *Nef*-Reaktion ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$) [25] (die bislang nur auf nicht funktionalisierte Alkyl-Nitroverbindungen angewendet wurde) auf die Nitroverbindungen **33** bis **38** gelang die Herstellung der Oxo-lactame **39–44** in 62 bis 90% Ausbeute.

Der letzte Schritt auf dem Weg zu den *N*-(Aminoalkyl)-oxo-lactamen besteht im Entschützen der Vorläufer **39–44**. Die Abspaltung der Z-Schutzgruppen aus **43** und **44** gelang unter Standardbedingungen. Sorgfältige mehrmalige Chromatographie der stark polaren Verbindungen ergab DC-reines Material, welches sich jedoch auch bei 0° rasch zersetzte. Nur Verbindung **15b** erwies sich rein als hinreichend stabil, um Massenspektren noch aufnehmen zu können. Die anderen Verbindungen **15a**, **15c** und **15d** konnten leider nur als Rohprodukte massenspektrometrisch charakterisiert werden.

Die Instabilität der Modell-Verbindungen **15** mit den Keto-, Amin- und Amid-Funktionen im selben Molekül ist verständlich, können doch inter- und intra-molekulare H_2O -Abspaltungen eintreten. Die in der Pflanze vorkommenden Alkaloide vom Typ der Inandeninone sind als freie Basen auch nicht sehr stabil und nur als Hydrochloride über längere Zeit haltbar. Ihr Vorkommen in der Pflanze müssen sie wohl dem Vorliegen als Ammonium-Salz verdanken.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Unser Dank gilt ferner folgenden Damen und Herren unseres Institutes: Dr. A. Lorenzi-Riatsch und N. Bild (CI-MS- und EI-MS-Spektren), Dr. A. Schäfer (ESI-MS-Spektren).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: IR-Spektren: *Perkin-Elmer 781*, Angaben in cm^{-1} , in CHCl_3 , *s* = stark, *br.* = breit; alle anderen Banden mit mittlerer Intensität. Schmp.: *Mettler FP5/FP52*. NMR-Spektren: *Varian XL 200* oder *Bruker AC 300* in CDCl_3 . Chemische Verschiebung δ in ppm rel. zu internem TMS ($\delta = 0$ ppm). $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, *J* in Hz. $^{13}\text{C-NMR}$: 40,5 MHz, Multiplizitäten aus DEPT-Experimenten. MS: *Finnigan MAT SSQ 700* oder *MAT 90*, Angaben in *m/z*. Elektronenstoss-Ionisations-Massenspektren (EI-MS) bei 70 eV mit Intensitäten > 10% rel. ab *m/z* 40. Chemische-Ionisations-Massenspektren (CI-MS) mit NH_3 . Elektrospray-Ionisations-Massenspektren (ESI) auf *TSQ 700*.

1. *N*-(3-Chloropropyl)carbaminsäure-(*tert*-butyl)ester (**45**). In 20 ml CH_2Cl_2 wurden 1,32 g 3-Chloropropylamin-hydrochlorid suspendiert, auf 0° gekühlt und mit einer Lsg. von 0,84 g (10,0 mmol) NaHCO_3 und 2,0 g NaCl in 15 ml H_2O versetzt. Nach kurzem Rühren wurden langsam 2,18 g (10,0 mmol) $(\text{Boc})_2\text{O}$ in 5 ml CH_2Cl_2 während 1 h zugetropft. Danach wurde das Eisbad entfernt, 2 h nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässr. Phase erschöpfend mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet, das Lsgm. abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 1,70 g (8,80 mmol, 88%) **45**. Farbloses Öl. Sdp. $55^\circ/2 \cdot 10^{-2}$ mbar. IR: 3460, 3290, 1712s, 1505s, 1395, 1370, 1250 (br.), 1170s. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 4,65 (*s*, NH); 3,59 (*t*, *J* = 6,4, CH_2NH); 3,28 (*t*, *J* = 6,4, CH_2); 1,96 (*quint.*, *J* = 6,4, CH_2Cl); 1,44 (*s*, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,92 (*s*, CO); 79,37 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 42,30, 37,89, 32,57 (3*t*, 3 C); 28,33 (*q*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). CI-MS: 387 (100, $[2 M + 1]^+$), 287 (13, $[2 M + 1 - \text{CO}_2 - \text{Isobuten}]^+$), 194 (16, $[M + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ (193, 676): C 49,61, H 8,33; gef.: C 50,00, H 8,43.

2. *N*-(3-Azidopropyl)carbaminsäure-(*tert*-butyl)ester (**46**). Eine Lsg. von 12,34 g (63,9 mmol) **45** in 10 ml CH_2Cl_2 wurde mit einer Lsg. aus 0,71 g (4,3 mmol) KI, 2,16 (5,3 mmol) *Aliquat 336* (*Fluka*) und 8,31 g (128,0 mmol) NaN_3 versetzt, 8 h auf 110° erhitzt, anschliessend mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase mit H_2O gewaschen und getrocknet. Kugelrohr-Destillation des Rückstandes lieferte 10,4 g (51,9 mmol, 81%) **46**. Farbloses Öl. Sdp. $110^\circ/2 \cdot 10^{-2}$ mbar. IR: 2990, 2942, 2110s (N_3), 1705s, 1510s, 1398, 1372, 1255, 1170s. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 4,70 (*s*, NH); 3,36 (*t*, *J* = 6,6, CH_2); 3,21 (*q*, *J* = 6,6, CH_2); 1,77 (*quint.*, *J* = 6,6, CH_2); 1,45 (*s*, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,89 (*s*, CO); 79,37 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 49,09, 38,03, 29,26 (3*t*, 3 C); 28,34 (*q*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). CI-MS: 401 (5, $[2 M + 1]^+$), 301 (5, $[2 M + 1 - \text{CO}_2 - \text{Isobuten}]^+$), 201 (100, $[M + 1]^+$), 101 (29, $[M + 1 - \text{CO}_2 - \text{Isobuten}]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (200,244): C 47,99, H 8,05, N 27,98; gef.: C 47,85, H 7,99, N 27,78.

3. *N*-(3-Aminopropyl)carbaminsäure-(*tert*-butyl)ester (**25**). Eine Lsg. von 3,5 g (17,5 mmol) **46** in 50 ml EtOH (96%) wurde mit 0,188 g Pd/C (5%) versetzt und 8 h bei 1,5 bar H_2 in der *Parr*-Apparatur hydriert. Die Lsg. wurde über *Celite* abfiltriert, das Lsgm. i. V. abdestilliert und der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert: 2,62 g (15,0 mmol) 86%) **25**. Farbloses, hygroskopisches Öl. Sdp. $67^\circ/2 \cdot 10^{-2}$ mbar. IR: 3460, 2960, 2940, 1710s, 1510s, 1398, 1372, 1250 (br.), 1170s. $^1\text{H-NMR}$: 5,10 (*s*, NH, mit D_2O austauschbar); 3,21 (*q*, *J* = 6,4, CH_2); 2,76 (*t*, *J* = 6,7, CH_2); 1,61 (*quint.*, *J* = 6,4, 2 CH_2); 1,44 (*s*, *t*-Bu). $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 7,85 (*s*, NH, mit D_2O austauschbar); 3,92 (*q*, *J* = 3,0, CH_2); 3,47 (*t*, *J* = 3,0, CH_2); 3,10 (*s*, NH_2); 2,42–2,34 (*m*, 11 H, CH_2 , mit *s* (*t*-Bu)). $^{13}\text{C-NMR}$: 156,04 (*s*, CO); 78,86 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 39,58, 38,32, 33,32 (3*t*, 3 C); 28,32 (*q*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (**25**·HCl in CD_3OD): 159,23 (*s*, CO); 80,72 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 38,68, 38,24, 29,54 (3*t*, 3 C); 29,03 (*q*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). CI-MS von **25**: 175 (52, $[M + 1]^+$), 119 (100, $[M + 1 - 56]^+$). CI-MS von **25**·HCl: 176 (100), 119 (93). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (174,245): C 55,15, H 10,41, N 16,08; gef.: C 55,28, H 10,35, N 15,79.

4. *N*-(3-Cyanopropyl)carbaminsäure-(*tert*-butyl)ester (**47**). Innerhalb von 10 min wurden 5,62 g (29,0 mmol) **45** in 5 ml DMSO zu einer auf 80° erwärmten Lsg. von 1,71 g (35,0 mmol) abs. NaCN in 10 ml DMSO getropft, danach die Temp. während 20 min auf 140° gesteigert und langsam wieder auf RT. abgekühlt, wobei NaCl ausfiel und die Lsg. sich orange färbte. Nach Zugabe von 40 ml H_2O wurde mit Et_2O extrahiert und die vereinigten org. Phasen mehrmals mit wässr. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren wurde im Kugelrohr destilliert: 4,13 g (22,0 mmol, 77%) **47**. Farbloses Öl, das sich nach einigen d bei 4° verfestigte: farblose Kristalle, Sdp. $100^\circ/2 \cdot 10^{-2}$ mbar. Schmp. $39,7\text{--}40,7^\circ$ (Hexan). IR (KBr): 2960, 2225 (CN), 1700s, 1525s, 1392, 1368, 1270, 1250, 1170s. $^1\text{H-NMR}$: 4,70 (*s*, NH); 3,25 (*q*, *J* = 6,5, CH_2); 2,40 (*t*, *J* = 7,2, CH_2); 1,87 (*quint.*-art. *m*, *J* = 6,8, CH_2); 1,45 (*s*, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 155,91 (*s*, CO); 119,22 (*s*, CN); 79,63 (*s*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 39,26 (*t*); 28,29 (*q*, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$);

26,04, 14,55 (2t, 2 C). CI-MS: 369 (27, [2 M + 1]⁺), 269 (43, [2, M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺), 185 (100, [M + 1]⁺), 85 (8, [M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺). Anal. ber. für C₉H₁₆N₂O₂ (184,240): C 58,67, H 8,75, N 15,20; gef.: C 58,39, H 8,76, N 15,18.

5. N-(4-Aminobutyl)carbaminsäure-(tert-butyl)ester (26). In einer Parr-Apparatur wurden 0,50 g (2,71 mmol) 47, 0,25 g Raney-Ni (feucht gewogen) und 0,30 g NaOH (in 1 ml H₂O) in 20 ml EtOH (94%) bei 3 bar H₂ 18 h geschüttelt. Nach der Filtration über Celite wurde mit EtOH nachgewaschen und die Lsg. i. RV. auf 20 ml konzentriert. Danach wurden 40 ml H₂O zugefügt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit wässr. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abdestillieren des Lsgm. fiel das Produkt in hoher Reinheit (GC 100%) an: 0,45 g (2,39 mmol, 88%) 26. Hygroskopisches, farbloses Öl. IR: 3450, 2940 (br.), 1710s (CO), 1510s, 1392, 1368, 1245 (br.), 1170s. ¹H-NMR (2 H, ausgetauscht): 4,75 (s, NH); 3,17–3,08 (m, 2 H); 2,74–2,68 (m, 2 H); 1,51–1,48 (m, 4 H); 1,44 (s, t-Bu). ¹³C-NMR: 155,94 (s, CO); 78,90 (s, (CH₃)₃C); 40,37, 30,83, 29,04 (3t, 3 C); 28,34 (q, (CH₃)₃C); 27,42 (t, 1 C). CI-MS von 26: 377 (7, [2 M + 1]⁺), 189 (100, [M + 1]⁺), 89 (15, [M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺). CI-MS von 26 · HCl: 176 (100). EI-MS: 188 (3, M⁺), 132 (29), 115 (20), 114 (11), 103 (21), 98 (15), 74 (31), 71 (10), 70 (64), 59 (25), 57 (100), 56 (11), 55 (14), 45 (80), 44 (18), 34 (38), 42 (11), 41 (49). Anal. ber. für C₉H₂₀N₂O₂ (188,273): C 57,42, H 10,71, N 14,88; gef.: C 57,38, H 10,65, N 15,15.

6. N-{6-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)-3-azahexyl}carbaminsäure-(tert-butyl)ester-hydrochlorid (30 · HCl). Analog Versuch 7 wurden 2,83 g (10,0 mmol) 3-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)propanal (23) [2] [14], 1,60 g (10,0 mmol) N-(2-Aminoethyl)carbaminsäure-(tert-butyl)ester (22) [18] und 0,677 g (10,0 mmol) NaBH₃CN in 80 ml THF umgesetzt und aufgearbeitet: 2,23 g (4,80 mmol, 48%) 30 · HCl. Farblose Kristalle. Schmp. 161,7–164,7° (MeOH/Et₂O). IR (KBr): 2930s, 2880, 1740, 1692s, 1545s, 1460, 1445, 1365, 1285, 1250, 1175 (br.). ¹H-NMR (CD₃OD, 2 H ausgetauscht): 3,55–2,80 (m, 6 H); 2,40–1,85 (m, 6 H); 1,70–0,9 (m, 27 H, darin 1,35 (s, t-Bu)). ¹³C-NMR (CD₃OD): 202,70, 158,74, 101,89 (3s, 3 C); 81,03 (s, (CH₃)₃C); 37,96 (t, 2 C); 33,55, 30,99, 30,94, 30,37, (4t, 4 C); 28,69 (q, (CH₃)₃C); 27,49, 27,38, 24,46, 23,62, 23,21, 23,04, 22,36, 21,28, 20,33 (9t, 9 C). CI-MS: 428 (100, [M + 1]⁺).

7. N-{7-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)-4-azaheptyl}carbaminsäure-(tert-butyl)ester-hydrochlorid (31 · HCl). Es wurden 2,83 g (10,0 mmol) 23 zusammen mit 0,677 g (10,0 mmol) NaBH₃CN in 80 ml THF und 4 ml MeOH vorgelegt, 5 min gerührt und dann über einen Zeitraum von 30 min 1,74 g (10,0 mmol) 45, gelöst in 15 ml THF, zugetropft. Nach 2 h wurde mit wenigen ml ges. MeOH/HCl auf pH 1 angesäuert, wenige min nachgerührt und 80 ml wässr. NaHCO₃-Lsg. zugesetzt. Extraktion mit Et₂O, Trocknen der org. Phase, die noch grössere Mengen an THF enthielt, und Abdestillieren des Lsgm. i. V. lieferte ein Öl, welches mit 100 ml Et₂O versetzt und mit ges. Et₂O/HCl titriert wurde. Der Niederschlag wurde sofort abfiltriert und mit Et₂O bis zur Neutralität gewaschen: 2,39 g (5,0 mmol, 50%) 31 · HCl. Farblose Kristalle, DC-rein, die vor der Umsetzung nicht weiter charakterisiert wurden.

8. 1-{2-{f(tert-Butyloxy)carbonyl}amino}ethyl}-13-nitro-1-azacyclohexadecan-2-on (33). In 50 ml MeOH wurden 0,60 g (1,29 mmol) 30 · HCl gelöst, mit einigen Tropfen wässr. NaHCO₃-Lsg. auf pH 8 eingestellt, nach 3 h der pH erneut überprüft und 2 d weitergerührt. Nach Abdestillieren des MeOH wurde in AcOEt aufgenommen, mit 5% Citronensäure und wässr. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet und das Lsgm. i. V. abdestilliert: 0,503 g (1,180 mmol, 91%) 33. Farbloses Öl, das sich nach einigen d bei 4° verfestigte: farblose Kristalle. Schmp. 90,2–93,1° (AcOEt/Hexan). IR: 3928s, 1720s, 1650s, 1545 (br.), 1362, 1175 (br.). ¹H-NMR: 5,05 (s, NHCO); 4,72–4,49 (m, CHNO₂); 3,88–3,70 (m, 0,5 H); 3,53–3,17 (m, 5,5 H, CH₂N); 2,51–2,29 (m, CH₂CO); 2,06–1,24 (m, 31 H, darin 1,44, s, t-Bu). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 173,97, 173,87, 156,11, 155,82 (4s, 2 C); 87,13 (d, CHNO₂); 86,21 (d, CHNO₂); 28,30 (q, (CH₃)₃C). CI-MS: 428 (33, [M + 1]⁺), 328 (100, [M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺). Anal. ber. für C₂₂H₄₁N₃O₅ (427,586): C 61,80, H 9,67, N 9,83; gef.: C 61,77, H 9,66, N 9,91.

9. 1-{3-{f(tert-Butyloxy)carbonyl}amino}propyl}-13-nitro-1-azacyclohexadecan-2-on (34). In 50 ml MeOH wurden 0,48 g (1,0 mmol) 31 · HCl gelöst und mit 1 ml wässr. NaHCO₃-Lsg. versetzt. Bei pH 8 wurde 72 h gerührt, die Lsg. auf 20 ml eingengt, mit 30 ml H₂O versetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über Kieselgel filtriert und das Lsgm. abdestilliert: 0,419 g (1,095 mmol, 95%) 34. Farbloses Öl, das sich nach einigen d bei 4° verfestigte: farblose Kristalle. Schmp. 91,5–92,9° (AcOEt/Hexan). IR (KBr): 3380, 2940 (br.), 2862, 1685s, 1622s, 1540s (NO₂), 1520, 1454, 1448, 1368, 1268, 1252, 1172. ¹H-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch): 5,30 (s, NH); 4,68–4,45 (m, CHNO₂); 3,90–3,77 (m, 0,5 H, CH₂N); 3,43–3,00 (m, 5,5 H, CH₂N); 2,45–2,23 (m, CH₂CO); 2,2–1,1 (m, 33 H, darin s, 1,42, t-Bu). ¹³C-NMR (CD₃OD, Konformerengemisch, charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 173,53 (s, CO); 173,24 (s, CO); 156,04 (s, COO(t-Bu)); 155,94 (s, COO(t-Bu)); 88,17 (d, CHNO₂); 86,22 (d, CHNO₂); 79,85 (s, (CH₃)₃C); 78,82 (s, (CH₃)₃C); 228,37 (q, (CH₃)₃C). CI-MS: 442 (51, [M + 1]⁺), 342 (20, [M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺). Anal. ber. für C₂₃H₄₃N₃O₅ (441,613): C 62,56, H 9,81, N 9,51; gef.: C 62,49, H 9,88, N 9,28.

10. 1-{4-[(*tert*-Butyloxy)carbonyl]amino}butyl}-13-nitro-1-azacyclohexadecan-2-on (**35**). In 80 ml i-PrOH wurden 2,83 g (10,0 mmol) **23** vorgelegt, mit 1,89 g (10,0 mmol) **26** versetzt und auf 0° gekühlt. Nach 2 min wurden 0,2 g (5,0 mmol) NaBH₄ in kleinen Portionen zugegeben, 10 min nachgerührt, mit ges. HCl/MeOH auf pH 5 gebracht, nach 1 min mit 100 ml wässr. NaHCO₃-Lsg. und 300 ml H₂O versetzt, mit Et₂O extrahiert und die vereinigten, schwach basischen Et₂O-Phasen 2 d bei RT. gerührt. Chromatographie (AcOEt/Hexan 95–90:1) an Kieselgel: 2,0 g (4,39 mmol, 44%) **35**. Farbloses Öl. IR: 3455, 3000, 2935s, 2860, 1710s, 1630s, 1548s, 1508, 1456 (br.), 1368, 1250 (br.), 1168s. ¹H-NMR (1 H ausgetauscht): 4,55–4,25 (m, CHNO₂); 3,67–3,62 (m, 0,5 H); 3,17–2,94 (m, 5,5 H, CH₂N); 2,24–2,05 (m, CH₂CO); 1,85–1,13 (m, 35 H, darin s, *t*-Bu). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 173,06, 172,50, 155,81 (3s, 3 C); 86,96 (d, CHNO₂); 86,12 (d, CHNO₂); 78,60 (s, (CH₃)₃C); 28,15 (q, (CH₃)₃C). CI-MS: 456 (100, [*M* + 1]⁺), 356 (94, [*M* + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺). Anal. ber. für C₂₄H₄₅N₃O₅ (455,640): C 63,27, H 9,96, N 9,22; gef.: C 63,10, H 10,02, N 9,00.

11. 1-{6-[(*tert*-Butyloxy)carbonyl]amino}hexyl}-13-nitro-1-azacyclohexadecan-2-on (**36**). Analog Versuch 10 wurden 2,83 g (10,0 mmol) **23** und 2,16 g (10,0 mmol) N-(6-Aminohexyl)carbaminsäure-(*tert*-butyl)ester [18] mit 0,16 g (4,0 mmol) NaBH₄ behandelt: 2,70 g (5,57 mmol, 56%) **36**. Farbloses Öl, das sich nach einigen d bei 4° verfestigte: farblose Kristalle. Schmp. 96,1–97,3° (AcOEt/Hexan). IR: 3455, 3000, 2935s, 2860, 1710s, 1630s, 1549s, 1505, 1456 (br.), 1367, 1245 (br.), 1168s. ¹H-NMR: 4,66–4,50 (m, CHNO₂); 3,88–3,83 (m, 0,5 H); 3,35–3,09 (m, 5,5 H, CH₂N); 2,44–2,26 (m, CH₂CO); 2,05–1,32 (m, 40 H, darin 1,45 (s, *t*-Bu) und NH, 1 H, mit D₂O ausgetauscht). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 173,07, 172,49, 155,79 (3s, 3 C); 86,99 (d, CHNO₂); 80,60 (d, CHNO₂); 78,69 (s, (CH₃)₃C); 28,17 (q, (CH₃)₃C). CI-MS: 868 (86, [2 *M* + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺), 485 (100, [*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₆H₄₉N₃O₅ (483,699): C 64,56, H 10,21, H 8,69; gef.: C 64,50, H 9,95, N 8,75.

12. 1-{4-[(*Benz*yloxy)carbonyl]amino}butyl}-13-nitro-1-azacyclohexadecan-2-on (**37**). Analog Versuch 10 wurden 2,83 g (10,0 mmol) **23** und 2,50 g (11,26 mmol) N-(4-Aminobutyl)carbaminsäure-benzylester (**28**) [19] mit 0,16 g (4,0 mmol) NaBH₄ behandelt. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) an Kieselgel lieferte 2,43 g (4,97 mmol, 50%) **37**. Farbloses Öl. IR: 3605, 3450, 3000, 2936s, 2860, 1720s, 1630s, 1548s, 1513, 1465, 1454, 1240 (br.), 700s. ¹H-NMR: 7,67–7,27 (m, 5 arom. H); 5,11 (s, PhCH₂O); 4,95 (s, NHCO); 4,80–4,50 (m, CHNO₂); 3,84–3,72 (m, 0,5 H); 3,34–3,20 (m, 5,5 H, CH₂N); 2,36–2,18 (m, CH₂O); 2,06–1,25 (m, 26 H). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 173,24, 172,60, 156,39, 136,00 (4s, 4 C); 128,44 (d, 2 C); 128,08 (d); 127,98 (d, 2 C); 87,18 (d, CHNO₂); 86,29 (d, CHNO₂); 66,64 (t, PhCH₂O); 66,44 (t, PhCH₂O). CI-MS: 490 (56, [*M* + 1]⁺), 382 (100, [*M* + 1 – BnOH]⁺).

13. 1-{6-[(*Benz*yloxy)carbonyl]amino}hexyl}-13-nitro-1-azacyclohexadecan-2-on (**38**). Analog Versuch 10 wurden 2,83 g (10,0 mmol) **23** und 2,60 g (11,0 mmol) N-(6-Aminohexyl)carbaminsäure-benzylester (**46**) [19] mit 0,16 g (4,0 mmol) NaBH₄ behandelt. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) an Kieselgel lieferte 1,97 g (3,81 mmol, 38%) **38**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3000, 2933s, 2860, 1718s, 1630s, 1549s, 1513, 1460, 1375 (br.), 1242 (br.), 699. ¹H-NMR: 7,38–7,32 (m, 5 arom. H); 5,11 (s, PhCH₂O); 4,95 (NH); 4,85–4,40 (m, CHNO₂); 3,92–3,78 (m, 0,5 H); 3,32–3,14 (m, 5,5 H, CH₂N); 2,40–2,18 (m, CH₂CO); 2,05–1,74 (m, 30 H, CH₂). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 173,09, 172,55, 156,26, 136,52 (4s, 4 C); 128,23 (d, 2 C); 127,79 (d, 1 C); 127,76 (d, 2 C); 87,04 (d, CHNO₂); 86,18 (d, CHNO₂); 66,29 (t, PhCH₂O). CI-MS: 518 (64, [*M* + 1]⁺), 410 (9, [*M* + 1 – BnOH]⁺).

14. 1-{2-[(*tert*-Butyloxy)carbonyl]amino}ethyl}-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**40**). Es wurden 4,28 g (10,0 mmol) **33** in 50 ml MeOH gelöst, auf 0° gekühlt, mit 20 ml 30% wässr. H₂O₂ versetzt, 8 g K₂CO₃, gelöst in 25 ml H₂O, zugetropft und nach 8 h mit CH₂Cl₂ extrahiert. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 19:1) an Kieselgel: 3,57 g (9,0 mmol, 90%) **40**. Farbloses Öl. IR: 3450 (br.), 3000, 2930s, 2848, 1705s, 1625 (br.), 1503 (br.), 1245 (br.), 1165 (br.). ¹H-NMR: 4,75–4,50 (m, NH); 3,47–3,15 (m, 3 CH₂NHCO); 2,46–2,29 (m, 3 CH₂CO); 1,88–1,30 (m, 27 H, darin 1,45 (s, *t*-Bu)). CI-MS: 397 (100, [*M* + 1]⁺), 297 (17, [*M* + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺).

15. 1-{3-[(*tert*-Butyloxy)carbonyl]amino}propyl}-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**39**). Unter N₂ wurden 0,70 g (1,58 mmol) **34** in 10 ml MeOH gelöst, bei 0° mit 6 ml 0,5M (3,0 mmol) NaOCH₃/MeOH versetzt, die Lsg. 5 min gerührt, 1,0 g TiCl₃ (6,5 mmol), und rasch folgend 6,0 g NaOAc · 3 H₂O (gelöst in wenig H₂O) zugesetzt und für weitere 90 min gerührt. Schliesslich wurden 100 ml H₂O zugegeben, die Lsg. mit CCl₄ vorsichtig extrahiert, die org. Phase getrocknet und an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 49:1): 0,55 g (1,35 mmol, 85%) **39**. Farbloses Öl. IR: 3450 (br.), 3005, 2940s, 2860, 2710s, 1625s, 1512, 1505, 1392 (*t*-Bu), 1370 (*t*-Bu), 1265 (br.), 1250 (br.), 1170 (br.). ¹H-NMR: 5,43 (m, NH); 3,50–3,00 (m, 3 CH₂N); 2,45–2,27 (m, 3 CH₂CO); 1,90–1,17 (m, 29 H, darin 1,42 (s, *t*-Bu)). CI-MS: 411 (100, [*M* + 1]⁺), 311 (12, [*M* + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺). EI-MS: 410 (3, *M*⁺), 382 (17), 354 (19), 353 (43), 337 (50), 326 (16), 310 (18), 280 (19), 267 (17), 266 (36), 254 (36), 253 (15), 239 (10), 238 (26), 237 (13), 236 (38), 213 (12), 157 (14), 127 (12), 126 (15), 113 (20), 112 (11), 98 (18), 97 (18), 95 (10), 87 (16), 85 (11),

84 (12), 83 (15), 81 (13), 74 (18), 71 (16), 70 (20), 69 (37), 67 (18), 63 (64), 59 (35), 58 (11), 57 (100), 56 (26), 55 (46), 45 (31), 44 (25), 43 (56), 42 (27), 41 (87).

16. 1-{4-[[*tert*-Butyloxy]carbonyl]amino}butyl}-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**41**). Analog Versuch 14 wurden 0,130 g (0,285 mmol) **35** in 5 ml MeOH mit 2 ml wässr. H₂O₂ und 0,80 g K₂CO₃ umgesetzt und aufgearbeitet: 0,104 g (0,245 mmol, 86%) **41**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3000, 2930s, 2859, 1709s, 1624s, 1505, 1369, 1248 (br.), 1168s. ¹H-NMR: 5,15–4,85 (m, NH); 3,46–3,26 (m, 3 CH₂N); 2,50–2,33 (m, 3 CH₂CO); 1,87–1,26 (m, 31 H, darin 1,43 (s, *t*-Bu)). CI-MS: 425 (100, [M + 1]⁺), 369 (24, [M + 1 – 56]⁺), 325 (15, [M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺).

17. 1-{6-[[*tert*-Butyloxy]carbonyl]amino}hexyl}-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**42**). Analog Versuch 14 wurden 0,83 g (1,72 mmol) **36** mit 4 ml wässr. H₂O₂ und 1,6 g K₂CO₃ umgesetzt und aufgearbeitet: 0,665 g (1,47 mmol, 86%) **42**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3000, 2930s, 2860, 1708s, 1625s, 1505, 1368, 1245 (br.), 1168s. ¹H-NMR: 4,53 (s, NH); 3,48–3,11 (m, 3 CH₂N); 2,47–2,26 (m, 3 CH₂CO); 1,86–1,31 (m, 35 H, darin 1,46 (s, *t*-Bu)). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 211,40, 210,36, 173,16, 155,82 (4s, 3 C); 78,67 (s, (CH₃)₃C); 28,22 (q, (CH₃)₃C). CI-MS: 453 (100, [M + 1]⁺), 397 (42, [M + 1 – 56]⁺), 353 (24, [M + 1 – CO₂ – Isobuten]⁺).

18. 1-{4-[[*Benz*yloxy]carbonyl]amino}butyl}-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**43**). Analog Versuch 14 wurden 1,51 g (0,285 mmol) **37** in 5 ml MeOH mit 8 ml wässr. H₂O₂ und 4,0 g K₂CO₃ in 20 ml H₂O umgesetzt und aufgearbeitet: 1,145 g (2,5 mmol, 81%) **43**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3000, 2930s, 2859, 1710s, 1625s, 1512, 1455 (br.), 1240 (br.), 699. ¹H-NMR: 7,46–7,27 (m, 5 arom. H); 5,11 (s, PhCH₂O); 5,10–4,80 (m, NH); 3,45–3,23 (m, 3 CH₂N); 2,47–2,29 (m, 3 CH₂O); 1,83–1,31 (m, 22 H). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 211,50, 210,41, 173,45, 173,27, 156,37, 156,00, 136,63, 136,30 (8s, 4 C); 128,28 (d, 2 C); 127,87 (d, 1 C); 127,80 (d, 2 C); 66,49, 66,30 (2t, PhCH₂O). CI-MS: 459 (62, [M + 1]⁺), 351 (100, [M + 1 – BnOH]⁺).

19. 1-{6-[[*Benz*yloxy]carbonyl]amino}hexyl}-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**44**). Analog Versuch 14 wurden 0,558 g (1,136 mmol) **38** in 5 ml MeOH mit 4 ml wässr. H₂O₂ und 1,6 g K₂CO₃ umgesetzt und aufgearbeitet: 0,343 g (0,706 mmol, 62%) **44**. Farbloses Öl. IR: 3450, 3000, 2937s, 2860, 1710s, 1625s, 1512, 1455 (br.), 1240 (br.), 698. ¹H-NMR: 7,46–7,27 (m, 5 arom. H); 5,11 (s, 2 NH); 4,90–4,70 (m, NH); 3,47–3,17 (m, 3 CH₂N); 2,46–2,28 (m, 3 CH₂O); 2,18–1,31 (m, 26 H). ¹³C-NMR (charakt. Signale, teilweise verdoppelt): 211,50, 210,52, 173,31, 156,34, 136,60, 136,00 (6s, 4 C); 128,37 (d, 2 C); 127,96 (d, 1 C); 127,88 (d, 2 C); 66,48, 66,40 (2t, PhCH₂O). CI-MS: 487 (24, [M + 1]⁺), 379 (100, [M + 1 – BnOH]⁺).

20. 1-(3-Aminopropyl)-1-azacyclohexadecan-2,13-dion (**15b**). Es wurden 0,060 g (0,125 mmol) **39** in 5 ml CH₂Cl₂ mit 2 ml TFA 90 min bei RT. unter N₂ gerührt, danach mit wässr. NaHCO₃-Lsg. versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 10:1, Spuren NH₃) an Kieselgel: 0,036 g (0,116 mmol, 93%) **15b**. IR: 3005, 2920s, 2860, 1712s, 1680s, 1625 (br.), 1460 (br.), 1430 (br.), 1362, 1185s, 1140s. ¹H-NMR: 7,16–6,10 (s, NH₂); 3,44 (t, *J* = 6,2, CH₂N); 3,21 (t, *J* = 8,0, CH₂N); 2,87 (t, *J* = 6,2, CH₂NH₂); 2,50–2,25 (m, 2 CH₂CO, NHCOCH₂); 2,10–1,10 (m, 20 H). EI-MS: 310 (1, M⁺), 292 (13, [M – H₂O]⁺), 139 (11), 112 (13), 111 (11), 110 (26), 109 (12), 108 (12), 98 (16), 97 (91), 96 (17), 84 (17), 83 (16), 71 (18), 70 (20), 69 (83), 59 (11), 58 (15), 57 (20), 56 (19), 55 (35), 51 (42), 50 (15), 45 (19), 44 (76), 43 (19), 42 (51).

Bezüglich der Herstellung von **15a**, **15c** und **15d** vgl. Fussnote 1.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Guggisberg, M. Hesse, in 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, London, 1983, Vol. 22, S. 85 ff.
- [2] St. Bienz, Dissertation, Universität Zürich, 1987; St. Bienz, A. Guggisberg, R. Wälichli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1708.
- [3] H. J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1355.
- [4] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. John, I. Kompiš, F. Schneider, H. J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 81.
- [5] R. Charubala, A. Guggisberg, M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.
- [6] a) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, 'Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds', Holden Day Inc., San Francisco, 1964, S. 17 ff; b) J. H. Beynon, R. A. Saunders, A. E. Williams, 'The Mass Spectra of Organic Molecules', Elsevier Publishing Comp., Amsterdam, 1968, S. 194 ff; c) J. H. Bowie, in 'The Chemistry of the Carbonyl Group', Ed. J. Zabicky, Interscience Publishers, London, 1970, Vol. 2, Part 2, S. 289 ff; d) D. H. Williams, H. Budzikiewicz, Z. Pelah, C. Djerassi, *Monatsh. Chem.* **1964**, *95*, 167.
- [7] A. M. Duffield, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5536; J. Mitera, V. Kubelka, *Org. Mass. Spectrom.* **1971**, *5*, 651.

- [8] G. I. Glover, R. B. Smith, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2003; M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokow, Z. E. Agadzhanyan, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3537.
- [9] B. F. Tawil, A. Guggisberg, M. Hesse, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3775.
- [10] H. J. Svec, G. A. Junk, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2278.
- [11] M. Doll, A. Guggisberg, M. Hesse, unveröffentlichte Versuche.
- [12] M. Hesse, 'Ring Enlargement Reactions in Organic Chemistry', VCH, Weinheim, 1991.
- [13] H. Stach, M. Hesse, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1573.
- [14] R. Wälchli, S. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 484.
- [15] H. Tabor, C. W. Tabor, *Meth. Enzymol.* **1983**, *94*, 420.
- [16] G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2285.
- [17] A. R. Jacobson, A. N. Makris, L. M. Sayre, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2592.
- [18] A. P. Krapcho, C. S. Kuell, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2559.
- [19] G. J. Atwell, W. A. Denny, *Synthesis* **1984**, 1032.
- [20] R. O. Hutchins, N. R. Natale, *Org. Prep. Proc. Int.* **1979**, *11*, 201; C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135; R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.
- [21] R. O. Hutchins, M. Markowitz, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3571.
- [22] A. Pelter, R. M. Rosser, S. Mills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 717.
- [23] A. F. Abdel-Magid, C. A. Maryanoff, K. G. Carson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5595.
- [24] D. F. Heiman, Eur. Pat. Appl. 1986 (CA: **1987**, 106, 113536e).
- [25] G. A. Olah, M. Arvanaghi, Y. D. Vankar, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1980**, 662.