Synthese von vielgliedrigen *N*-Tosylazacycloalkanen durch Alkylierung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid mit Dihalogenoalkanen unter Zweiphasen-Katalyse

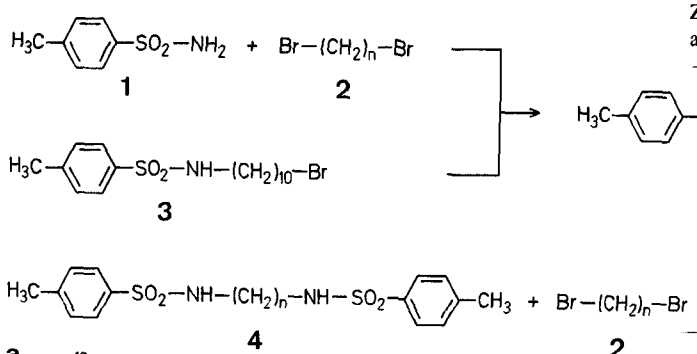
Gerand ISELE, Julian Aranda MARTINEZ

Pharmazeutisches Institut der Universität, Hermann-Herder-Straße 9, D-7800 Freiburg

Gottfried SCHILL

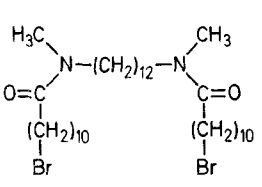
Chemisches Laboratorium der Universität, Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

Vielgliedrige *N*-Tosylazacycloalkane sind bisher durch Reaktion von *p*-Toluolsulfonsäure-amid oder dessen *N*-substituierten Derivaten mit Dihalogenoalkanen in Benzylalkohol/Natriumbutanolat[1], Ethanol/Kalilauge[2], Isoamylalkohol/Kaliumcarbonat[3], Butanol/Natrium-butanolat[4], Dimethylformamid/Natrium-methanolat[5] und Dimethylformamid/Kaliumcarbonat[6] synthetisiert worden. Wir haben jetzt gefunden, daß sich die Tosylazacycloalkane **5** und **8** sowie die dimeren Verbindungen **6** in vereinfachter Weise unter Verdünnungsbedingungen durch Alkylierung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid (**1**) oder dessen Derivaten **4** mit den 1,ω-Dibromoalkanen **2** und **7** in Benzol/Natronlauge unter Phasentransfer-Katalyse synthetisieren lassen. Auch das Tosylamid-Derivat **3** wurde auf diese Weise cyclisiert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefaßt.

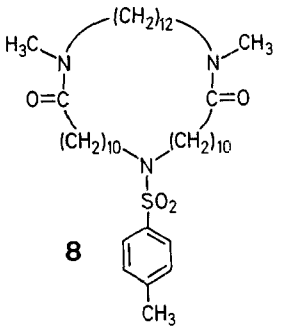


a n = 10
b n = 11
c n = 12
d n = 20

Die Alkylierung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid unter Phasentransfer-Bedingungen wurde unseres Wissens bisher nicht beschrieben. Als Phasentransfer-Katalysator haben wir Tetrabutylammonium-iodid verwendet. Die Reaktionen wurden nach dem Zutropf-Verfahren (Methode A) oder in 10^{-3} molarer Lösung (Methode B) durchgeführt. Für die Cyclisierungen mit Tosylamid **1** haben wir ~16%ige Natronlauge verwendet. Die Umsetzungen mit den in organischen Lösungsmitteln besser löslichen Tosylamid-Derivaten **4** sowie von Tosylamid **1** mit 1-Bromododecan in konzentrierterer Lösung (Versuch 11) ließen sich auch mit 2.5–5%iger Natronlauge durchführen. Bemerkenswert ist, daß unter den angewendeten Reaktionsbedingungen tertiäre Säureamid-Gruppen im Molekül (vgl. **7**) nicht stören.



7



8

Cyclisierungsreaktionen; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Methode A, nach dem Zutropfverfahren (Versuche 6, 7, 9): Zu einer unter Rückfluß kochenden Mischung von Benzol (200 ml), Natronlauge (2.5%, 100 ml) und Tetrabutylammonium-iodid (1.8 g, 5 mmol) läßt man innerhalb von 12 h das Bis[tosylamino]-alkan (10 mmol) und das Dibromoalkan (10 mmol) in Benzol (500 ml) zutropfen. Man kocht weitere 12 h, trennt nach Erkalten die organische Phase ab, dampft ein und kristallisiert den Rückstand um.

Methode B, in verdünnter Lösung (Versuche 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10): Eine Mischung von Benzol (500 ml), Wasser (20 ml), Natriumhydroxid (4.0 g), Tetrabutylammonium-iodid (184 mg, 0.5 mmol), Tosylamid **1** oder -derivat (0.5 mmol) und Dihalogenoalkan (0.5 mmol) wird unter heftigem Rühren 24 h rückfließend gekocht. Die organische Phase wird nach Erkalten abgetrennt und die wäßrige Phase mit Chloroform (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über eine kleine Säule von Kieselgel (7 × 2.5 cm) mit Dichloromethan filtriert und anschließend durch präparative Schicht-Chromatographie an Kieselgel (Merck-Fertigplatten, Schichtdicke 2 mm) mit Dichloromethan (Versuche 1, 5), Toluol (Versuche 2, 3, 4) oder Ether (Versuch 10) chromatographiert. [Bei Versuch 8 konnte das Reaktionsprodukt **6c** direkt umkristallisiert werden.] Für die so erhaltenen, im Dünnschicht-Chromatogramm einheitlichen Verbindungen sind die Ausbeuten in der Tabelle aufgeführt. Die Verbindungen wurden anschließend umkristallisiert.

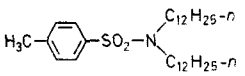
***N*-(10-Bromodecyl)-*p*-toluolsulfonsäure-amid[8] (3):**

Zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid (56.5 g, 0.33 mol) und 1,10-Dibromodecan (200 g, 0.66 mol) in absolutem Butanol (150 ml) läßt man unter Rühren eine Natriumbutanolat-Lösung [hergestellt durch Auflösen von 5.75 g (0.25 mol) Natrium in 250 ml Butanol] tropfen. Man kocht so lange, bis die Lösung neutral reagiert. Man kühlt ab, filtriert und schüttelt das Filtrat mit verdünnter Na-

0039-7881/81/0632-0455 $ 03.00
© 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

Heruntergeladen von: Nanyang Technological University NTU. Urheberrechtlich geschützt.

Tabelle. Alkylierung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid (**1**) oder -Derivaten

Versuch	Toluolsulfonsäure-amid oder -derivat	Dihalogenoalkan	Reaktionsprodukte	Ausbeute [%]	F [°C] (Lösungsmittel)	Summenformel[a] (Mol.-Gew.)
1	**1**	**2a**	**5a**	30	110–111.5° (Petrolether)	$C_{17}H_{27}NO_2S$ (309.5)
			+ **6a**	43	142–144° (Ethanol)	$C_{34}H_{54}N_2O_4S_2$ (619.0)
2	**1**	**2c**	**5c**	52	100–101° (Petrolether)	$C_{19}H_{31}NO_2S$ (337.5)
			+ **6c**	5	151–154° (Ethyl-acetat)	$C_{38}H_{62}N_2O_4S_2$ (675.0)
3	**1**	$J-(CH_2)_{12}-J$	**5c**	49		
			+ **6c**	19		
4	**1**	**2d**	**5d**	71	70–70.5° (Petrolether)	$C_{27}H_{47}NO_2S$ (449.8)
5	**3**		**5a**	55		
			+ **6a**	8		
6	**4a**	**2a**	**6a**	50		
7	**4b**	**2b**	**6b**	48	171–172° (Benzol)	$C_{36}H_{58}N_2O_4S_2$ (647.0)
8	**4c**	**2c**	**6c**	62		
9	**4d**	**2d**	**6d**	55	144–145° (Benzol)	$C_{54}H_{94}N_2O_4S_2$ (899.5)
10	**1**	**7**	**8**	61	Öl	$C_{43}H_{77}N_3O_4S$[b] (732.2)
11	**1**	n-$C_{12}H_{25}$—Br	 **9**	84	Kp: 180–185°/ 0.05 torr	Lit.[7], Kp: 265–269°C/ 11 torr

[a] Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.28; H, ±0.34; N, ±0.24.

[b] ^{1}H-N.M.R. (250 MHz, $CDCl_3$): δ=7.68 (d, 2H, J=8 Hz, AA'-Teil, O_2S—Ar—H); 7.30 (d, 2H, J=8 Hz, BB'-Teil, O_2S—Ar—H); 3.85, 3.25 (2t, 4H, J=7.5 Hz, N—CH_2); 3.07 (t, 4H, J=8 Hz, SO_2—N—CH_2); 2.98, 2.92 (2s, 6H, N—CH_3); 2.44 (s, 3H, Ar—CH_3); 2.31 (t, 4H, J=7.5 Hz, CO—CH_2); 1.74–1.13 ppm (m, 52H, CH_2).

tronlauge (3 × 100 ml), Wasser, verdünnter Schwefelsäure (50 ml) und Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das überschüssige 1,10-Dibromodecan wird im Ölpumpenvakuum abdestilliert. Der Destillationsrückstand wird mit Petrolether digeriert und anschließend bei 110–115 °C/0.05 torr sublimiert; Ausbeute: 34.6 g (26%); F: 48–51 °C. Eine Probe von 3.0 g wird an Kieselgel (5 × 30 cm) mit Dichloromethan chromatographiert und anschließend aus Petrolether (60–70 °C) umkristallisiert; man erhält 2.3 g farblose Kristalle, F: 56–57 °C.

$C_{17}H_{28}BrNO_2S$	ber.	C 52.30	H 7.23	N 3.59	Br 20.47
(390.4)	gef.	52.50	7.20	3.77	20.85

1,11-Bis[tosylamino]-undecan (4b):
Eine Mischung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid (**1**; 34.2 g, 0.2 mol), 1,11-Dibromoundecan (**2b**; 15.7 g, 0.05 mol), Kaliumhydroxid (11.2 g, 0.2 mol) und 80%igem Ethanol (600 ml) wird unter Rühren 48 h rückfließend gekocht. Man dampft im Vakuum ein und versetzt den Rückstand mit Chloroform (250 ml). Die organische Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzol/Petrolether (1:1) umkristallisiert; Ausbeute: 19.3 g (78%); F: 80–81 °C.

$C_{25}H_{38}N_2O_4S$	ber.	C 60.70	H 7.74	N 5.66	S 12.96
(494.7)	gef.	60.99	7.65	5.91	13.18

1,10-Bis[tosylamino]-decan (**4a**) wird analog erhalten; Ausbeute: 78%; F: 127–128 °C (Lit.[9], F: 129 °C).

1,12-Bis[tosylamino]-dodecan (4c):
Eine Mischung von 1,12-Diaminododecan (5.0 g, 25 mmol), Natriumhydroxid (5.0 g, 125 mmol), Wasser (25 ml) und *p*-Toluolsulfonsäure-chlorid (9.5 g, 50 mmol) wird 1 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 8.95 g (70%). Eine noch zweimal umkristallisierte Probe zeigt F: 125–127.5 °C.

$C_{26}H_{40}N_2O_4S_2$	ber.	C 61.38	H 7.92	N 5.51
(508.7)	gef.	61.10	7.62	5.44

1,20-Bis[tosylamino]-eicosan (4d):
Eine Mischung von *p*-Toluolsulfonsäure-amid (**1**; 68.5 g, 0.40 mol), 1,20-Dibromoeicosan[10] (44.0 g, 0.10 mol), Kaliumhydroxid (22.5 g, 0.40 mol) und 80%igem Ethanol (1200 ml) wird unter Rühren 24 h rückfließend

Heruntergeladen von: Nanyang Technological University NTU. Urheberrechtlich geschützt.

gekocht. Man dampft im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, filtriert und kristallisiert aus Benzol um; Ausbeute: 49.9 g (80%); F: 133–134 °C.

$C_{34}H_{56}N_2O_4S_2$	ber.	C 65.76	H 9.09	N 4.51	S 10.33
(621.0)	gef.	65.72	9.21	4.30	10.16

N,N'-Dimethyl-1,12-diaminododecan[11]:
Eine Mischung von Benzol (150 ml), 1,12-Diaminododecan (50 g, 0.25 mol) und Benzaldehyd (63.7 g, 0.60 mol) wird 2 h am Wasserabscheider gekocht. Man destilliert Benzol (100 ml) ab, versetzt anschließend mit absolutem Benzol (150 ml) und langsam mit Dimethylsulfat (75.6 g, 0.60 mol). Nach Abklingen der heftigen Reaktion kocht man 1.5 h unter Rückfluß und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser (150 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (49 g, 0.50 mol) versetzt und 80 min unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird mit Ether (3 × 100 ml) extrahiert. Die etherische Phase wird verworfen, die wäßrige Phase wird unter Kühlen im Eisbad mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht und ausgeethert (3 × 80 ml). Die etherische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert; Ausbeute: 33.0 g (57%); Kp: 117–122 °C/0.1 torr; F: 48.5–50 °C.

$C_{14}H_{32}N_2$	ber.	C 73.61	H 14.12	N 12.27
(228.4)	gef.	73.64	14.04	12.34

N,N'-Bis[11-bromoundecyl]-N,N'-dimethyl-1,12-diaminododecan (7):
Zu *N,N'*-Dimethyl-1,12-diaminododecan (228 mg, 1 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (20 ml) und absolutem Pyridin (1 ml) wird 11-Bromoundecansäure-chlorid (526 mg, 2.2 mmol) gegeben. Man rührt 15 h, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus (2 × 50 ml). Die Chloroform-Lösung wird über Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II–III, 2.5 × 7 cm) filtriert. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wird aus Eisessig/Wasser und anschließend aus Petrolether (60–70 °C) umkristallisiert; Ausbeute: 202 mg (28%), F: 68.5–72.5 °C.

$C_{36}H_{70}Br_2N_2O_2$	ber.	C 59.81	H 9.76	N 3.87
(722.9)	gef.	60.07	9.54	3.66

N,N-Dioctyl-p-toluolsulfonsäure-amid (9):
Eine 70–80 °C warme Mischung von Benzol (700 ml), Wasser (200 ml), Natriumhydroxid (10.0 g, 0.25 mol), Tetrabutylammonium-iodid (1.84 g, 5 mmol), *p*-Toluolsulfonsäure-amid (17.1 g, 0.10 mol) und 1-Bromooctan (38.6 g, 0.20 mol) wird 24 h gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird destilliert.

Für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchungen danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie.

Eingang: 12. November 1980

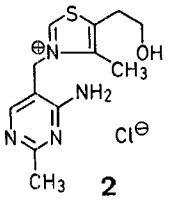
[1] K. Ziegler, P. Orth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **66**, 1867 (1933).
[2] A. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **67**, 295 (1934).
[3] A. Müller, L. Kindlmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **74**, 416 (1941).
A. Müller, E. Škrepel, E. Funder-Fritzsche, F. Dicher, *Monatsh. Chem.* **83**, 386 (1952).
[4] H. Stetter, *Chem. Ber.* **86**, 197, 380 (1953).
[5] H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.* **87**, 566 (1954).
[6] R. C. Fuson, H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1327, 5744 (1953).
H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.* **88**, 1390 (1955).
T. Doornbos, J. Strating, *Org. Prep. Proced.* **2**, 101 (1970).
[7] K. K. Carroll, G. F. Wright, *Can. J. Res.* [B] **26**, 271 (1948); *C. A.* **42**, 5843 (1948).
[8] Vgl. A. Lüttringhaus, H. Preugschas, unveröffentlicht.
H. Preugschas, *Dissertation*, Universität Freiburg, 1959.
[9] T. S. Work, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1319.
[10] R. G. Woolford, *Can. J. Chem.* **40**, 1846 (1962).
[11] Vgl. F. Devínsky, I. Lacko, Ľ. Krasnec, *Synthesis* **1980**, 303.

0039-7881/81/0632-0457 $ 03.00 © 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

Heruntergeladen von: Nanyang Technological University NTU. Urheberrechtlich geschützt.

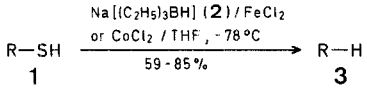
Errata and Addenda 1981

K. Karimian, M. Askari, M. Farahani, N. Sachinvala, *Synthesis* **1981** (1), 48–49:
The structure of compound **2** should be:

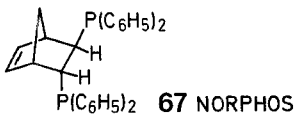


2

Abstract 5979, *Synthesis* **1981** (1), 79:
The formula scheme **1**→**3** should be:



V. Čaplar, G. Comisso, V. Šunjić, *Synthesis* **1981** (2), 85–116:
The correct name for compound **10** (p. 90) is 2,3-*O,O*-isopropylidenedioxy-1,4-bis[diphenylphosphino]butane (DIOP).
The structure of compound **67** (p. 103) should be:

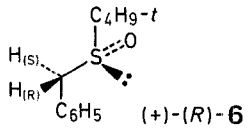


67 NORPHOS

F. Sączewski, H. Foks, *Synthesis* **1981** (2), 154–155:
The correct names for compounds **6a, 6b,** and **8** are 1(5)-Methyl-2,3,6,7-tetrahydro-8a*H*-pyrido[1,2-*a*]diimidazo[1,2-*c*: 1′,2′-*e*][1,3,5]triazinium Iodide **(6a),** 1(5),11-Dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-8a*H*-pyrido-[1,2-*a*]diimidazo[1,2-*c*:1′,2′-*e*]triazinium Iodide **(6b),** and 2,3,6,7-Tetrahydro-8a*H*-isoquino[2,1-*a*]diimidazo[1,2-*c*: 1′,2′-*e*][1,3,5]triazine Hydrochloride **(8).**

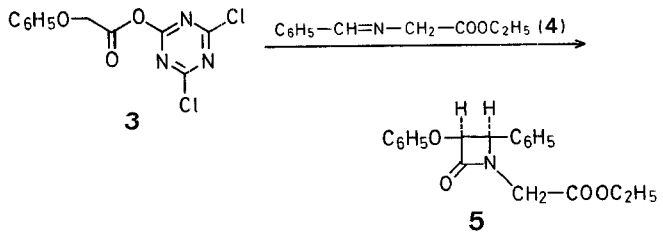
V. Aggarwal, A. Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis* **1981** (2), 157–158:
The substituents X^2—R for compounds **2g** and **3g** (p. 158) should be —NH—CH_2—CH_2—.

G. Solladié, *Synthesis* **1981** (3), 185–196:
The structure of compound **6** (p. 191) should be:

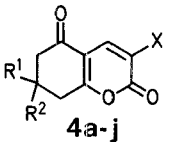


(+)-(*R*)-**6**

M. S. Manhas, A. K. Bose, M. S. Khajavi, *Synthesis* **1981** (3), 209–211:
The formula scheme **3**→**5** (p. 210) should be:

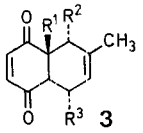


I. Trummer, E. Ziegler, O. S. Wolfbeis, *Synthesis* **1981** (3), 225–227:
The structure of products **4a–j** (p. 225) should be:



4a-j

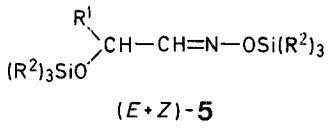
Abstract 6027, *Synthesis* **1981** (3), 243:
The structure of product **3** should be:



3

Abstract 6069, *Synthesis* **1981** (4), 332:
The title should be **2-Acylamino-β-lactams (3-Acylamino-2-oxoazetidines)**

H. Feger, G. Simchen, *Synthesis* **1981** (5), 378–379:
The correct name and structure of compounds **5** should be:

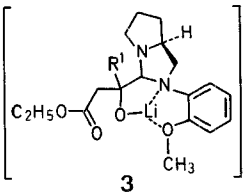


(*E*+*Z*)-**5**

2-trialkylsilyloxyalkanal *O*-trialkylsilyloximes [see H. Emde et al., *Synthesis* **1982** (1), p. 13 and 14]. The ^{1}H-N.M.R. assignments in the Table (p. 379) should be corrected accordingly.

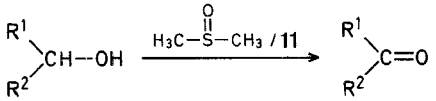
Abstract 6079, *Synthesis* **1981** (5), 403:
The title should be **Regioselective Alkoxycarbonylaminomethylation of Silyl Enol Ethers.**

Abstract 6098, *Synthesis* **1981** (5), 409:
The structure of intermediate **3** should be:

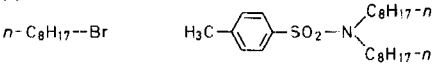


3

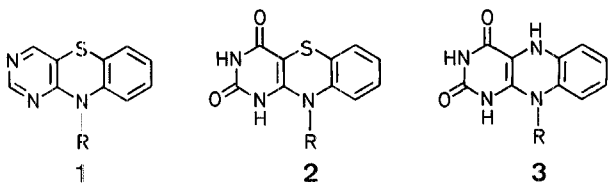
A. Akelah, *Synthesis* **1981** (6), 413–438:
The formula scheme, p. 419 right-hand column, should be:



G. Isele, J. A. Martinez, G. Schill, *Synthesis* **1981** (6), 455–457:
The substrate and product in entry 11 of the Table (p. 456) should be:



Y. Maki, M. Sako, M. Tanabe, M. Suzuki, *Synthesis* **1981** (6), 462–464:
The formula scheme (p. 462) should be:



1 **2** **3**

Heruntergeladen von: Nanyang Technological University NTU. Urheberrechtlich geschützt.