

95. Umamidierungsreaktionen an cyclischen Amino-amid-Systemen¹⁾

3. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen²⁾

von Armin Guggisberg, Urs Kramer³⁾, Christian Heidelberger,
Ramamurty Charubala, Euripides Stephanou³⁾,
Manfred Hesse und Hans Schmid†

Organisch-chemisches Institut der Universität,
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(27. XII. 77)

Transamidation Reactions with Cyclic Amino-amides

Summary

Lactames which are substituted at the nitrogen atom by a 3-aminopropyl residue are transformed under base catalysis to cyclic amino-amides enlarged by 4 ring atoms. The formed ring must be at minimum 12-membered. *Scheme 2* illustrates this result: the 8-membered **7** is transamidated in 96% yield to the 12-membered ring **8** (in the presence of potassium 3-aminopropylamid in 1,3-propanediamine), the 9-membered **10** to the 13-membered ring **11** (97%) and the 11-membered **14** to the 15-membered ring **15**. Furthermore, the 13-membered ring **27** (*Scheme 5*) is transformed to the 17-membered **28**. In the case of the 15-membered lactame **15** it is demonstrated that **14** is not formed back under the conditions of the transamidation.

Large ring lactames which are substituted at the nitrogen atom by a 3-(alkyl-amino)propyl group lead under base catalysis to an equilibrium mixture, e.g. the 17-membered **26** is in equilibrium with the 21-membered **29**. This result is similar to the behavior of the corresponding open-chain amino-amides [2].

Because of transannular interactions, the 11-membered ring **2** is not stable: transamidation of the 7-membered **1** (*Scheme 1*) doesn't give the expected **2**, but its water elimination product **3** in small yield. The *N*-tosyl derivative of **2**, namely **20**, is synthesized by an independent route (*Scheme 3*). Detosylation of **20** yields the 7-membered **1** instead of **2**. Concerning the mechanism of this interesting reaction see *Scheme 4*.

In der 1. Mitteilung dieser Reihe wurden Umamidierungsreaktionen an offenkettigen Amino-amiden studiert [2]. Die Frage interessierte nun, welches Verhal-

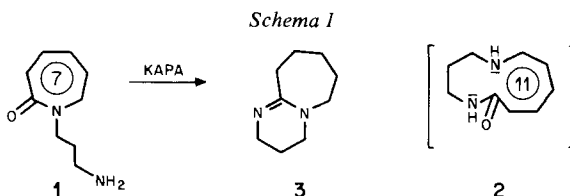
1) Auszugsweise vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern, 8.10.1977.

2) 2. Mitt. s. [1].

3) Teil der geplanten Dissertationen von U.K. & E.S., Universität Zürich.

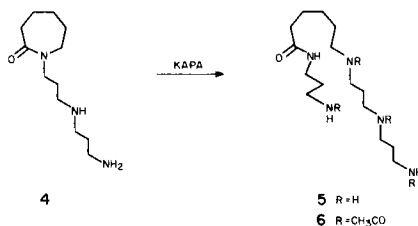
ten Aminolactame unter den gleichen Umamidierungsbedingungen zeigen. - Entsprechend der Grösse des Lactamringes im Ausgangsmaterial lassen sich die Reaktionen mit normalen, mittleren und grossen Lactamringen unterscheiden.

1. *Umamidierungsreaktionen von Aminolactamen normaler und mittlerer Ringgrösse.* Als Beispiel für das Verhalten eines Lactams mit normaler Ringgrösse wurde das 7-gliedrige *N*-(3-Aminopropyl)- ϵ -caprolactam (**1**; $M=170$) mit Kalium-3-amino-propylamid in 1,3-Propandiamin (= KAPA-Reagens [3]) umgesetzt (*Schema*



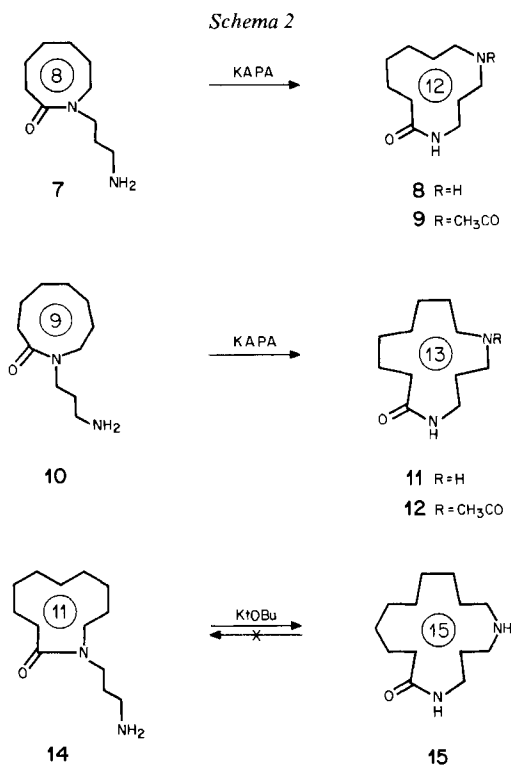
1). Anstelle des zu erwartenden 11-gliedrigen Azalactams **2** entstand jedoch in kleiner Menge das bicyclische Wasserabspaltungsprodukt 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (= DBU [4] [5]; **3**; $M=152$) neben viel Edukt.

In der Annahme, dass das 11-gliedrige Produkt **2** infolge transanularer Wechselwirkung unter den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen instabil ist, wurde das gegenüber **1** um eine zusätzliche Diaminopropyl-Einheit erweiterte **4** ($M=227$) der Umamidierung unterworfen. Anstelle des möglichen 15-gliedrigen Ringes, der eine 11-gliedrige Zwischenstufe durchlaufen muss (vgl. [6]), wurde jedoch durch Angriff des Anions von 1,3-Propandiamin des KAPA-Reagens die offenkettige Verbindung **5** gebildet, die in Form ihres *N,N',N'',N'''*-Tetraacetylderivates **6** ($M=469$) isoliert und charakterisiert wurde. Es wird gegenwärtig jedoch versucht, durch Verwendung sterisch gehinderter, starker Basen die Bildung von Nebenprodukten auszuschalten.



Wurde hingegen die um eine CH_2 -Gruppe gegenüber **1** erweiterte Ringverbindung **7** ($M=184$) mit dem KAPA-Reagens umgesetzt, so bildete sich in 96proz. Ausbeute 8-Aza-11-undecanlactam (**8**, $M=184$), welches auch durch sein *N*-Acetyl-Derivat **9** ($M=226$) charakterisiert wurde (*Schema 2*).

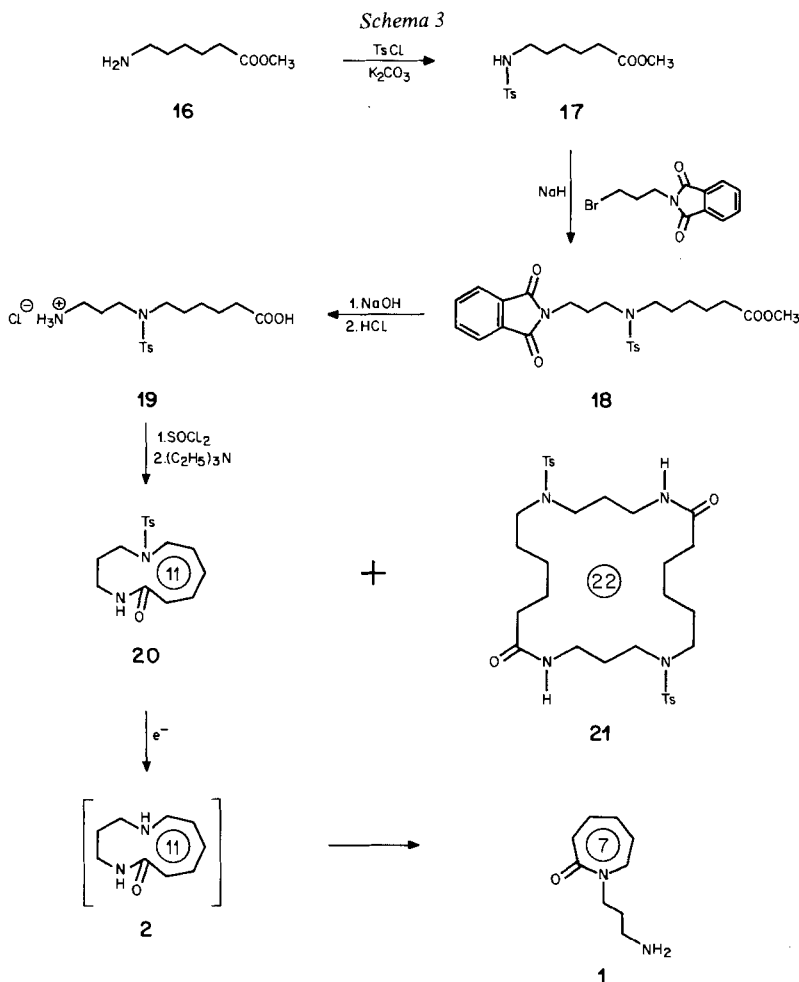
Das 9-gliedrige Analogon **10** ($M=198$) lieferte in 97proz. Ausbeute das 13-gliedrige Azalactam **11** ($M=198$), charakterisiert als *N*-Acetyl-Derivat **12** ($M=240$) (*Schema 2*). Die Überführung von **10** in **11** gelang auch mit Kalium-*t*-butylat in absolutem Toluol, jedoch in kleinerer Ausbeute. Schliesslich wurde auch *N*-(3-Aminopropyl)-10-decanlactam (**14**, $M=226$) mit Kalium-*t*-butylat in absolutem Toluol in 11-Aza-14-tetradecanlactam (**15**, $M=226$) übergeführt (*Schema 2*). Die Rückreaktion $15 \rightarrow 14$ fand unter den Bedingungen der Hinreaktion nicht statt.



Die in guter Ausbeute verlaufende Umamidierung des 8-gliedrigen Aminolactams **7** zum 12-gliedrigen **8** und das Scheitern der Umwandlung des 7-gliedrigen **1** zum 11-gliedrigen **2** unter den gleichen Bedingungen legte den Schluss nahe, dass **2** instabil ist. Um auszuschliessen, dass das stark basische Reaktionsmedium für die Instabilität des aus **1** zu erwartenden Produktes **2** verantwortlich ist, wurde versucht, **2** auf einem anderen Wege in Analogie zur Synthese der *Oncinotis*-Alkaloide [7] herzustellen (*Schema 3*).

Ausgehend von 6-Aminohexansäure wurde über deren Methylester **16** die *N*-Tosylverbindung **17** hergestellt. Die *N*-Alkylierung von **17** zu **18** erfolgte mit *N*-(3-Brompropyl)phthalimid in Gegenwart von NaH/DMF. **18** wurde mit wässriger NaOH-Lösung partiell hydrolysiert und mit 3*N* HCl in die *N*-geschützte Aminosäure **19** übergeführt. Die Cyclisierung erfolgte mit dem Säurechlorid von **19** bei hoher Verdünnung mit $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$. Neben dem gewünschten 11-gliedrigen 7-Tosyl-7-azalactam **20**⁴⁾ (Smp. 185,5–186,2°, IR.: 3460 (HN), 1658, 1528 (Amid I und II), 1605, 1500 (Aromat), 1338, 1160, 1093 (Sulfonamid)), welches in 26proz. Ausbeute anfiel, wurde in ebenfalls 26proz. Ausbeute das Cyclodimerisierungsprodukt **21**⁴⁾ (Smp. 202–203,4°, IR.: 3450, 3400, 3335 (HN), 1653, 1528 (Amid I und II), 1602, 1498 (Aromat), 1338, 1160, 1092 (Sulfonamid)) gebildet. In Form

⁴⁾ Im MS. wurden keine Molekular-Ionen, sondern nur die $[M-\text{Tosyl}]^+$ -Signale registriert: für **20** bei *m/e* 169 und für **21** bei *m/e* 493.

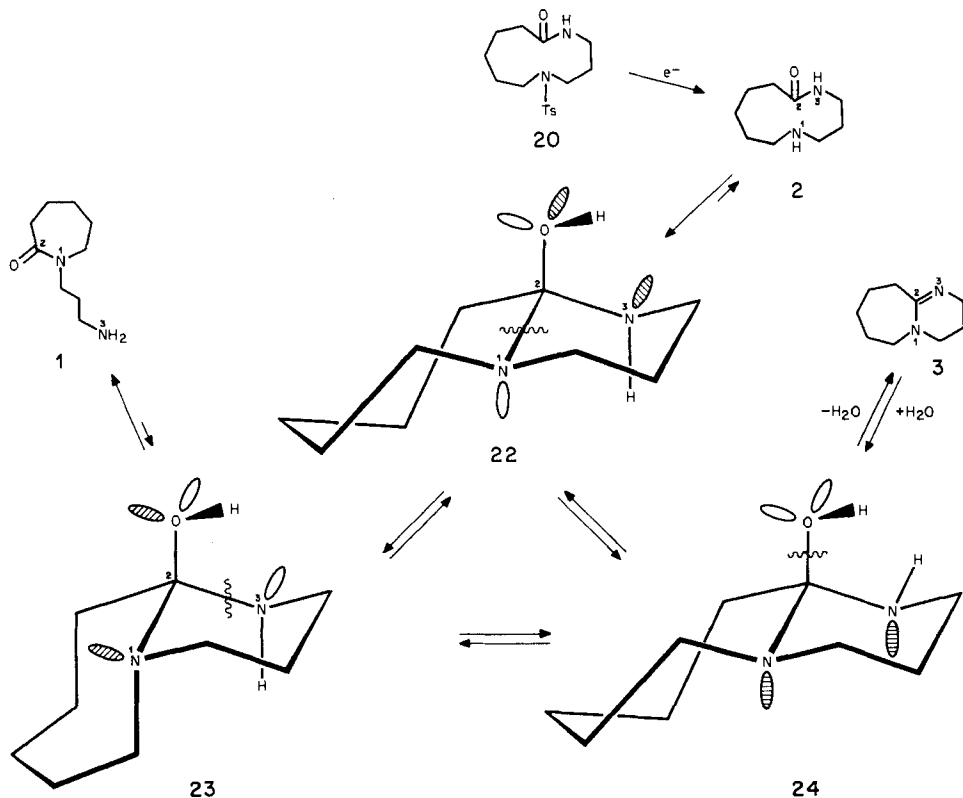


seines *N*-Tosylderivates **20** ist also das 11-gliedrige Azalactam **2** stabil. Bei der elektrolytischen Enttosylierung von **20** in methanolischer Tetramethylammoniumchlorid-Lösung (vgl. exper. Teil) ging aber das intermediär gebildete **2** unter Ringkontraktion in das 7-gliedrige **1** über. Unter den Reduktionsprodukten liess sich die bicyclische Verbindung **3** (*Schema 1*) nicht nachweisen; nur ein (elektrolytisches) Reduktionsprodukt von **3** wurde in geringer Menge isoliert⁵⁾.

Die Elektrolyse der *N*-Tosyl-Verbindung **20** dürfte stereoelektronisch kontrolliert [8] [2] sein und gemäss *Schema 4* ablaufen. Danach bildet sich zuerst das Azalactam **2**, in welchem wegen der Ringgrösse das Amino-Stickstoffatom leicht die gegenüberliegende Lactam-Carbonylgruppe unter Bildung des Zwischenproduktes **22** angreifen kann. **22** könnte auch direkt aus **20** oder aus einer Zwischenstufe der Elektrolyse gebildet werden. Zwischen **2** und **22** besteht ein Gleich-

⁵⁾ Über die Bildung und die Eigenschaften von Verbindungen vom Typ **3** wird später berichtet.

Schema 4



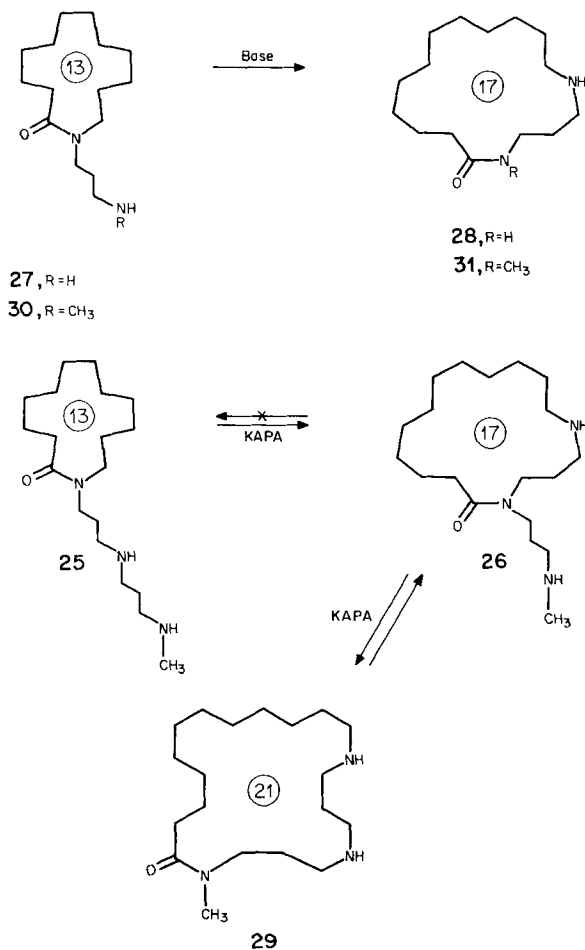
gewicht, welches praktisch vollständig auf der Seite von **22** liegt. Letzteres ist seinerseits mit mehreren Invertomeren im Gleichgewicht, z. B. mit **23** und **24**. Die Spaltung der neu gebildeten N(1),C(2)-Bindung von **22** wird durch die antiperiplanare Anordnung von zwei Orbitalen freier Elektronenpaare begünstigt (vgl. *Schema 4*). Im Invertomeren **23** ist aus dem gleichen Grund ausser der Spaltung von N(1),C(2) auch diejenige von N(3),C(2) begünstigt; letztere führt zu **1**.

Die stereoelektronisch kontrollierte Spaltung des Invertomeren **24** führt unter Wasserabspaltung zu **3**. Aufgrund der Bildung eines (elektrolytischen) Reduktionsproduktes von **3**⁵⁾ ist anzunehmen, dass **3** bereits während der Enttosylierung entsteht; **1** ist jedoch das unter den Reaktionsbedingungen bevorzugte Produkt. Es sei erwähnt, dass **3** basenkatalysiert in **1** und **1** in Substanz langsam in **3** übergeht⁵⁾, im letzteren Fall über die in *Schema 4* angegebenen Zwischenstufen.

Aus der Produktanalyse der normalen und mittleren Ringverbindungen der in dieser Mitteilung behandelten Azalactame ergibt sich folgendes: Das 7-gliedrige **1** ist stabiler als das 11-gliedrige **2**, hingegen sind die 8- und 9-gliedrigen Lactame instabiler als die entsprechenden 12- und 13-gliedrigen Verbindungen. Ein 13-gliedriger Lactamring (z. B. **25**, siehe später) scheint jedoch gegenüber grösseren Ringen (z. B. **26**, *Schema 5*) weniger begünstigt zu sein, also noch schwache transannuläre

Wechselwirkungen aufzuweisen. Die Grenze für die Bildung grösserer aus kleineren Ringen nach der Umamidierungsmethode liegt, wie aus den oben angeführten Beispielen hervorgeht, auf der Produktseite beim 11-gliedrigen Azalactam. Dieses und kleinere Homologe können durch die Umamidierungsreaktion nicht hergestellt werden, weil sie gegenüber den Konkurrenzprodukten nicht begünstigt sind. Vom 12-gliedrigen Ring an verläuft die Umamidierungsreaktion mit sehr guten Ausbeuten.

Schema 5

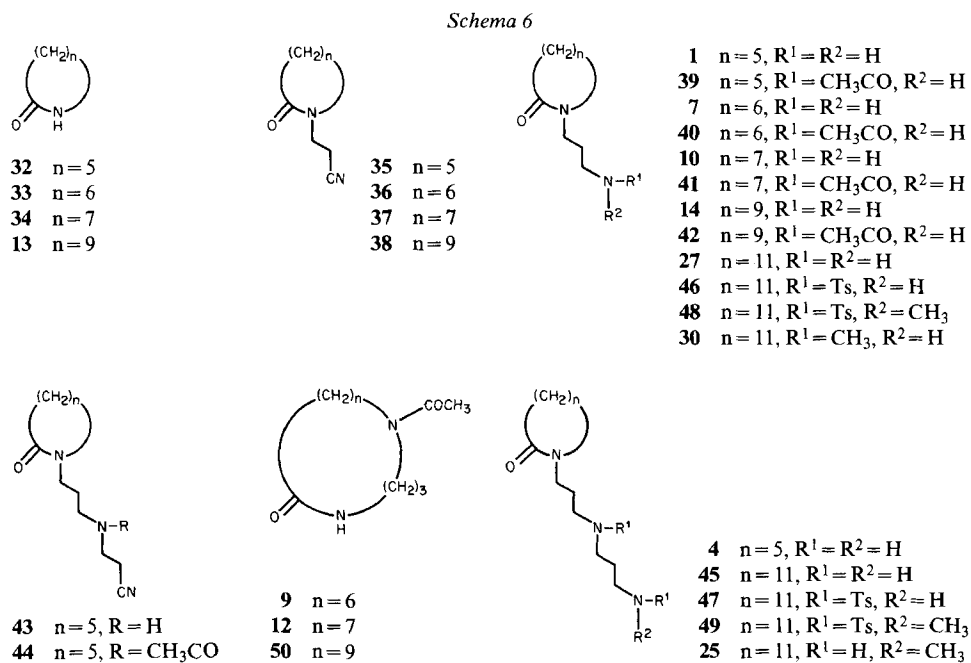


2. *Umamidierungen an Aminolactamen mit grossen Ringen.* Beim Behandeln von *N*-(3-Aminopropyl)-12-dodecanolactam (27) in wasserfreiem Medium mit Base entstand 13-Aza-16-hexadecanolactam (28) [6] (Schema 5). Ausser dem KAPA-Reagens eigneten sich Kalium-*t*-butylat in Toluol, Natriumäthylat in Toluol und 1 N KOH in CH₃OH/H₂O 4:1 für diese Reaktion (vgl. [6]), wobei sich das KAPA-Reagens als am vorteilhaftesten erwies.

Wurde das 13-gliedrige Diaminolactam **25** ($M=325$) mit KAPA behandelt, so bildete sich ein Gemisch von 13-Aza-16-hexadecan- $[N-(3\text{-methylamino})\text{propyl}]\text{lactam}$ (**26**, $M=325$) und 13,17-Diaza-20-eicosan- $(N\text{-methyl})\text{lactam}$ (**29**, $M=325$) im Verhältnis von ca. 1:2⁶⁾ 7); das Ausgangsmaterial **25** war nicht mehr nachweisbar. Zum gleichen Verhältnis von **26** zu **29** führte die basenkatalysierte Behandlung von reinem **29**; auch in diesem Falle entstand kein **25**. Dies steht auch im Einklang mit dem Befund, dass aus **30** ($M=268$; *Schema 5*) quantitativ **31** ($M=268$) entsteht und letzteres unter basischen Bedingungen nicht zu **30** rückreagiert. Das Gleichgewicht **26/29** entspricht demjenigen der offenkettigen $N-(3\text{-}(Alkylamino)\text{propyl})\text{-}N\text{-hexyl-heptanamide}$ (s. [2], darin *Schema 4*), d. h. **26** und **29** sind frei von transanularen Wechselwirkungen. Demgegenüber scheinen in den 13-gliedrigen Ringen **30** und **25** noch Wechselwirkungen vorhanden zu sein, die sie gegenüber den 17-gliedrigen Lactamringen destabilisieren. Wäre das nicht der Fall, so müsste auch **25** im Gleichgewicht mit **29** und **26** liegen.

Für die angeführten Ringerweiterungsreaktionen (**7** → **8**, **10** → **11**, **14** → **15**, **27** → **28**, **30** → **31** und **25** → **26** ⇌ **29**) gelten dieselben stereoelektronischen Betrachtungen wie bei den offenkettigen Amino-amid-Systemen [2].

3. *Synthesen* (vgl. *Schema 6*). Die für die Umamidierungsreaktionen benötigten Reaktanden **1**, **4**, **7**, **10**, **14**, **25**, **27** und **30** wurden alle prinzipiell gleich hergestellt. Gewisse Varianten ergaben sich durch die im Laufe der Synthesearbeiten eingetretenen methodischen Verbesserungen.



6) Bezüglich dieser repetierenden Ringerweiterungsreaktion, der «Zip»-Reaktion, vgl. [1] [6].

7) Vgl. exper. Teil.

Ausgehend von den Natriumsalzen der Lactame **32**, **33**, **34** und **13** wurden mit Acrylonitril die *N*-(2-Cyanoäthyl)- ω -alkanlactame **35**, **36**, **37** bzw. **38** hergestellt. Die katalytische Hydrierung in $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ mit H_2/Pt ergab die Amine **1**, **7**, **10** und **14**, die durch deren *N*-Acetyl-Derivate **39**, **40**, **41** bzw. **42** charakterisiert wurden. Cyanoäthylierung von **1** mit Acrylonitril ergab das Aminonitril **43** (*N*-Acetyl-Derivat: **44**). Katalytische Hydrierung von **43** lieferte **4**.

Die *N*-Methylverbindungen **30** und **25** wurden hergestellt durch Tosylierung der Amine **27** [6] bzw. **45** [6] zu **46** und **47**, gefolgt von Methylierung des Natriumsalzes mit CH_3I zu **48** bzw. **49** und elektrolytischer Enttosylierung.

Von den Umamidierungsprodukten **8**, **11** und **15** wurden die *N*-Acetylderivate **9**, **12** bzw. **50** hergestellt (vgl. exper. Teil).

Die analytische Unterscheidung der Reaktanden der Umamidierungsreaktionen erfolgte durch DC. (vgl. *Tabelle* im exper. Teil), durch IR.-Spektren (*N,N*-disubstituierte bzw. *N*-monosubstituierte Amide), durch Massenspektren, die charakteristische Unterschiede aufweisen, durch NMR.-Spektren im Falle der Isomeren **30/31** bzw. **25/26/29** und durch das Verhalten gegenüber dem Fluram-Reagens [9] [6].

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Unser Dank gilt ferner Herrn *H. Frohofer* und Mitarbeitern für IR.-Spektren und Mikroanalysen und Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: s. [2].

1. *N*-(3-Aminopropyl)- ϵ -caprolactam (1). - 1.1. *N*-(2-Cyanoäthyl)- ϵ -caprolactam (**35**). Entsprechend [4] [5] wurden zu einem Gemisch von 20,09 g ϵ -Caprolactam (**32**), 64 mg pulverisiertem KOH und 6 mg Hydrochinon innerhalb von 30 Min. tropfenweise 31,5 ml Acrylonitril bei 90° unter Rühren zugegeben. Nach 40 Min. wurde mit 2N HCl neutralisiert, mit CH_3OH versetzt, die Lösung so weit als möglich i.V. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und die Lösung erschöpfend mit CHCl_3 ausgezogen. Nach dem Eindampfen ergab der Auszug 27 g **35**, welches nach DC. noch ca. 10% **32** enthält. Zur Analyse wurde eine Probe bei 130-140°/0,001 Torr destilliert, farbloses Öl. - IR.: 2260 (CN), 1639 (*N,N*-disubst. Amid).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (166,22) Ber. C 65,03 H 8,49 N 16,85% Gef. C 64,93 H 8,72 N 16,66%

1.2. *N*-(3-Aminopropyl)- ϵ -caprolactam (1). 8,37 g (50,4 mmol) des noch mit ϵ -Caprolactam verunreinigten **35** (s. 1.1) wurden in 400 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ und 5,36 g (52,5 mmol) konz. Schwefelsäure in Gegenwart von 920 mg PtO_2 (*Heraeus*) 6 Std. bei 3,75 atm H_2 und 20° in der *Parr*-Apparatur hydriert. Dann wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. von $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ befreit, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor 24 Std. mit Äther **32** entfernt, die schwefelsaure Lösung mit 10N KOH basisch gestellt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und der CH_2Cl_2 -Auszug abgedampft: 6,25 g **1**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert (90-95°/0,001 Torr). - IR.: 1630 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 170 (M^+ , 100), 153 (16), 152 (10), 140 (45), 127 (98), 114 (30), 112 (23), 98 (40), 85 (30), 84 (24), 70 (27), 69 (20), 56 (35).

Eine Probe **1** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 zu *N*-(3-(Acetamido)propyl)- ϵ -caprolactam (**39**) acetyliert und letzteres zur Analyse destilliert (130°/0,001 Torr). - IR.: 3360 (HN), 1663, 1628, 1515 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 212 (M^+ , 75), 184 (10), 140 (95), 127 (40), 126 (40), 112 (40), 98 (100), 84 (35), 69 (25).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (212,29) Ber. C 62,23 H 9,49% Gef. C 61,95 H 9,50%

1.3. *1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en* (=DBU, **3**) aus **1**. Zu einer klaren Lösung von 0,6 g 35proz. KH/Öl-Dispersion in 5 ml 1,3-Propandiamin [2] wurden 808 mg **1**, welches bis zur Gewichtskonstanz mit Toluol gefriergetrocknet worden war, unter abs. Argon bei 20° gegeben. Nach 1,5 Std.

Tabelle. Rf-Werte

Verbin- dungs-Nr.	Lauf- system ^{a)}	Rf	Verbin- dungs-Nr.	Lauf- system ^{a)}	Rf
1	I	0,68	15	II	0,44
3	I	0,25	30	III	0,54
7	II	0,40	31	III	0,70
8	II	0,80	25	II	0,23
10	II	0,39	26	II	0,25
11	II	0,52	29	II	0,44
14	II	0,39			

^{a)} I: SiO₂, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 15:5:2. II: SiO₂, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 9:1:1. III: Al₂O₃, CHCl₃/CH₃OH 4:1.

wurden ca. 15 ml Wasser zugefügt, die Lösung i.V. bei 70–100° soweit als möglich eingedampft, der ölige Rückstand in 20 ml 5N KOH aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Abdampfen des Extraktes wurde der Rückstand mit CH₃OH/H₂O 19:1 aufgenommen, die Lösung mit Pentan extrahiert (Entfernen des Öles) und die methanolische Lösung eingedampft. Der Rückstand (647 mg) ergab bei der Chromatographie (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 15:5:2) 482 mg **1** und 147 mg **3**, identisch mit DBU, welches nach [4] synthetisiert wurde. – IR.: 1612 (C=N, [10]). – MS.: 152 (M⁺, 100), 151 (92), 137 (43), 123 (52), 98 (45), 96 (60).

2. N-(7-Amino-4-azaheptyl)-ε-caprolactam (4). – 2.1. N-(6-Cyano-4-azaheptyl)-ε-caprolactam (**43**). 4,549 g **1** und 36 ml Acrylonitril wurden zusammen 4 Std. bei 20° in der Dunkelheit stehen gelassen. Danach wurde i.V. abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 9:1) gereinigt: 5,8 g **43**. Zur Analyse wurde eine Probe bei 130–140°/0,001 Torr destilliert. – IR.: 3290 (HN), 2255 (CN), 1628 (N,N-disubst. Amid). – MS.: 223 (M⁺, 40), 196 (10), 183 (50), 154 (55), 141 (30), 140 (50), 127 (100), 126 (60), 114 (40), 112 (20), 110 (20), 99 (35), 98 (40), 83 (25), 70 (50).

C₁₂H₂₁N₃O (223,34) Ber. C 64,54 H 9,47 N 18,81% Gef. C 64,76 H 9,17 N 18,81%

N-(4-Acetyl-6-cyano-4-azaheptyl)-ε-caprolactam (**44**). Eine Probe **43** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 acetyliert. – IR.: 2250 (CN), 1633 br. (N,N-disubst. Amid). – MS.: 265 (M⁺, 9), 222 (15), 154 (35), 140 (75), 127 (65), 126 (60), 114 (40), 112 (60), 109 (50), 98 (100), 84 (40), 70 (40).

2.2. N-(7-Amino-4-azaheptyl)-ε-caprolactam (**4**). 4,149 g **43** wurden entsprechend 1.2 hydriert: 3,51 g **4**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert (125°/0,001 Torr). – IR.: 3400 br. (HN), 1630 (N,N-disubst. Amid). – MS.: 228 (17), 227 (M⁺, 36), 210 (10), 207 (7), 183 (37), 154 (100), 140 (32), 127 (26), 126 (40), 114 (32), 98 (45), 87 (29), 84 (42).

2.3. 14-Acetylamino-7,11-diacetyl-7,11-diaza-14-tetradecan-[N-(3-acetylamino)propyl]amid (**6**) aus **4**. 0,84 g frisch destilliertes **4** wurden analog 1.3 umgesetzt und aufgearbeitet. Anstelle der Chromatographie wurden 380 mg Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das Produkt **6** über Kieselgel (CHCl₃/CH₃OH 9:1) filtriert und i.V. getrocknet. – IR.: 3450, 3330 (HN), 1660, 1630, 1520 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). – MS.: 469 (M⁺, 3), 454 (2), 451 (2), 426 (30), 408 (3), 397 (15), 384 (6), 367 (19), 355 (13), 341 (7), 312 (23), 298 (21), 285 (15), 268 (40), 256 (30), 242 (30), 228 (7), 213 (17), 199 (20), 185 (7), 171 (14), 155 (50), 143 (14), 129 (18), 117 (13), 100 (100), 86 (11), 70 (17).

3. Synthese von 7-Tosyl-7-aza-10-decanlactam (20). – 3.1. 6-Tosylaminohexansäure-methylester (**17**). 5 g 6-Aminohexansäure-methylester-hydrochlorid, hergestellt aus 6-Aminohexansäure (Fluka) wurden wie üblich mit 16 g Tosylchlorid in wässriger K₂CO₃-Lösung bei 60° 2 Std. umgesetzt, vgl. [2]. Das Rohprodukt (**17** und die entsprechende Carbonsäure) wurde mit abs. Methanol und einer katalytischen Menge konz. Schwefelsäure nachverestert. Umkristallisation aus Äther/Hexan lieferte 7,46 g (90,5%) **17**, farblose Kristalle, Smp. 46,6–47,4°. – IR.: 3285, 3385 (HN), 1735 (Ester), 1605 (Aromat), 1332, 1160, 1096 (Sulfonamid). – MS.: 300 (0,2), 299 (M⁺, 0), 268 (4), 184 (37), 155 (100), 144 (91), 126 (8), 112 (44), 96 (24), 91 (80).

3.2. 10-Phthalimido-7-tosyl-7-azadecansäure-methylester (**18**). 2 g **17** in 20 ml abs. DMF wurden mit 353 mg 50proz. NaH/Öl-Dispersion versetzt und 30 Min. bei 20° gerührt. Dann wurden 1,85 g

N-(3-Brompropyl)phthalimid (*Fluka*) in 6 ml DMF zugegeben und weitere 2 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde i.V. von DMF befreit, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 1N HCl neutralisiert und mit CH₂Cl₂ ausgezogen. Der Rückstand, der nach DC. noch wenig **17** enthält, wurde ohne weitere Reinigung in Versuch 3.3 eingesetzt. Zur Analyse wurden 100 mg Rückstand durch präp. DC. (untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 49:1:5) gereinigt: 72 mg **18**. - IR.: 1778, 1718 (Phthalimid, Ester), 1603, 1472, 1400 (Aromat), 1342, 1160, 1092 (Sulfonamid). - MS.: 486 (*M*⁺, 0), 455 (1), 371 (1), 331 (15), 269 (3), 267 (3), 250 (4), 198 (32), 188 (62), 187 (30), 184 (65), 169 (20), 160 (100), 155 (85), 130 (15), 104 (20), 91 (98).

3.3. *10-Amino-7-tosyl-7-azadecansäure-hydrochlorid* (**19**). 3,15 g rohes **18** (vgl. 3.2) in 20 ml C₂H₅OH und 9 ml 2N NaOH wurden 16 Std. bei 20° hydrolysiert. Danach wurde die Lösung i.V. vom C₂H₅OH befreit, in wässriger Salzsäure aufgenommen, die entstehende Dicarbonsäure mit CH₂Cl₂ extrahiert und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml 3N HCl 1 Std. unter Rückfluss und Rühren erhitzt, die Lösung dann soweit als möglich eingedampft, 2mal mit Wasser nachverdampft und der Rückstand zur Entfernung von Phthalsäure und der noch in geringen Mengen vorhandenen, aus **17** entstandenen Säure mit Äther wiederholt ausgezogen: 2,17 g (88% bzgl. **17**) DC.-reiner Rückstand **19** vom Smp. 113,3-114,3° (Aceton/Äther). - IR. (KBr): 3430, 3080 (HN), 1725 (COOH), 1602, 1498, 1465 (Aromat), 1342, 1158, 1090 (Sulfonamid). - MS.: 343 (1), 342 (*M*⁺, 0), 298 (1), 182 (43), 158 (100), 155 (21), 144 (83), 140 (18), 126 (22), 112 (16), 98 (16), 91 (50).

C₁₆H₂₆N₂O₄S · HCl (378,92) Ber. C 50,72 H 7,18% Gef. C 50,98 H 7,46%

3.4. *7-Tosyl-7-aza-10-decanlactam* (**20**) und *7,18-Ditosyl-12-oxo-7,11,18-triaza-21-heneicosanlactam* (**21**). 1 g getrocknetes **19** wurde in 2 ml abs. Benzol gelöst und mit 3 ml SOCl₂ versetzt. Nach 1 Std. bei 20° wurde das Gemisch i.HV. zur Trockne gebracht und dann in 50 ml abs. Benzol gelöst. Die Cyclisierung erfolgte nach [7]: Die Säurechloridlösung und eine Lösung von 3 ml Triäthylamin in 50 ml abs. Benzol wurden gleichzeitig mit gleicher Tropfgeschwindigkeit in 300 ml vorgelegtes abs. Benzol innerhalb von 3 Std. bei 20° unter intensivem Rühren getropft (Stationärkonzentration an Säurechlorid ca. 3,3 · 10⁻⁶M). Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in wässriger K₂CO₃-Lösung aufgenommen, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, der Extrakt eingedampft (828 mg) und chromatographiert (CHCl₃, gesättigt mit 25proz. Ammoniak). Die schnellst wandernde Fraktion ergab 225 mg kristallines **20**, die folgende Fraktion (350 mg) bestand grösstenteils aus kristallinem **21**.

20: Smp. 185,5-186,2° (CHCl₃/Äther). - IR.: 3460 (HN), 1658, 1528 (Amid I und II), 1605, 1500 (Aromat), 1338, 1160, 1093 (Sulfonamid). - MS.: 325 (0,3), 324 (*M*⁺, 0), 169 (*M*⁺ - Tosyl, 84), 155 (8), 152 (35), 140 (100), 126 (13), 124 (9), 114 (13), 112 (12), 91 (38).

C₁₆H₂₄N₂O₃S (324,44) Ber. C 59,23 H 7,46% Gef. C 59,49 H 7,56%

Umkristallisation des kristallisierten rohen **21** aus CHCl₃/CH₃OH/Aceton lieferte 224 mg DC.-einheitliches **21** vom Smp. 202-203,4°. - IR.: 3450, 3400, 3335 (HN), 1653, 1528 (Amid I und II), 1602, 1498 (Aromat), 1338, 1160, 1092 (Sulfonamid). - MS.: 648 (*M*⁺, 0), 493 (*M*⁺ - Tosyl, 100), 475 (12), 197 (12), 155 (11), 152 (24), 91 (40).

3.5. *N*-(3-Aminopropyl)-ε-caprolactam (**1**) aus **20**. 100 mg **20** wurden elektrolytisch enttosyliert (35 ml CH₃OH, 3,3 g (CH₃)₄NCl, 30 Min, 20°; vgl. [2]). Der pH-Wert der elektrolysierten Lösung betrug ca. 7. Dann wurde mit 6N HCl angesäuert (pH ca. 3) und im RV. (45° Badtemp.) zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit K₂CO₃ gesättigt, mit CH₂Cl₂ ausgezogen und der Extrakt eingedampft. Der Rückstand (46,3 mg) wurde durch präp. DC. (untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 9:1:1) gereinigt: 1,5 mg Reduktionsprodukt A (schnellst wandernd) und 20 mg **1**. **1** wurde mit dem Präparat aus 1.2 durch DC., positive Fluramreaktion, IR. und MS. identifiziert. Bei A handelt es sich um ein sauerstoffreies Reduktionsprodukt aus **3** (vgl. 1.3)⁵.

4. *N*-(3-Aminopropyl)-7-heptanlactam (**7**). - 4.1. *N*-(2-Cyanoäthyl)-7-heptanlactam (**36**). 6 g Natriumäthylat und 11,1 g 7-Heptanlactam (**33**; *Fluka*) in 250 ml abs. Toluol, wurden tropfenweise mit 30 ml Acrylonitril so versetzt, dass die Temp. der Lösung 30° nicht überstieg. Danach wurde mit 1N H₂SO₄ neutralisiert, 250 ml Äther zugegeben, abdekantiert und mit Äther nachgewaschen, die wässrige Phase eingedampft, der Rückstand in H₂O/CH₃OH 1:19 gelöst, in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor

mit Hexan ausgezogen und der Hexanauszug i.HV. getrocknet: 13,1 g rohes **36**, welches direkt weiterverarbeitet wurde.

4.2. *N*-(3-Aminopropyl)-7-heptanlactam (**7**). Entsprechend 1.2 wurden 4,3 g rohes **36** hydriert und aufgearbeitet: 3,50 g **7**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert (107°/0,001 Torr). - IR.: 1620 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 184 (M^+ , 65), 154 (85), 141 (100), 128 (50), 126 (38), 113 (49), 112 (54), 99 (40), 98 (55), 84 (44), 70 (60).

$C_{10}H_{20}N_2O$ (184,28) Ber. C 65,18 H 10,94% Gef. C 64,98 H 10,70%

Eine Probe **7** ergab nach üblicher Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin und nachfolgender Destillation bei 170-180°/0,001 Torr *N*-[3-(Acetamido)propyl]-7-heptanlactam (**40**). - IR.: 3360 (HN), 1660, 1620, 1530 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 226 (M^+ , 22), 198 (31), 155 (43), 154 (100), 126 (44), 112 (68), 100 (42), 98 (40), 83 (34).

4.3. 8-Aza-11-undecanlactam (**8**) aus **7**. 150 mg **7** wurden analog 1.3 umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Chromatographie (Alox, $CHCl_3$) fielen 142 mg (96%) **8** an. Zur Analyse wurde destilliert (80-100°/0,001 Torr). - IR.: 3260 (HN), 1645, 1530 (Amid I und II). - MS.: 184 (M^+ , 57), 155 (20), 141 (100), 127 (30), 112 (90), 99 (55), 98 (55), 97 (53), 84 (75), 70 (95).

$C_{10}H_{20}N_2O$ (184,28) Ber. C 65,18 H 10,94% Gef. C 64,98 H 11,05%

Eine Probe **8** wurde in das Hydrochlorid übergeführt und aus C_2H_5OH /Äther umkristallisiert, Smp. 179-180°.

Eine Probe **8** ergab nach üblicher Acetylierung und Umkristallisation aus Essigester/Äther farbloses kristallines 8-Acetyl-8-aza-11-undecanlactam (**9**) vom Smp. 113-114,5°. - IR.: 3455, 3320 (HN), 1660, 1630, 1510 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 227 (2), 226 (M^+ , 1), 183 (100), 166 (7), 154 (7), 141 (8), 128 (6), 126 (5), 112 (14), 100 (9), 98 (8), 84 (13), 70 (17).

5. *N*-(3-Aminopropyl)-8-octanlactam (**10**). - 5.1. 8-Octanlactam (**34**). Aus 15 g käuflichem Cyclooctanon wurden über das Oxim mit konz. Schwefelsäure nach Beckmann 14,9 g (89%) **34** hergestellt (vgl. [11]), Smp. 74-77° (Äther).

5.2. *N*-(2-Cyanoäthyl)-8-octanlactam (**37**). 2 g **34** wurden mit einer äquimolaren Menge $NaOC_2H_5$ in C_2H_5OH behandelt und mit Acrylonitril entsprechend 1.1 umgesetzt und aufgearbeitet. Die Chromatographie (Kieselgel, $CHCl_3/CH_3OH$ 99:1) lieferte 2,75 g (100%) **37**. Destillation bei 120-130°/0,001 Torr. - IR.: 2255 (CN), 1631 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 194 (M^+ , 27), 154 (32), 83 (100), 68 (22), 55 (52).

$C_{11}H_{18}N_2O$ (194,28) Ber. C 68,00 H 9,34% Gef. C 67,95 H 9,31%

5.3. *N*-(3-Aminopropyl)-8-octanlactam (**10**). 1,208 g **37** wurden wie in 1.2 zu 1,008 g (82%) **10** hydriert. - IR.: 3370 br. (HN), 1618 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 198 (M^+ , 60), 180 (5), 168 (55), 155 (30), 142 (30), 140 (35), 126 (100), 112 (86), 98 (25), 84 (25), 70 (50).

$C_{11}H_{22}N_2O$ (198,31) Ber. C 66,62 H 11,18% Gef. C 66,96 H 11,19%

Eine Probe **10** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Anschliessende Destillation (160-170°/0,001 Torr) lieferte *N*-[3-(Acetamido)propyl]-8-octanlactam (**41**). - IR.: 3360 (HN), 1658, 1612, 1527 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 240 (M^+ , 9), 211 (7), 197 (5), 168 (15), 154 (10), 126 (20), 112 (13), 100 (27), 70 (28), 55 (100).

$C_{13}H_{24}N_2O_2$ (240,35) Ber. C 64,97 H 10,06% Gef. C 64,73 H 9,94%

5.4. 9-Aza-12-dodecanlactam (**11**) aus **10**. - 5.4.1. Unter Wasser- und Sauerstoffausschluss wurden 300 mg frisch destilliertes **10**, 230 mg frisch sublimiertes Kalium-*t*-butylat in 18 ml abs. Toluol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit 1N HCl wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit $CHCl_3$ extrahiert und der $CHCl_3$ -Extrakt eingedampft. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Chromatographie (Alox, $CHCl_3/CH_3OH$ 19:1): 267 mg **11** (bei 20° fest). -

IR.: 3263 (HN), 1640, 1528 (Amid I und II). - MS.: 198 (M^+ , 60), 169 (20), 155 (28), 141 (70), 126 (30), 112 (54), 98 (40), 84 (40), 70 (53), 56 (100).

$C_{11}H_{22}N_2O$ (198,31) Ber. C 66,62 H 11,18 N 14,13% Gef. C 66,58 H 11,27 N 14,19%

5.4.2. - 840 mg frisch destilliertes **10** wurden mit 600 mg 35proz. KH/Öl-Suspension in 5 ml 1,3-Propandiamin 2 Std. bei 20° wie in 1.3 umgesetzt und aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand des CH_2Cl_2 -Auszuges wurde unter Kühlung mit Pentan gewaschen: 820 mg (97%) **11**. Das Produkt erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem unter 5.4.1 hergestellten **11**.

Eine Probe **11** wurde in CH_3OH gelöst, mit verd. Salzsäure neutralisiert, abgedampft und der Rückstand, $11 \cdot HCl$, aus C_2H_5OH /Aceton/Äther umkristallisiert. Smp. 202-203°.

Das wie üblich aus **11** bereitete 9-Acetyl-9-aza-12-dodecanlactam (**12**) wurde aus CH_3OH /Aceton umkristallisiert (Smp. 158-160°) und zur Analyse destilliert (160-180°/0,001 Torr). - IR.: 3440, 3320 (HN), 1667, 1630, 1510 (N,N -disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 241 (1), 240 (M^+ , 1), 225 (0,7), 192 (100), 180 (4), 168 (5), 154 (6), 141 (6), 126 (8), 112 (10), 100 (9), 98 (8), 70 (10), 56 (9).

$C_{13}H_{24}N_2O_2$ (240,35) Ber. C 64,97 H 10,06% Gef. C 65,06 H 9,96%

6. N-(3-Aminopropyl)-10-decanlactam (14)⁸. - 6.1. N-(2-Cyanoäthyl)-10-decanlactam (**38**). 2 g 10-Decanlactam (**13**) (*Fluka*) gelöst in 17 ml DMSO/*t*-Butylalkohol 15:2 wurde zu einer aus 20 ml *t*-Butylalkohol und 35 mg Kalium bereiteten Lösung gegeben und 5 Min. bei 80° gerührt. Nach dem Abkühlen auf 20° wurden 10 ml Acrylonitril (stabilisiert mit Hydrochinon) zugetropft und die Mischung 16 Std. gerührt. Dann wurde eingedampft, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, mit $CHCl_3$ ausgezogen, der $CHCl_3$ -Extrakt über Kieselgel filtriert und abgedampft: 1,09 g (38%) **38** vom Smp. 79-81° (Äther). - IR. (CCl_4): 2250 (CN), 1649 (N,N -disubst. Amid). - MS.: 222 (M^+ , 19), 182 (35), 140 (11), 112 (11), 109 (10), 98 (25), 83 (100), 69 (20), 55 (80).

$C_{13}H_{22}N_2O$ (222,33) Ber. C 70,23 H 9,97 N 12,60% Gef. C 69,98 H 10,16 N 12,71%

6.2. N-(3-Aminopropyl)-10-decanlactam (**14**). 400 mg **38** wurden gemäss [4] [5] mit H_2 /Raney-Nickel/ CH_3OH /flüss. NH_3 hydriert und aufgearbeitet. Die Chromatographie (Alox, $CHCl_3/CH_3OH$ 19:1) lieferte 280 mg (69%) **14**. - IR. (CCl_4): 3380 (HN), 1640 (N,N -disubst. Amid). - MS.: 226 (M^+ , 65), 208 (15), 196 (45), 182 (38), 168 (41), 154 (33), 140 (67), 126 (54), 112 (30), 100 (23), 98 (27), 87 (48), 84 (30), 70 (55), 55 (100).

Acetylierung von 20 mg **14** mit Acetanhydrid/Pyridin ergab N-[(3-Acetamido)propyl]-10-decanlactam (**42**), welches durch präp. DC. (Kieselgel, $CHCl_3/CH_3OH$ 9:1) und Destillation (150°/0,001 Torr) gereinigt wurde. - IR.: 3350 (HN), 1660, 1618, 1523 (N,N -disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 268 (M^+ , 55), 253 (4), 240 (20), 225 (20), 211 (23), 196 (44), 182 (42), 168 (25), 154 (34), 140 (20), 129 (100), 115 (15), 100 (50), 84 (10), 70 (17), 56 (40).

$C_{15}H_{28}N_2O_2$ (268,40) Ber. C 67,13 H 10,52% Gef. C 66,90 H 10,55%

6.3. 11-Aza-14-tetradecanlactam (**15**) aus **14**. Eine Lösung von 97,2 mg **14**, 25 ml abs. Toluol und 50 mg frisch sublimiertem Kalium-*t*-butylat wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Neutralisation mit 2N HCl wurde eingedampft, der Rückstand getrocknet, in Wasser aufgenommen und die Lösung mit $CHCl_3$ extrahiert. Präp. DC. des $CHCl_3$ -Rückstandes an Alox ($CHCl_3/CH_3OH$ 19:1) und Kristallisation aus Äther/ CH_3OH ergab 61 mg (63%) **15**. - IR. (CCl_4): 3318 (HN), 1668, 1510 (Amid I und II). - MS.: 226 (M^+ , 35), 197 (13), 183 (18), 141 (32), 112 (28), 100 (29), 84 (28), 70 (52), 56 (100).

$C_{13}H_{26}N_2O$ (226,36) Ber. C 68,98 H 11,58 N 12,38% Gef. C 69,32 H 11,48 N 12,68%

Die Behandlung von reinem **15** unter den obigen Umamidierungsbedingungen lieferte reines **15** zurück (DC.-Evidenz).

⁸) Im Zuge der Synthesearbeiten wurden die Bedingungen für die Cyanoäthylierung, die Nitrilreduktion und die Umamidierung verbessert.

Zur weiteren Charakterisierung von **15** wurde eine Probe wie üblich zu *11-Acetyl-11-aza-14-tetradecanlactam* (**50**) acetyliert. - IR.: 3460, 3335 (HN), 1669, 1630, 1513 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 268 (M^+ , 3), 253 (1), 225 (100), 196 (3), 182 (3), 168 (2), 154 (3), 141 (2), 126 (3), 112 (5), 100 (5), 98 (4), 84 (4), 70 (8), 56 (16).

7. *N*-(3-Aminopropyl)-12-dodecanlactam (**27**). Bezüglich Synthese und Charakterisierung von **27** sowie der Umamidierung zu **28** vgl. [6].

8. *N*-[3-(Methylamino)propyl]-12-dodecanlactam (**30**). - 8.1. *N*-(3-Tosylaminopropyl)-12-dodecanlactam (**46**). 14 g (55,1 mmol) *N*-(3-Aminopropyl)-12-dodecanlactam (**27**; vgl. [6]) wurden in 100 ml CH_3OH gelöst, mit wässriger 1N HCl bis zur Neutralisation versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft. Das Hydrochlorid wurde in 100 ml H_2O gelöst und bei 60° zu einer intensiv gerührten Lösung von 100 g K_2CO_3 (724 mmol) und 60 g Tosylchlorid (315 mmol) in 500 ml H_2O getropft. Nach der Zugabe wurde noch 2 Std. bei 60° gerührt, dann CH_3OH zugegeben, bis sich alles überschüssige Tosylchlorid gelöst hatte, 2 Std. bei 60° stehen gelassen, CH_3OH i.V. eingedampft und der Rückstand 3mal mit CHCl_3 extrahiert, der Extrakt getrocknet, i.V. eingedampft und der Rückstand aus heissem Äther umkristallisiert: 17 g (76%) DC.-einheitliches **46** vom Smp. 113-114,5°. - IR.: 3190 br. (HN), 1625 (*N,N*-disubst. Amid), 1333, 1162, 1097 (Sulfonamid). - MS.: 408 (M^+ , 10), 393 (1), 380 (5), 365 (3), 311 (4), 267 (6), 253 (32), 241 (20), 226 (35), 210 (50), 198 (83), 155 (20), 91 (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (408,59) Ber. C 64,46 H 8,88 N 6,85% Gef. C 64,19 H 8,96 N 7,04%

8.2. *N*-[3-*N*-(Methyltosylamino)propyl]-12-dodecanlactam (**48**). 412 mg **46** wurden in 15 ml abs. DMF und 58 mg NaH/Öl-Suspension mit 0,5 ml CH_3I entsprechend [2] zu 425 mg **48** umgesetzt. - IR.: 1630 (*N,N*-disubst. Amid), 1342, 1162, 1097 (Sulfonamid). - MS.: 422 (M^+ , 0), 267 (M^+ -Tosyl, 16), 224 (4), 210 (17), 198 (47), 188 (9), 155 (83), 116 (34), 91 (100), 70 (32).

8.3. *N*-[3-(Methylamino)propyl]-12-dodecanlactam (**30**). 380 mg **48** wurden entsprechend [2] 30 Min. elektrolysiert. Die übliche Aufarbeitung lieferte 191 mg DC.-reines **30**. Zur Analyse wurde eine Probe bei 160-180°/0,001 Torr destilliert. - IR.: 3320 (HN), 1625 (*N,N*-disubst. Amid). - NMR. (CCl_4): 3,7-1,0 (*m*, darin bei 2,37 *s*, CH_3N). - MS.: 268 (M^+ , 17), 224 (17), 210 (13), 198 (11), 196 (10), 182 (10), 168 (10), 154 (10), 140 (15), 126 (20), 111 (24), 97 (42), 83 (42), 71 (90), 58 (100), 57 (95).

8.4. 13-Aza-16-hexadecan-(*N*-methyl)lactam (**31**) aus **30**. Ca. 100 mg frisch sublimiertes Kalium-*t*-butylat wurden in 15 ml siedendem abs. Toluol unter N_2 gelöst. Zur klaren Lösung wurden 137 mg frisch destilliertes **30** gegeben. Nach 3 Std. Kochen unter Rückfluss (kein **30** mehr nachweisbar im DC.) wurde mit wässrigem 1N H_2SO_4 neutralisiert, i.V. eingedampft, der Rückstand in ges. $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ aufgenommen, 3mal mit CHCl_3 extrahiert, getrocknet und i.V. eingedampft: 106 mg DC.-reines **31**. Zur Analyse wurde eine Probe bei 160-180°/0,001 Torr destilliert. - IR.: 3355 (HN), 1628 (*N,N*-disubst. Amid). - NMR. (CCl_4): 5,06 (br. *s*, HN), 3,7-1,0 (*m*, darin *s* bei 2,94, $\text{CH}_3\text{-NCO}$). - MS.: 268 (M^+ , 23), 239 (11), 225 (13), 211 (12), 196 (15), 182 (21), 170 (10), 168 (16), 155 (24), 143 (20), 140 (20), 126 (35), 114 (30), 112 (32), 98 (42), 83 (40), 70 (75), 58 (100).

9. *N*-(4,8-Diazanonyl)-12-dodecanlactam (**25**). - 9.1. *N*-[(4-Tosyl-7-tosylamino)-4-azaheptyl]-12-dodecanlactam (**47**). 865 mg *N*-(7-Amino-4-azaheptyl)-12-dodecanlactam-hydrochlorid ($45 \cdot \text{HCl}$; vgl. [6]) wurden wie üblich mit Tosylchlorid in wässriger K_2CO_3 -Lösung tosyliert und aufgearbeitet. Der Rückstand (1,23 g) lieferte nach Filtration über eine Silicagelsäule (untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{Benzol}/25\text{proz. Ammoniak } 7:3:1$) 1,19 g DC.-einheitliches **47**, vgl. [6].

9.2. *N*-[7-(*N*-Methyltosylamino)-4-tosyl-4-azaheptyl]-12-dodecanlactam (**49**). 1,19 g **47** wurden in 20 ml abs. DMF und 110 mg NaH/Öl-Suspension mit 2 ml CH_3I entsprechend [2] zu **49** (1,08 g) umgesetzt. - IR.: 1629 (*N,N*-disubst. Amid), 1602, 1498 (Aromat), 1342, 1160, 1091 (Sulfonamid). - MS.: 633 (M^+ , 0), 478 (M^+ -Tosyl, 0,4), 449 (0,8), 421 (1), 295 (37), 267 (10), 238 (7), 224 (8), 210 (10), 198 (17), 155 (7), 105 (7), 98 (100), 91 (25), 77 (24).

9.3. *N*-(4,8-Diazanonyl)-12-dodecanlactam (**25**). 877 mg **49** wurden in methanolischer Lösung wie in 3.5 elektrolysiert. Der Aufarbeitungsrückstand wurde ins Hydrochlorid überführt (440 mg, 80%) und aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Aceton}/\text{Äther}$ umkristallisiert: 272 mg $25 \cdot 2 \text{HCl}$ vom Smp. 239,5-240,5°. - IR. (KBr): 3430 (HN), 1635 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 336 (2), 325 (M^+ , 6), 294 (3), 281 (8), 267 (34), 255 (34), 238 (34), 224 (11), 210 (13), 198 (23), 115 (20), 101 (22), 97 (20), 84 (42), 71 (57), 58 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O} \cdot 2 \text{HCl}$ (398,46) Ber. C 57,27 H 10,37% Gef. C 57,53 H 10,33%

9.4. Umamidierung von **25** zu 13-Aza-16-hexadecan-[N-(3-methylamino)propyl]lactam (**26**) und 13,17-Diaza-20-eicosan-(N-methyl)lactam (**29**). 269 mg **25** wurden 5 Min. den Umamidierungsbedingungen von 1.3 ausgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung lieferte die Chromatographie (untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 8:2:1$) des Rückstandes 80 mg **29** und 39 mg **26**⁹). **25** konnte nicht nachgewiesen werden (DC.). 108 mg **29** wurden unter den gleichen Bedingungen behandelt und lieferten nach der Chromatographie 60 mg **29** zurück und 10 mg **26**⁹). **25** konnte nicht nachgewiesen werden (DC.).

26: IR.: 1625 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 336 (0,2), 325 (M^+ , 4), 310 (8), 295 (17), 281 (50), 268 (90), 255 (30), 238 (24), 225 (14), 210 (14), 196 (15), 182 (17), 169 (17), 156 (21), 143 (23), 125 (23), 112 (23), 99 (28), 84 (31), 70 (70), 58 (100).

29: IR.: 3280 (HN), 1632 (*N,N*-disubst. Amin). - NMR.: 3,7-3,1 (*m*, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CON}$); 3,1-2,05 (*m*, 15 H, 5 CH_2N , darin 2 *s* bei 2,96 und 2,88 (1 $\text{CH}_3\text{-NCO}$) und 1 *s* bei 2,43 (2 HN), welches nach D_2O -Zugabe verschwindet; 2,05-1,0 (*m*, 22 H). - MS.: 336 (15), 325 (M^+ , 20), 296 (19), 282 (10), 267 (20), 253 (21), 239 (14), 227 (12), 210 (16), 196 (20), 186 (13), 182 (15), 154 (15), 143 (16), 127 (30), 112 (18), 98 (40), 84 (45), 70 (65), 58 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Angew. Chemie* 89, 899 (1977); *Internat. Edit.* 16, 861 (1977).
- [2] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61, 1039 (1978).
- [3] C.A. Brown, *Chem. Commun.* 1975, 222.
- [4] H. Oediger, F. Möller & K. Eiter, *Synthesis* 1972, 591.
- [5] H. Oediger, H.-J. Kabbe, F. Möller & K. Eiter, *Chem. Ber.* 99, 2012 (1966).
- [6] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 61 (1978), im Druck.
- [7] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, *Helv.* 59, 3013 (1976).
- [8] P. Deslongchamps, *Tetrahedron* 31, 2463 (1975).
- [9] S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhlen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigele, *Science* 178, 871 (1972).
- [10] G. Häfelinger, 'General and theoretical aspects of amidines and imidic acid derivatives', in S. Patai's 'Chemistry of amidines and imidates', Wiley, London 1975, S. 50.
- [11] Autorenkollektiv, 'Organikum', 6. Auflage, VEB Deutsch. Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.

⁹) Quantitative Untersuchungen des Gleichgewichtes $\mathbf{26} \rightleftharpoons \mathbf{29}$ sind geplant. Neben **26** und **29** wurden noch polare Produkte gebildet, bei denen es sich vermutlich um offenkettige Produkte des 1,3-Propandiamins mit den Amidinen handelt.