

236. Anwendung der «Zip»-Reaktion zur Synthese eines 53gliedrigen Polyaminolactams

8. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen¹⁾

von Urs Kramer†, Armin Guggisberg und Manfred Hesse

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

(11. VII. 79)

Use of the 'Zip' reaction for the synthesis of a 53-membered polyaminolactam

Summary

The synthesis of *N*-(39-amino-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaaza-nonatriacontyl)-12-dodecanlactam (**1**)²⁾ has been described. The formation of synthon **2**, used for the chain extension of the known **12** [6] shown in *Scheme 2*, is demonstrated in *Scheme 1*. In presence of base (KAPA-reagent), **1** undergoes the so called 'Zip'-reaction resulting in a ring-expansion by 40 members which leads to **20**.

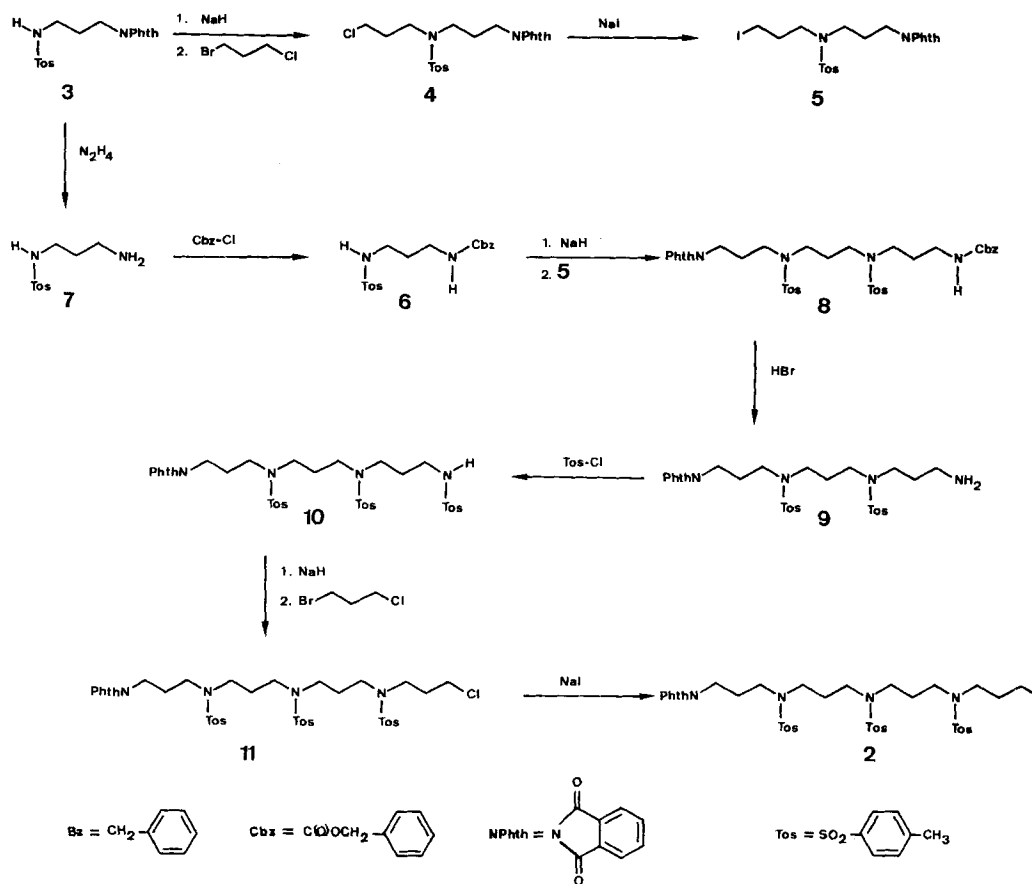
Durch verschiedene Beispiele konnte gezeigt werden, dass die «Zip»-Reaktion (unter Mitwirkung von Kalium-(3-amino)propylamid/1,3-Diaminopropan (KAPA [2])) ein geeignetes synthetisches Verfahren ist, um *N*-(ω -Aminoalkyl)-lactame unter Ringerweiterung in die entsprechenden Azalactame umzuwandeln. So wurden z. B. aus 13gliedrigen Vorläufern 17-, 21-, 25- und 33gliedrige Macrocyclen in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten [3] [4]. In dieser Mitteilung wird über die Synthese eines 53gliedrigen Polyaminolactams aus einem 13gliedrigen Vorläufer berichtet [5]. Die Synthese dieses 13gliedrigen Vorläufers, des *N*-(39-Amino-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaaza-nonatriacontyl)-12-dodecanlactam (**1**)²⁾ wurde im Gegensatz zu den früher beschriebenen Homologen nicht durch schrittweise Verlängerung des am *N*-Atom gebundenen Alkylrestes von Dodecanlactam um jeweils einen Aminopropanrest erhalten, sondern es wurde zunächst ein grösseres Bruchstück (15-Jod-1-phthalimido-4, 8, 12-tritosyl-4, 8, 12-triazapentadecan (**2**)) synthetisiert und dieses nach der «Fragmentkondensations-Methode» (s. u.) unter *N*-Alkylierung zum Aufbau von **1** verwendet.

Die Synthese von **2** wurde wie folgt vorgenommen (vgl. *Schema 1*): *N*-(3-Tosylaminopropyl)phthalimid (**3**) [3] wurde in Gegenwart von NaH in DMF mit

¹⁾ 7. Mitt. s. [1].

²⁾ In [5] wurden die Verbindungen **1** als 1-(39-Amino-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaazanonatriacontyl)-1-azacyclotridecan-2-on, **4** als 7-Chlor-1-phthalimido-4-tosyl-4-azaheptan, **5** als 7-Jod-1-phthalimido-4-tosyl-4-azaheptan und **20** als 1,5,9,13,17,21,25,29,33,37,41-Undecaazatripentacontan-42-on bezeichnet.

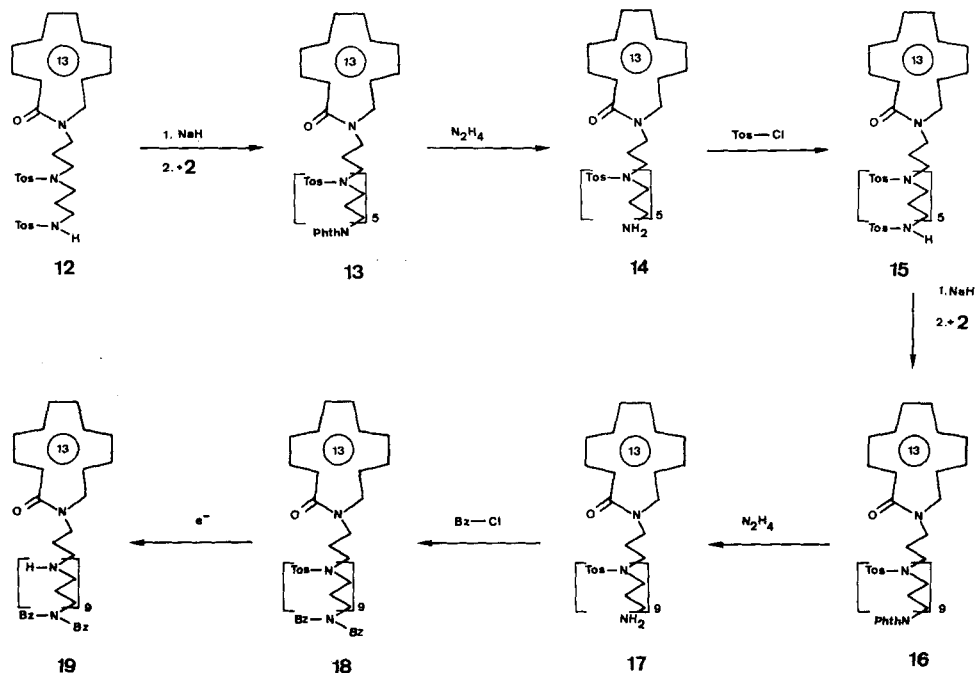
Schema 1



1-Brom-3-chloropropan alkyliert und im entstandenen **4** [$M=434$, IR.: 1770, 1710 (Phthalimid), 1600 (Aromat), 1340, 1158, 1090 (Tosyl)] mit NaI Chlor gegen Jod ausgetauscht. Das erhaltene Jodid **5** wurde nun zur *N*-Alkylierung von 1-Benzyloxycarbonylamino-3-tosylaminopropan (**6**) verwendet, welches seinerseits aus **3** *via* **7** (durch Hydrazinolyse und Benzyloxycarbonylierung) erhalten wurde. Das Alkylierungsprodukt **8** [$M=760$, IR.: Phthalimid (1775, 1715), Phthalimid, Amid I und II (1715, 1515), Tosyl (1340, 1160, 1092), Aromat (1603 cm^{-1})] wurde mit Bromwasserstoffsäure/Eisessig zu **9** hydrolysiert und die entstandene primäre Aminogruppe tosyliert, wodurch die Tritosylverbindung **10** ($M=780$)³ entstand. Die Alkylierung von **10** mit 1-Brom-3-chloropropan in Gegenwart von NaH lieferte die Chlorverbindung **11**, die mit NaI/Aceton in die bereits oben erwähnte Jodverbindung **2** umgewandelt wurde. Damit war das erste Teilproblem, die Herstellung des Synthesebruchstücks **2**, gelöst.

³) Die Molekulargewichte wurden durch Felddesorptions-Massenspektrometrie bzw. Alkali-Anlagerungs-Massenspektrometrie bestimmt, vgl. exper. Teil.

Schema 2



Durch Alkylierung von *N*-[(4-Tosyl-7-tosylamino)-4-azaheptyl]-12-dodecanolactam (**12**) (Schema 2), über welches bereits früher [6] berichtet wurde, mit **2** in Gegenwart von NaH/DMF entstand **13**. Zur nochmaligen Kettenverlängerung durch Alkylierung mit **2** musste das endständige N-Atom in **13** zunächst mit Hydrazinhydrat in die primäre Aminogruppe ($\rightarrow$ **14**) und diese durch Tosylchlorid in das *N*-Tosylderivat **15** übergeführt werden. Verbindung **15** wurde mit NaH behandelt und anschliessend mit **2** zu **16** alkyliert. Das Molekulargewicht ($M + Na$)³⁾ von **16** ($C_{113}H_{149}N_{11}O_{21}S_9$) wurde zu 2310 ± 6 (Ber. 2306) bestimmt⁴⁾. Zur Herstellung des Decaamins **1** (Schema 3) mussten nun die Schutzgruppen entfernt werden. Zu diesem Zwecke wurde zunächst durch Hydrazinolyse **17** bereitet und die primäre Aminogruppe erneut durch Benzylierung geschützt (**18**). Dieser zusätzliche Reaktionsschritt war erforderlich, um die nachfolgende Enttosylierung zu ermöglichen. (Die Verbindung **1** ist in Wasser sehr gut löslich und lässt sich deshalb nur sehr schwer vom Leitsalz (Tetramethylammoniumchlorid) abtrennen; **19** hingegen kann aus Wasser mit CH_2Cl_2 extrahiert werden.) Das durch die Elektrolyse gewonnene **19** (*N*-[(39-Dibenzylamino)-4,8,12,16,20,24,28,32,36-nonaaza-nona-triacontyl]-12-dodecanolactam, $M = 947$)³⁾ wurde schliesslich durch Hydrogenolyse in **1** ($M = 767$)³⁾ umgewandelt. Die Gesamtausbeute an **1** bezogen auf **3** betrug 20%. Durch Behandlung von **1** mit dem KAPA-Reagens konnte das Umamidierungs-

⁴⁾ Da keine geeigneten Eichsubstanzen zur Verfügung standen, war eine genauere M^+ -Bestimmung nicht möglich.

Schema 3

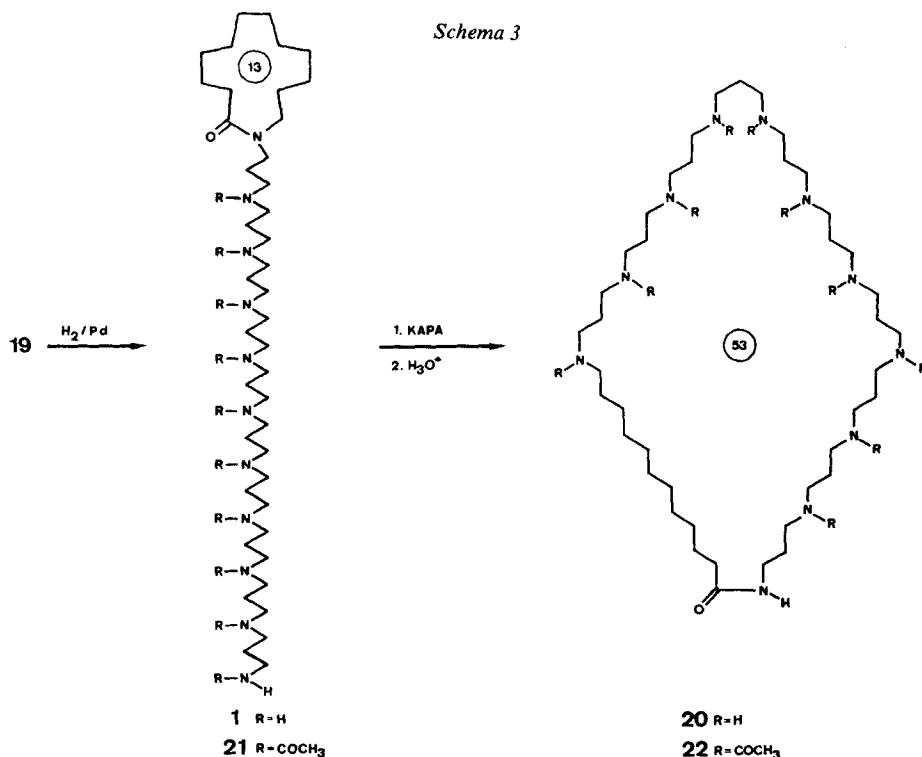


Tabelle. Unterscheidung der Verbindungen 1 und 20 und deren N-Acetyllderivate

Verbindung	Rf-Wert auf Kieselgel (Merck)		Fluram-Test [7]
	mit CHCl ₃ /CH ₃ OH/ 25proz. Ammoniak 3:5:3 2× entwickelt	mit CHCl ₃ /CH ₃ OH 1:1	
1	0,06	-	positiv
21	-	0,12	-
20	0,15	-	negativ
22	-	0,09	-

produkt 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49-Decaaza-52-dopentacontanlactam²) (20, $M=767$)³) erhalten werden (Schema 3).

Im Gegensatz zu den früher beschriebenen «Zip»-Reaktionen [3] [4] ist die Ausbeute der letzten Stufe mit 38% gering. Dies erklärt sich durch die längere Reaktionsdauer, was zur Bildung von ringgeöffneten Nebenprodukten führt [6], und auch durch die schwierige Reinigung des sehr polaren Reaktionsproduktes. Die beiden isomeren Polyaminolactame 1 und 20³) wurden noch durch die Deca-acetyl-Derivate 21 bzw. 22 ($M=1187$)³) charakterisiert. Aufgrund ihrer Eigenschaften sind die beiden Verbindungen 1 und 20 deutlich voneinander zu unterscheiden: Auf dem DC. zeigen die Paare 1 und 20 bzw. 21 und 22 verschiedene Laufeigenschaften (vgl. Tab. im exper. Teil). Während die Verbindung 1 die für primäre

Aminogruppen charakteristische hellgrüne Fluoreszenz mit dem Fluram-Reagens [7] zeigt, verläuft der Test mit dem nur sekundäre Aminogruppen enthaltenden **20** negativ (vgl. [4]). Auch in den IR.-Spektren (CHCl_3) weisen die Verbindungen **1** und **20** die aufgrund ihrer Strukturen zu erwartenden Unterschiede auf.

Die «Zip»-Reaktion verläuft mechanistisch über sechsgliedrige Zwischenprodukte, die in [4] ausführlich dargestellt wurden.

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung, Dr. H.-J. Veith (TH Darmstadt), Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild (beide Zürich) für die Felddesorptions-Massenspektren und Herrn cand. phil. A. Zumburn für die Synthese der Verbindung **4**.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [8]. Von den höher molekularen Verbindungen liessen sich nicht mehr Elektronenstossmassenspektren der unersetzten Proben erzeugen. Zur Bestätigung der Molekulargewichte wurden Felddesorptions-Massenspektren (FD/MS.) bzw. Kationen-Anlagerungs-Massenspektren (Li/FD/MS., Na/FD/MS.) aufgenommen [9].

1. *N-(7-Jod-4-tosyl-4-azaheptyl)phthalimid (5)²*. – 1.1. *N-(7-Chlor-4-tosyl-4-azaheptyl)phthalimid (4)²*. Die Lösung von 15 g *N*-(3-Tosylaminopropyl)phthalimid (**3**) [3] in 150 ml abs. DMF wurde unter N_2 zu 2,5 g einer 50proz. NaH/Öl-Suspension gegeben und bis zum Ende der H_2 -Entwicklung bei 20° gerührt. Nach Zugabe von 80 ml 1-Brom-3-chlorpropan bei 100° wurde 1 Std. gerührt, dann mit 1N wässrigem HCl neutralisiert und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde 3mal mit Pentan extrahiert, in H_2O aufgenommen und mit CHCl_3 erschöpfend ausgezogen. Nach Abdampfen des CHCl_3 -Extraktes wurde der Rückstand (15,3 g) aus Essigester/Pentan umkristallisiert. Das Produkt, geringe Mengen der 7-Brom-Verbindung enthaltend, wurde direkt für Versuch 1.2 eingesetzt.

Reines **3** wurde durch eine analoge Reaktion mit 1,3-Dichlorpropan synthetisiert. Smp. 100–102° (Essigester/Pentan). – IR.: 1770, 1710 (Phthalimid), 1600 (Aromat), 1340, 1158, 1090 (Sulfonamid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 8,0–7,5 (*m*, 6 H, Phthalimid, Sulfonamid); 7,4–7,2 (*m*, 2 H, Sulfonamid); 4,0–3,5 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{--Cl}$, $\text{CH}_2\text{--N}(\text{CO})_2$); 3,4–3,0 (*m*, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{--NTos}$), 2,41 (*s*, 3 H, arom. CH_3); 2,35–1,7 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$). – MS.: 434 (<0,1, M^+), 399 (0,2), 371 (5), 281 (32), 279 (100), 260 (11), 243 (7), 201 (8), 198 (9), 188 (13), 160 (22), 155 (43), 132 (46), 106 (14), 91 (85).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$	Ber. C 57,99	H 5,33	Cl 8,15	N 6,44%
(434,945)	Gef. „ 58,50	„ 5,50	„ 8,41	„ 6,56%

1.2. *N-(7-Jod-4-tosyl-4-azaheptyl)phthalimid (5)²*. Die Lösung von 22 g rohem **4** und 11,3 g NaI in 200 ml Aceton wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht, ausgefallenes NaCl abfiltriert, die Lösung i.V. eingedampft, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, das ungelöste NaI abfiltriert und die Lösung über 100 g Kieselgel filtriert. Das Rohprodukt (25 g; 94%) enthielt neben **5** noch einen kleinen Anteil der 7-Brom-Verbindung. Es wurde ohne weitere Reinigung für Versuch 2.3 eingesetzt.

2. *15-Jod-1-phthalimido-4,8,12-tritosyl-4,8,12-triazapentadecan (2)*. – 2.1. *3-Tosylamino-propandiamin (7)*. Die Lösung von 34 g **3** und 9,5 g Hydrazinhydrat in 200 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht, mit 1N wässrigem HCl auf pH 1 gestellt, noch 0,5 Std. weitergekocht und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in wässriger K_2CO_3 -Lösung aufgenommen, im Gegenstrom mit CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt i.V. eingedampft; 19,4 g (90%), DC.-einheitliche Kristalle. – MS.: 229 (4, [$M+1$]⁺), 199 (2), 184 (2), 171 (19), 155 (30), 139 (4), 107 (14), 106 (19), 91 (100), 73 (86).

2.2. *1-Benzoyloxycarbonylamino-3-tosylamino-propan (6)*. Die Lösung von 19,4 g **7** und 65 g NaHCO_3 in 400 ml H_2O wurde unter intensivem Rühren portionenweise mit 23 ml Chlorameisensäure-benzylester versetzt. Nach der Zugabe wurde noch 4 Std. gerührt, der klumpige Niederschlag abgenutscht, erst mit H_2O und dann mit Hexan gewaschen und aus Essigester/Pentan umkristallisiert; 24,2 g (79%) DC.-einheitliches **6**, Smp. 67–67,5°. – IR. (KBr): 3350, 3310 (HN), 1687, 1545 (Amid I und II), 1602 (Aromat), 1325, 1160, 1093 (Sulfonamid). – MS.: 362 (0,4, M^+), 255 (7), 207 (10), 190 (5), 184 (6), 155 (21), 146 (6), 120 (9), 108 (16), 91 (100), 56 (35).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (362,451)	Ber. C 59,65	H 6,12	N 7,73%	Gef. C 59,80	H 6,36	N 7,78%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

2.3. *11-Benzyloxycarbonylamino-1-phthalimido-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecan* (**8**). Die Lösung von 6,9 g **6** in 50 ml abs. DMF wurde entsprechend Versuch 1.1 mit 1 g 50proz. NaH/Öl-Suspension versetzt, mit 10 g **5** alkyliert und aufgearbeitet. Rohausbeute 18 g **8**. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 99:1) gereinigt. – IR.: 3450 br. (HN), 1775 (Phthalimid), 1715 br. (Phthalimid, Amid I), 1603 (Aromat), 1515 (Amid II), 1340, 1160, 1092 (Sulfonamid). – ¹H-NMR. (60 MHz): 8,0–7,46 und 7,46–7,0 (*m*, 8 bzw. 9 arom. H); 5,5 (br. *m*, HN); 5,06 (*s*, C₆H₅–CH₂–O); 4,0–2,8 (*m*, 6 CH₂–N); 2,38 (*s*, 2 arom. CH₃); 2,2–1,4 (*m*, CH₂–CH₂–CH₂). – MS.: 760 (0, *M*⁺), 600 (0,4), 496 (3), 371 (2), 317 (8), 210 (27), 203 (18), 198 (9), 160 (19), 155 (24), 91 (100), 56 (47).

2.4. *11-Amino-1-phthalimido-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecan* (**9**). Die Lösung von 18 g rohem **8** in 50 ml Eisessig wurde mit 30 ml HBr/CH₃COOH 33:67 versetzt, nach 1 Std. i.V. eingedampft und der Rückstand an 150 g Kieselgel mit CHCl₃ und danach mit CHCl₃/CH₃OH/CH₃COOH 9:1:1 chromatographiert: 12,6 g **9**·CH₃COOH. – IR.: 3385 br. (HN), 1772, 1715 (Phthalimid), 1603 (Aromat), 1340, 1160, 1052 (Sulfonamid).

2.5. *1-Phthalimido-11-tosylamino-4,8-ditosyl-4,8-diazaundecan* (**10**). Die Lösung von 7,8 g **9**-Hydroacetat in 300 ml H₂O/CH₃OH 9:1 wurde bei 60° unter Rühren zu einer Lösung von 36,9 g K₂CO₃ und 25,5 g Tosylchlorid in 1 l H₂O getropft. Danach wurde mit CHCl₃ extrahiert, i.V. eingedampft, der Rückstand zur Entfernung von Tosylchlorid mit Hexan gewaschen und durch 100 g Kieselgel (CHCl₃) filtriert. Ausbeute: 7,2 g (81%) **10**. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 99:1) gereinigt. – IR.: 3290 br. (HN), 1773, 1715 (Phthalimid), 1602 (Aromat), 1340, 1162, 1092 (Sulfonamid). – ¹H-NMR. (60 MHz): 8,0–7,4 (*m*, 10 H); 7,4–7,0 (*m*, 6 H); 5,5 (*t*, 1 HN); 3,65 (*t*, CH₂–N(CO)₂); 3,3–2,7 (*m*, 5 CH₂–N–Tos); 2,38 (*s*, 3 arom. CH₃); 2,2–1,4 (*m*, 6 H). – Li/FD/MS.: 787 (100, [*M* + Li]⁺), 780 (7, *M*⁺). – FD/MS.: 780 (19, *M*⁺), 625 (100), 156 (38).

C₃₈H₄₄N₄O₈S₃ (780,989) Ber. N 7,17% Gef. N 6,83%

2.6. *15-Chlor-1-phthalimido-4,8,12-tritosyl-4,8,12-triazapentadecan* (**11**). Die Lösung von 14,2 g **10** (18,9 mmol) in 70 ml abs. DMF wurde unter N₂ mit 1 g 50proz. NaH/Öl-Suspension behandelt (vgl. Versuch 1.1) und bei 100° mit 17 ml (173 mmol) 1-Brom-3-chlorpropan alkyliert. Das Rohprodukt (15 g) wurde direkt für Versuch 2.7 verwendet. Zur Analyse wurde eine Probe über Kieselgel mit der unteren Phase von Benzol/Chloroform/konz. Ammoniak 6:4:1 filtriert. – IR.: 1775, 1717, 1602, 1342, 1160, 1092.

2.7. *15-Jod-1-phthalimido-4,8,12-tritosyl-4,8,12-triazapentadecan* (**2**). Die Lösung von 15 g rohem **11** und 4,1 g NaI in 200 ml Aceton wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Die nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Substanz wurde mit der unteren Phase von CHCl₃/Benzol/25proz. Ammoniak 4:6:1 durch 100 g Kieselgel filtriert. Ausbeute 14,8 g **2** (86%, bezogen auf **9**).

3. *13,17,21,25,29,33,37,41,45,49-Decaaza-52-dopentacontanlactam* (**20**²). – 3.1. *N-[(23-Phthalimido-4,8,12,16,20-pentatosyl)-4,8,12,16,20-pentaaza-tricosyl]-12-dodecanlactam* (**13**). Die Lösung von 6,0 g (9,7 mmol) *N-[(4-Tosyl-7-tosylamino)-4-azaheptyl]-12-dodecanlactam* (**12**) [**6**] in 100 ml abs. DMF wurde mit 560 mg einer 50proz. NaH/Öl-Suspension und anschliessend mit 9,2 g (9,7 mmol) **2** in 100 ml DMF entsprechend Versuch 1.1 behandelt und aufgearbeitet: es resultierten 15 g noch etwas DMF enthaltendes **13**, welches direkt für Versuch 3.2 eingesetzt wurde. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 99:1) gereinigt. – IR.: 1772, 1715 (Phthalimid), 1625 (*N,N*-disubst. Amid), 1602 (Aromat), 1338, 1158, 1090 (Sulfonamid).

3.2. *N-[(23-Amino-4,8,12,16,20-pentatosyl)-4,8,12,16,20-pentaaza-tricosyl]-12-dodecanlactam* (**14**). Die Lösung von 14,9 g rohem **13** und 1,3 g Hydrazinhydrat in 300 ml C₂H₅OH wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie üblich. Der Rückstand wurde mit CHCl₃ über 100 g Kieselgel filtriert und dabei 1,86 g nicht umgesetztes **12** abgetrennt. Anschliessend wurde mit der unteren Phase von CHCl₃/25proz. Ammoniak 9:1 8,3 g **14** eluiert. Die Umkristallisation aus CH₃OH ergab 5,5 g **14** (DC.-einheitlich). Smp. 83,5°. – IR.: 3375 br. (HN), 1625 (*N,N*-disubst. Amid), 1600 (Aromat), 1336, 1155, 1090 (Sulfonamid). – ¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): 7,8–7,5 und 7,45–7,15 (2 *m*, je 10 arom. H); 3,5–1,0 (*m*, darin bei 2,41 *s*, 5 arom. CH₃). – Li/FD/MS.: 1316 ([*M* + Li]⁺).

C₆₅H₉₅N₇O₁₁S₅ (1310,841) Ber. N 7,48% Gef. N 7,48%

3.3. *N-[(4,8,12,16,20-Pentatosyl-23-tosylamino)-4,8,12,16,20-pentaaza-tricosyl]-12-dodecanlactam* (**15**). Die Lösung von 5,5 g **14** in 30 ml THF wurde mit 1 *N* wässrigem HCl auf pH 1 gestellt und diese Lösung unter intensivem Rühren bei 60° in eine Lösung von 12,7 g K₂CO₃ und 7,8 g Tosylchlorid in 400 ml H₂O getropft. Nach 30 Min. wurden 200 ml CH₃OH zugegeben, der Niederschlag abge-

nutscht, zuerst mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 und dann mit Äther gewaschen. Smp. 98–100°. Ausbeute: 6,0 g **15** (61%, bezogen auf umgesetztes **12**). – IR.: 1625 (*N,N*-disubst. Amid), 1600 (Aromat), 1337, 1158, 1090 (Sulfonamid). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 8,0–7,5 und 7,5–7,0 (2 *m*, je 12 arom. H); 5,62 (br. *m*, 1Hn); 3,8–1,0 (*m*, ca. 76 H; darin *s*-artige Signalschwerpunkte bei 3,11; 2,30; 1,84; 1,32).

$\text{C}_{72}\text{H}_{101}\text{N}_7\text{O}_{13}\text{S}_6$ (1465,029) Ber. C 59,03 H 6,95 N 5,90% Gef. C 58,85 H 6,83 N 5,61%

3.4. *N*-[(39-Phthalimido-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonatosyl)-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaaza-nonatriacetyl]-12-dodecanlactam (**16**). Die Lösung von 5,8 g **15** in 25 ml abs. DMF wurde in Gegenwart von 228 mg einer 50proz. NaH/Öl-Suspension mit 3,9 g **2** alkyliert (vgl. Versuch 1.1). Der Rückstand wurde mit Äther ausgewaschen und danach aus CHCl_3 /Hexan umkristallisiert: 7,65 g (84,5%) **16**, Smp. 162–163°. – IR. (CH_2Cl_2): 1772, 1715 (Phthalimid), 1635 (*N,N*-disubst. Amid), 1600 (Aromat), 1333; 1165; 1090 (Sulfonamid). – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 7,9–7,5 und 7,5–7,1 (2 *m*, ca. 40 arom. H); 3,8–2,7 (*m*, ca. 42 H, darin bei 3,65 (br. *m*, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CO})_2$, $\text{CH}_2\text{-N-Tos}$, $\text{CH}_2\text{-NCO}$); 2,41 (*s*, arom. CH_3); 2,3–1,1 (*m*). – Na/FD/MS.: Gef.: 2310 ± 6 ($[M + \text{Na}]^+$), Ber.: 2306³.

$\text{C}_{113}\text{H}_{149}\text{N}_{11}\text{O}_{21}\text{S}_9$ (2286,075) Ber. C 59,37 H 6,57 N 6,74% Gef. C 59,56 H 6,48 N 6,85%

3.5. *N*-[(39-Amino-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonatosyl)-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaaza-nonatriacetyl]-12-dodecanlactam (**17**). Die Lösung von 1,5 g **16** und 12 ml Hydrazinhydrat in 160 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 5:3 wurde 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 100 ml CH_2Cl_2 und Einstellung auf pH 1 mit 1N wässrigem HCl wurde das Zweiphasensystem 1 Std. gerührt, die CH_2Cl_2 -Schicht abgetrennt und die Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Zur Analyse wurde ein kleiner Anteil des CH_2Cl_2 -Extraktes eingedampft, der Rückstand (**17**·HCl) in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:1 gelöst, Hexan bis zur leichten Trübung zugegeben und die Kristalle abgenutscht. Smp. 162,5–163°. – IR.: 1626 (*N,N*-disubst. Amid), 1602 (Aromat), 1340, 1159, 1092 (Sulfonamid). – $^1\text{H-NMR}$. ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$; 100 MHz): 7,8–7,55 und 7,45–7,2 (je 18 arom. H, *AA'**BB'*, Tosyl); 3,5–1,1 (*m*, darin Signalschwerpunkte bei 3,11; 1,84; 1,33); 2,43 (*s*, 9 arom. CH_3 und 1 $\text{CH}_2\text{-CON}$).

$\text{C}_{105}\text{H}_{147}\text{N}_{11}\text{O}_{19}\text{S}_9 \cdot \text{HCl}$ (2192,432) Ber. C 57,52 H 6,80 N 7,03% Gef. C 57,80 H 6,94 N 7,23%

Die Hauptmenge des CH_2Cl_2 -Extraktes wurde mit 25proz. Ammoniak durchgemischt, die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in CHCl_3 über 15 g Kieselgel filtriert und anschliessend mit der unteren Phase von CHCl_3 /25proz. Ammoniak 9:1 eluiert: 1,154 g (82%) DC.-reines **17**. Eine Probe **17** wurde wie üblich acetyliert und durch Filtration über Kieselgel mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 19:1 gereinigt. – IR. (CHCl_3): 3390 (HN), 1667, 1530 (Amid I und II), 1630 (*N,N*-disubst. Amid), 1605, 1500 (Aromat), 1342, 1162, 1095 (Sulfonamid).

3.6. *N*-[(39-Dibenzylamino-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonatosyl)-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaaza-nonatriacetyl]-12-dodecanlactam (**18**). Die Lösung von 602 mg **17** (0,26 mmol) und 8 ml Benzylchlorid in 30 ml CH_2Cl_2 wurde mit 1,2 g einer 40proz. wässrigen Lösung von Benzyl(trimethyl)ammoniumhydroxid (2,9 mmol) und 70 ml 1N NaOH versetzt und 18 Std. bei 70° unter N_2 -Atmosphäre kräftig gerührt. Anschliessend wurde die CH_2Cl_2 -Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte getrocknet und i.V. eingedampft. Nach Trocknen i.HV. wurde der Rückstand mit Hexan extrahiert (Abtrennung von Benzylalkohol): 642 mg (98%) **18**. – IR.: 1627 (*N,N*-disubst. Amid), 1600, 1495 (Aromat), 1337, 1158, 1090 (Sulfonamid). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 7,7–7,35 und 7,35–6,95 (2 *m*, 18 bzw. 28 arom. H); 3,6–0,95 (*m*, darin bei 3,35s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-N}$; 2,38 (*s*, 9 arom. CH_3 ; Signalschwerpunkte bei 3,10, 1,82 und 1,32).

3.7. *N*-[(39-Dibenzylamino-4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36-nonaaza-nonatriacetyl)-12-dodecanlactam (**19**). Die Lösung von 549 mg **18** in 66 ml DMF wurde innerhalb von 2 Std. zu einer Lösung von 30,2 g Tetramethylammoniumchlorid in 320 ml DMF/ CH_3OH 1:1 getropft und gleichzeitig bei 20° unter Rühren elektrolysiert [10]. Kathode: Hg; Anode: Elektrographit; Potential: –2,3 V (Potentiostat); bezogen auf gesättigte Kalomel-Elektrode). Um das Verhältnis DMF/ CH_3OH während der Zugabe der Lösung von **18** konstant zu halten, wurde gleichzeitig eine Lösung von 12,4 g Tetramethylammoniumchlorid in 66 ml CH_3OH zugegeben. Nach beendetem Zutropfen wurde noch 6 Std. elektrolysiert, i.V. eingedampft und i.HV. bei 60° getrocknet. Der Rückstand wurde in H_2O aufgenommen, mit CH_2Cl_2 erschöpfend extrahiert, der CH_2Cl_2 -Extrakt i.V. auf 20 ml eingengt und je 10 ml CH_3OH und 1N HCl zugegeben. Diese Lösung wurde i.V. eingedampft, der Rückstand in Eisessig suspendiert, die Kristalle abgenutscht und mit Eisessig und Äther gewaschen. Ausbeute an **19**·HCl: 233 mg. Zur Aufnahme der IR.- und NMR.-Spektren wurde eine Probe **19**·10 HCl mit Amberlite IRA-400

(OH⁻-Form) in die freie Base **19** umgewandelt. - IR.: 3270 (HN), 1623 (*N,N*-disubst. Amid), 1495 (Aromat). - ¹H-NMR. (60 MHz): 7,25 (*s*, arom. H); 3,8-1,0 (*m*, darin bei 3,50, *s*, C₆H₅-CH₂-N, Signalschwerpunkte bei 2,60, 1,62 und 1,30). - FD/MS.: 948 ([*M* + 1]⁺).

C₅₆H₁₀₅N₁₁O · 10HCl · H₂O Ber. C 50,53 H 8,86 N 11,57 Cl 26,63%
(1331,158) Gef. „ 50,41 „ 8,54 „ 11,58 „ 26,48%

3.8. *N*-(39-Amino-4,8,12,16,20,24,28,32,36-nonaaza-nonatriacontyl)-12-dodecanolactam (**1**)². Die Lösung von 390 mg **19** · 10 HCl in H₂O wurde mit Amberlite IRA-400 (Acetat-Form) behandelt. Das Eluat (Polyhydroacetat) wurde eingedampft, in 100 ml Eisessig gelöst und mit 200 mg 10proz. Pd/C 3 Std. bei 3,4 atm. H₂ in der Parr-Apparatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i.V. eingedampft.

Zur Analyse wurde ein Teil des Polyhydroacetats, gelöst in H₂O, über Amberlite IRA-400 (OH⁻-Form) filtriert. Nach dem Eindampfen erhielt man das Polyamin **1** als Öl. - IR.: 3260 (HN), 1620 (*N,N*-disubst. Amid). - ¹H-NMR. (60 MHz): keine arom. H; der Bereich 4,0-1,0 enthält mehrere nicht klar getrennte *m* für CH₂-NCO (*ca.* 4,0-3,0), CH₂-N und CH₂-CON (*ca.* 3,0-2,0), CH₂-CH₂-CH₂ und HN (*ca.* 2,0-1,0). - FD/MS.: 768 ([*M* + 1]⁺).

Durch Behandlung einer Probe **1** mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 wurde *N*-[(39-Acetamido-4,8,12,16,20,24,28,32,36-nonaacetyl)-4,8,12,16,20,24,28,32,36-nonaaza-nonatriacontyl]-12-dodecanolactam (**21**) gebildet, welches durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 3:2) gereinigt wurde. - IR. (CHCl₃): 3430 (HN), 1635 br. (*N,N*-disubst. Amid); Amid I- und II-Banden nicht sichtbar. - Na/FD/MS.: 1210 ([*M* + Na]⁺).

3.9. 13,17,21,25,29,33,37,41,45,49-Decaaza-52-dopentacontanolactam (**20**)². Zu 5 ml 1,3-Diaminopropan (dest. über BaO) wurde unter Ar 1 g einer 22,7proz. KH/Öl-Suspension gegeben. Nach *ca.* 2 Std. kräftigem Rühren war die H₂-Entwicklung beendet. Nun wurde die Lösung von 66 mg 1-Hydroacetat in 5 ml 1,3-Diaminopropan zugegeben, nach 1 Std. in 40 ml 1N HCl/H₂O 1:7 gegossen und mit Hexan (Öl-Entfernung) extrahiert. Die wässrige Phase wurde eingedampft und i.HV. getrocknet. Der Rückstand wurde in 50 ml H₂O und 1 g NaHCO₃ gelöst, unter kräftigem Rühren mit *ca.* 1 ml Chlorameisensäurebenzylester versetzt, noch 30 Min. gerührt, dann mit CH₂Cl₂ extrahiert, der CH₂Cl₂-Extrakt getrocknet und i.V. eingedampft. Durch mehrfaches Ausziehen mit Hexan wurde der Benzylalkohol abgetrennt und der Rückstand durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 99:1) gereinigt. Das Benzyloxycarbonyl-Derivat von **20** [IR. (CHCl₃): 1696 br. (Amid I und *N,N*-disubst. Amid), 1520 (Amid II)] wurde in 5 ml 33proz. HBr in Eisessig gelöst und nach 10 Min. i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in H₂O gelöst und an Amberlite IRA-410 (OH⁻-Form) ausgetauscht. Ausbeute an **20**: 14 mg (38%). - IR.: 3450, 3280 (HN), 1660 (Amid I), 1515 (Amid II). - FD/MS.: 768 ([*M* + 1]⁺). - Na/FD/MS.: 790 ([*M* + Na]⁺), 768 ([*M* + 1]⁺).

Durch Behandlung einer Probe **20** mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 wurde 13,17,21,25,29,33,37,41,45,49-Decaacetyl-13,17,21,25,29,33,37,41,45,49-decaaza-52-dopentacontanolactam (**22**) gebildet, welches durch präp. DC. (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 3:2) gereinigt wurde. - IR.: 3400 br. (HN), 1635 br. (*N,N*-disubst. Amid, Amid I), *ca.* 1520 schwach (Amid II). - Na/FD/MS.: 1210 ([*M* + Na]⁺).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Stephanou, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 62, 1932 (1979).
- [2] C.A. Brown, *J. chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 222.
- [3] U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 62, 811 (1979).
- [4] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1342 (1978).
- [5] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Angew. Chemie* 90, 210 (1978); *Angew. Chemie*, Int. Ed. 17, 200 (1978).
- [6] A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1050 (1978).
- [7] S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhlen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigle, *Science* 178, 871 (1972).
- [8] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1039 (1978).
- [9] H.J. Veith, *Angew. Chemie* 88, 762 (1976).
- [10] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, *Helv.* 59, 3013 (1976).