

### 133. Die «Zip»-Reaktion: Eine neue Ringerweiterungsreaktion. Synthese von 17-, 21- und 25-gliedrigen Polyaminolactamen<sup>1)</sup>

4. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen<sup>2)</sup>

von Urs Kramer †, Armin Guggisberg, Manfred Hesse und Hans Schmid †

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

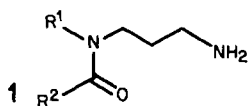
(27.XII.77)

#### The Zip-reaction: A New Method for the Synthesis of Macrocyclic Polyaminolactams

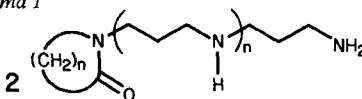
##### Summary

The 21- and 25-membered aminolactams **11** and **25** were synthesized from the 13-membered lactam **4**. To introduce the ring enlargement unit (a propylamino group) **4** was *N*-alkylated using acrylonitrile and the resulting product hydrogenated. Repetition of this reaction sequence gave **3**, which was converted in the presence of base in 90% yield to the ring-enlarged macrocyclic base **11** (Scheme 2). In a similar but stepwise synthesis consisting of two separate ring-enlargement reactions **4** was transformed to **11** via **13** (Scheme 4). Introducing three ring-enlargement units into **4** the 25-membered aminolactam **25** was synthesized in 84% yield (Scheme 5). The mechanism of the ring-enlargement reaction is given in Scheme 3. In comparison to a zip-fastener or zipper this reaction is called "zip-reaction".

In den beiden vorhergehenden Mitteilungen wurde über die Umamidierung von *N,N*-disubstituierten Amiden vom Typ **1** [2] und von entsprechenden Lactamen (**1**;  $R^1 - R^2 = (CH_2)_m$ ) [1] berichtet. In letzterem Fall führt diese Reaktion zu einer Erweiterung des Lactamringes um vier Glieder, wobei die Ausgangsverbindung mindestens 8-gliedrig sein muss. Es war nun von Interesse abzuklären, ob die Ringerweiterung auf Lactame vom Typ **1** ( $R^1 - R^2 = (CH_2)_m$ ) beschränkt ist, oder ob als Ausgangsmaterial für derartige Reaktionen auch erweiterte Systeme vom Typ **2** mit mehreren, über die Stickstoffatome miteinander verbundenen *N*-Propylamino-Resten am Lactam-Stickstoffatom in Frage kommen (Scheme 1). Solche Ausgangsverbindungen würden zu Ringen führen, die um ein *n*-faches von vier Gliedern erweitert wären.



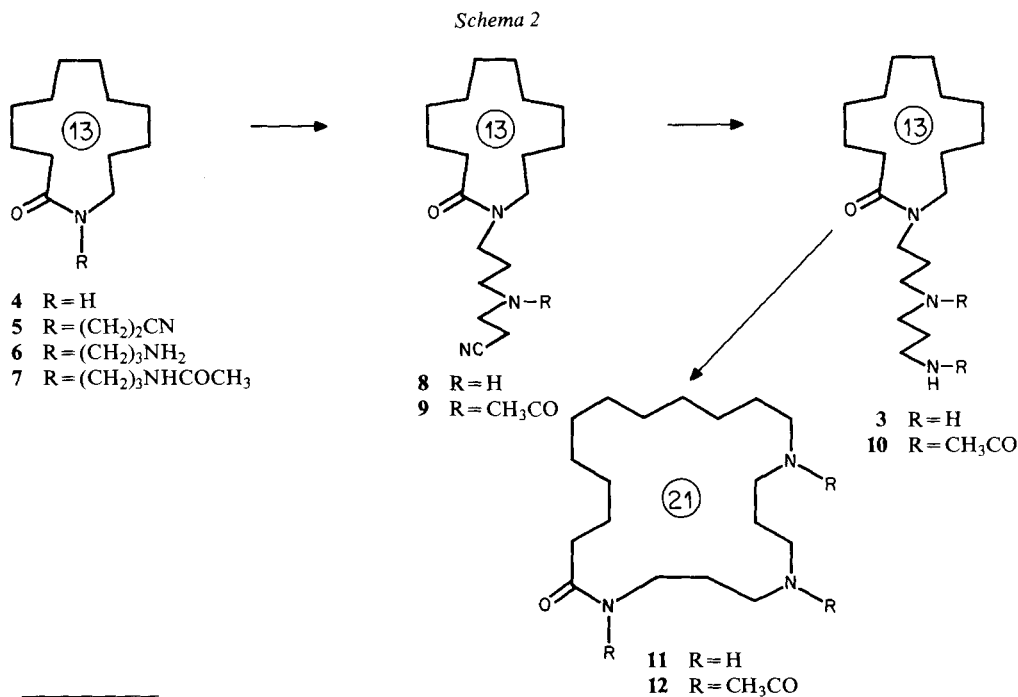
Scheme 1



<sup>1)</sup> Teil der geplanten Dissertation von U.K., Universität Zürich.

<sup>2)</sup> 3.Mitt. s. [1].

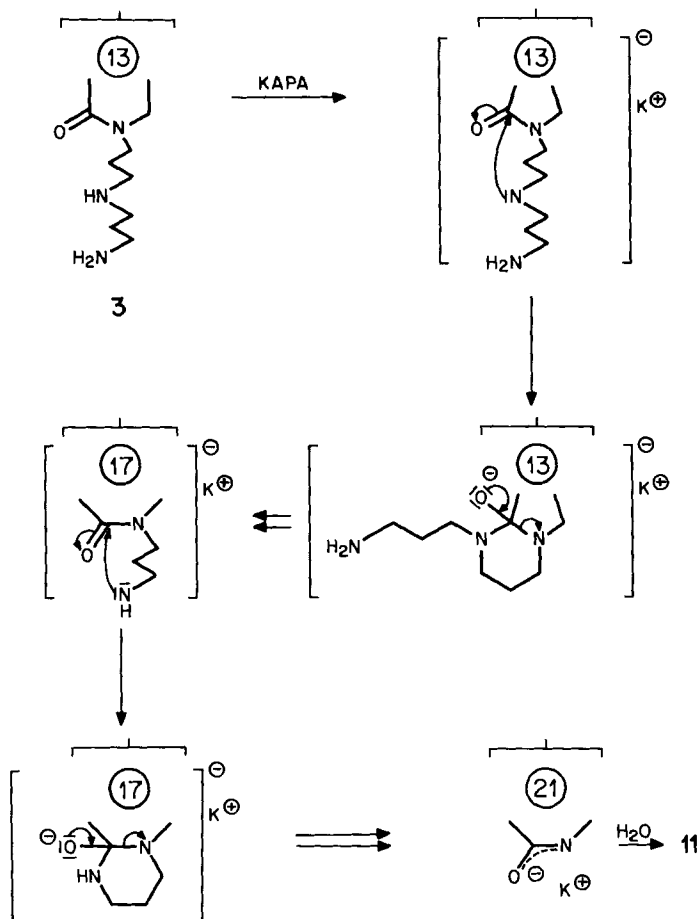
**1. Synthese des 21-gliedrigen Aminolactams 11 aus dem 13-gliedrigen Lactam 4** (vgl. *Schemata 2* und 3) [3]. - Das Natriumsalz von 12-Dodecanlactam (**4**) wurde mit einem *ca.* 10fachen Überschuss von Acrylonitril zum Nitril **5** ( $M=250$ , Smp. 59,3–59,7°; IR.<sup>3)</sup>: 2255  $\text{cm}^{-1}$  (Nitril)) alkyliert. Die Hydrierung von **5** mit  $\text{H}_2/\text{Pt}/\text{C}$  in  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  lieferte das Amin **6** ( $M=254$ ), welches durch sein Monoacetylderivat **7** ( $M=296$ ; IR.: 1678, 1522 (Amid I und II), 1635  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid)) charakterisiert wurde. Das Alkylierungsprodukt **8** ( $M=307$ , Smp. 39–40°) entstand durch direkte Einwirkung von Acrylonitril auf das Amin **6** bei 20°. Sein Monoacetylderivat **9** ( $M=349$ ), zeigt im IR. Banden bei 2250 (Nitril) und 1650  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid); andere Amidabsorptionen fehlen. Die katalytische Hydrierung von **9** mit  $\text{H}_2/\text{Pt}$  in  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  führte zum Amin **3** ( $M=311$ ; IR.: 1625  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid)), das ein Diacetylderivat **10** ( $M=395$ ; IR.: 1663 und 1527 (Amid I und II), 1628  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid)) bildete. Die Gesamtausbeute für die Reaktionssequenz **4** → **3** betrug 64%. Behandlung von **3** mit Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Propandiamin (= KAPA, vgl. [4]) bei 20° führte in 90proz. Ausbeute<sup>4)</sup> unter zweimaliger Ringerweiterung über mehrere Zwischenstufen zum 21-gliedrigen Aminolactam **11** ( $M=384$ ) (vgl. *Schema 3*). **11** wurde durch sein Hydrochlorid (Smp. 236–238° (Zers.)) und sein Diacetylderivat **12** ( $M=395$ , IR.: 1660, 1520 (Amid I und II), 1632  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid)) charakterisiert.



3) IR.-Spektren jeweils in  $\text{CHCl}_3$  oder  $\text{CCl}_4$ , vgl. exper. Teil.

4) Mit Natriumäthanolat in Toluol (10 Std. Kochen unter Rückfluss) liess sich **3** nicht, mit Kalium-*t*-butylat in Toluol (6 Std. Kochen unter Rückfluss) jedoch in guter Ausbeute zu **11** umlagern.

Schema 3

Tabelle 1. Vergleich spektroskopischer Daten der Aminolactame **3** (13-gliedrig) und **11** (21-gliedrig)<sup>a)</sup>

Ver- bin- dung	<sup>1</sup> H-NMR. (CDCl <sub>3</sub> )				IR. (CHCl <sub>3</sub> )		Relative Fluoreszenz mit Fluram- Reagens
	CH <sub>2</sub> -NCO	CH <sub>2</sub> N	HN	H-NCO	N-C=O	H-N-C=O	
<b>3</b>	3,7-3,0 (4H)	3,0-2,35 (6H)	1,7 (3H)	-	1625	-	100%
<b>11</b>	3,35 (2H)	3,0-2,35 (8H)	1,85 (2H)	7,14 (1H)	-	1650 1515	3%

<sup>a)</sup> Vgl. exper. Teil.

Die Amine **3** und **11** sind deutlich voneinander verschieden. Im IR.-Spektrum von **3** wird das Vorliegen eines *N,N*-disubstituierten Amids (1625 cm<sup>-1</sup>) und in demjenigen von **11** ein *N*-monosubstituiertes Amid (1650 und 1515 cm<sup>-1</sup>) angezeigt. Die <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren der beiden Verbindungen weisen signifikante Unterschiede

Tabelle 2. *R<sub>f</sub>*-Werte von Polyaminen und deren *N*-Acetylverbindungen

Verbindung	Nr.	Laufsystem <sup>a)</sup>	R <sub>f</sub>	Relat. Fluoreszenz <sup>b)</sup>
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2 \end{array}$	6	I	0,0	} 6/13 100:0
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH} \end{array}$	13	I	0,30	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NHAc} \end{array}$	7	II	0,65	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc} \end{array}$	14	II	0,56	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2 \end{array}$	3	III	0,0	} 3/11 100:3
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH} \end{array}$	11	III	0,11	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NHAc} \end{array}$	10	II	0,27	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc} \end{array}$	12	II	0,24	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2 \end{array}$	23	IV	0,40	} 23/25 100:3
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NH} \end{array}$	25	IV	0,52	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{N}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NHAc} \end{array}$	24	V	0,57	
$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_{11} \\   \\ \text{OC} - \text{NH}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc}(\text{CH}_2\text{)}_3\text{NAc} \end{array}$	26	V	0,53	

a) I: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 4:1; II: SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1; III: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 2:1; IV: SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/konz. Ammoniak 7:3:1; V: SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 4:1.

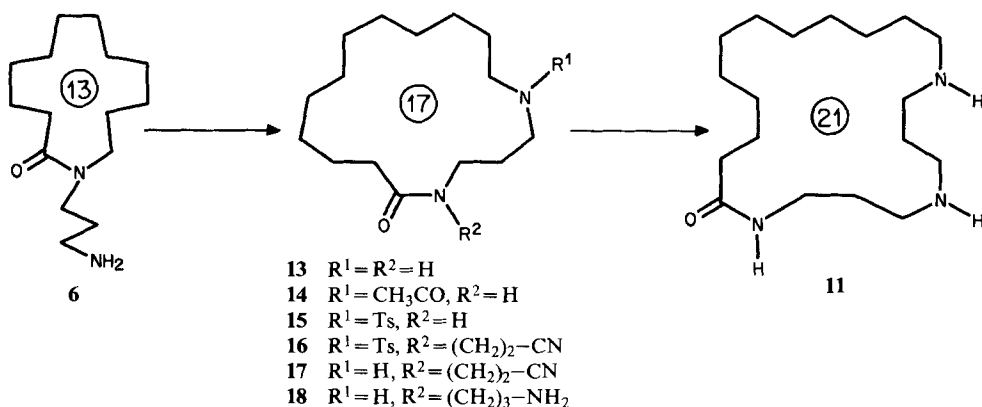
b) Bestimmung der relativen Fluoreszenz mit dem Fluram-Reagens: Eine eingewogene Menge des Amin-hydrochlorids wurde mit 0,5 ml Pufferlösung (2 g Natriumborat in 1 l Wasser) versetzt und auf 5 ml mit Fluram-Lösung (14,1 mg Fluram in 50 ml Aceton) aufgefüllt. Die Konzentration Amin betrug jeweils ca. 0,001 mol/l. Die Fluoreszenz-Messung erfolgte mit einem Beckman-DK2-Gerät; das Maximum der primären Amine liegt bei ca. 470-486 nm. Die Fluram-Lösung zeigt in diesem Bereich keine Emission. Das Intensitätsmaximum des primären Amins wurde jeweils = 100% gesetzt und das äusserst schwache des entsprechenden sekundären Amins unter Berücksichtigung der exakten Konzentrationen berechnet.

auf (vgl. *Tabelle 1* und exper. Teil). Die Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren wird dadurch kompliziert, dass **3** vermutlich als Konformerengemisch vorliegt: zwei Signale für  $\text{C}=\text{O}$  erscheinen bei 173,6 und 173,0 ppm; der Hauptabsorptionsbereich 48,0–23,0 ppm ist nicht analysierbar. Demgegenüber ist das Spektrum von **11** übersichtlicher: 173,1 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 48,9 und 47,9 ( $\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ ), 38,3 und 36,4 ( $\text{CH}_2-\text{NCO}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CO}$ ), 29,0–24,0 ppm (restliche  $\text{CH}_2$ -Gruppen) [5]. Die beiden Strukturisomeren **3** und **11** sowie deren Acetylderivate **4** und **6** unterscheiden sich auch im DC. und in der Reaktion mit dem Fluram-Reagens [6] charakteristisch voneinander (vgl. *Tabelle 2* und exper. Teil).

Als zusätzlichen Beweis für die Reaktion **3**  $\rightarrow$  **11** wurde **14** stufenweise aus der gemeinsamen Vorstufe **6** gemäss *Schema 4* aufgebaut: Behandlung von **6** mit KAPA-Reagens lieferte in 94proz. Ausbeute das Umamidierungsprodukt **13** ( $M=254$ , Smp. 82–83°; IR.: 1670, 1515  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I und II))<sup>5</sup>, das auch als Monoacetylverbindung **14** ( $M=296$ ; IR.: 1670, 1638, 1535  $\text{cm}^{-1}$ ) charakterisiert wurde.

Vor einer weiteren Alkylierung des Amid-Stickstoffatoms von **16** wurde die basische Amino-Gruppe geschützt: Das *p*-Toluolsulfonat **15** ( $M=408$ , Smp. 141,9–142,4°), zeigt im IR. Absorptionen bei 1603, 1342, 1160, 1093  $\text{cm}^{-1}$  für den *N*-Tosyl-Rest neben denjenigen bei 1668 und 1518  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I und II). Das Natriumsalz von **15** lieferte mit Acrylonitril **16** (IR.: 2255 (Nitril), 1643  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid; Amid I und II fehlen)), welches elektrolytisch zu **17** ( $M=307$ ; IR.: 2250, 1635  $\text{cm}^{-1}$ ) reduziert wurde. Katalytische Hydrierung von **17** in  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  mit  $\text{H}_2/\text{Pt}$  führte zum primären Amin **18** ( $M=311$ ; IR.: 1623  $\text{cm}^{-1}$  (*N,N*-disubst. Amid); positive Fluram-Reaktion), welches nach Behandlung mit KAPA-Reagens eine macrocyclische Verbindung ergab, die sich aufgrund der IR.- und Massenspektren, des Verhaltens im DC. und gegenüber dem Fluram-Test (negativ) als mit **11** identisch erwies.

Schema 4. Stufenweiser Aufbau des Aminolactams **11**

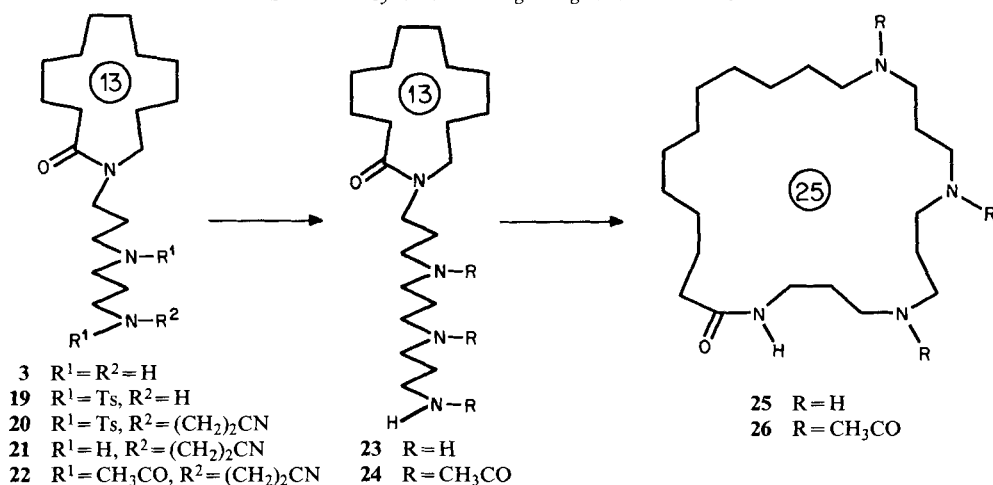


<sup>5</sup>) Die Umlagerung **6**  $\rightarrow$  **13** gelang auch mit Natriumäthanolat in Toluol (10 Std. Kochen unter Rückfluss), mit Kalium-*t*-butylat in Toluol (2 Std. Kochen unter Rückfluss) und mit 1N KOH in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  4:1 (3 Tage bei 65°), vgl. exper. Teil.

**2. Synthese des 25-gliedrigen Triaminolactams 25 aus dem 13-gliedrigen Lactam 4** (vgl. *Schema 5*). - Bei dem in *Schema 2* angegebenen Ringerweiterungsschritt 3 → 11 werden in einer Stufe zwei Propylamino-Einheiten in den Ring eingebaut. Diese Reaktion ist jedoch nicht auf zwei Propylamino-Einheiten beschränkt. In der im *Schema 5* angegebenen Synthesesequenz werden drei derartige Einheiten zum Aufbau eines 25-gliedrigen Ringes verwendet<sup>6</sup>). Ausgehend vom Amin 3 wurde die *N,N'*-Ditosylverbindung 19 bereitete [1]. 19 enthält ein *N,N*-disubstituiertes Amid und zwei Sulfonamid-Reste (IR. und Verbrennungsanalyse). Die Alkylierung von 19 mit Acrylonitril gelang in Natriummethanolat-Lösung. Das entstandene Nitril 20 (IR.: 2260 cm<sup>-1</sup>) wurde elektrolytisch zu 21 (*M*=364) enttosyliert und letzteres durch seine *N,N*-Diacetylverbindung 22 (*M*=448; IR.: 2255 (Nitril), 1637 cm<sup>-1</sup> (*N,N*-disubst. Amid)) charakterisiert. Die katalytische Hydrierung von 21 in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH mit H<sub>2</sub>/Pt ergab in einer Ausbeute von 40-50% (bezogen auf 6) das Amin 23 (*M*=368; Smp. des Trihydrochlorids 229-231° (Zers.)), welches im IR. nur eine Carbonylabsorption aufweist (1625 cm<sup>-1</sup>). 23 bildete die *N,N',N''*-Triacetylverbindung 24 (*M*=494). Die Behandlung des Triaminolactams 23 mit Kalium-*t*-butylat in Toluol lieferte in einer Stufe nach 3maliger Umamidierung unter Ringerweiterung (vgl. *Schema 3*) das 25-gliedrige monosubstituierte Amid 25 (*M*=368; IR.: 1652, 1520 cm<sup>-1</sup> (Amid I und II)) in einer Ausbeute von 84%, welches das Triacetylderivat 26 (*M*=494) bildete. Die beiden isomeren Amine 23 und 25 unterscheiden sich - ähnlich wie die oben beschriebenen Verbindungen 3 und 11 - bezüglich ihrer IR.- und Massenspektren sowie des DC.-Verhaltens und der Reaktion gegenüber dem Fluram-Reagens charakteristisch voneinander (vgl. *Tabelle 2* und exper. Teil).

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die Umamidierungsreaktion sowohl stufenweise mit Lactamen vom Typ 1 als auch in einer Stufe unter sich repetieren-

Schema 5. Synthese des 25-gliedrigen Aminolactams 25



<sup>6</sup>) Synthesen, bei denen noch mehr Ringerweiterungseinheiten verwendet werden, sind zurzeit in unserem Laboratorium im Gange.

den Ringerweiterungsschritten mit Lactamen vom Typ **2** (*Schema 1*) als Ausgangsmaterial abläuft. Es ist anzunehmen, dass bei der sich repetierenden Ringerweiterungsreaktion jeweils 6-gliedrige Zwischenprodukte durchlaufen werden (vgl. *Schema 3*). Es ist bemerkenswert, dass bei einer stufenweisen Ringerweiterung im Produkt jeweils die zur Erweiterung notwendige monosubstituierte Lactamfunktion wieder entsteht. Das Produkt der ersten Ringerweiterung kann also direkt als Ausgangsmaterial für einen erneuten Ringerweiterungsschritt (Einbau einer Propylaminogruppe, Umamidierung) verwendet werden (vgl. *Schema 4*). Diese stufenweise Reaktionssequenz kann jedoch umgangen werden und das für die Ringerweiterung notwendige Strukturelement (Propylamino-Rest) mehrfach aneinander gebunden in einem Syntheseschritt eingebaut werden (vgl. *Schemata 2* und *5*). In Analogie zum Mechanismus (vgl. *Schema 3*) eines Reissverschlusses (engl. «zip») schlagen wir für diesen Reaktionsablauf die Bezeichnung «Zip-Reaktion» vor.

Im Vergleich zu anderen Synthesen von Macrocyclen und im Vergleich zu bisher bekannten Ringerweiterungsreaktionen (vgl. [7]) besticht diese neue Methode durch die mit hohen Ausbeuten verlaufenden Reaktionsstufen.

Unser Dank gilt Herrn *Christian Heidelberger* für experimentelle Mitarbeit, Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *Norbert Bild* für die Aufnahme der Massenspektren und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

#### Experimenteller Teil

**Allgemeine Bemerkungen:** Vgl. [2]<sup>7</sup>). Die Ringerweiterungsprodukte und deren direkte Vorstufen wurden jeweils im gleichen DC.-System untersucht, wobei die sekundären gegenüber den primären Aminen stets grössere Rf-Werte zeigen; die entsprechenden Acetylverbindungen haben umgekehrte Laufeigenschaften (vgl. *Tabelle 2*).

**1. «Zip»-Reaktion zur Bildung von 13,17-Diaza-20-eicosanlactam (11).** - 1.1. *13-(2-Cyanoäthyl)-12-dodecanlactam (5)*. 8,2 g (355 mmol) Natrium wurden in 165 ml abs. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH gelöst und die Lösung i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde zusammen mit 70 g (355 mmol) 12-Dodecanlactam (**4**) (Fluka) in 1 l Toluol gelöst. Nun wurden 236 ml (3,58 mol) Acrylonitril tropfenweise innerhalb ca. 4 Std. so dazugegeben, dass die Temp. der Lösung 30° nicht überstieg; dann wurde mit 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert, 500 ml Äther dazugegeben, über Nacht stehen gelassen, von polymeren Nebenprodukten abdekantiert, diese mit Äther nachgewaschen und die Lösung i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in CH<sub>3</sub>OH/Wasser 19:1 gelöst und in einem Gegenstromextraktor mit Hexan extrahiert. Der eingedampfte Hexanauszug wurde i.HV. bei 60° getrocknet: 74,2 g (82%) DC.-einheitliches kristallines **5**. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther/Hexan umkristallisiert: Nadeln vom Smp. 59,3-59,7°. - IR.: 2255 (Nitril), 1640 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 250 (*M*<sup>+</sup>, 50), 235 (10), 210 (43), 153 (22), 139 (10), 126 (19), 122 (19), 121 (10), 96 (17), 95 (19), 84 (15), 83 (100), 69 (20).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O (250,386) Ber. C 71,96 H 10,47 N 11,19% Gef. C 71,66 H 10,62 N 11,25%

1.2. *13-(3-Aminopropyl)-12-dodecanlactam (6)*. 50 g **5** (200 mmol), 20,9 ml (392 mmol) konz. Schwefelsäure, 10 g PtO<sub>2</sub> und 10 g Norit wurden in 4 l C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH mit H<sub>2</sub> bei 20°/1,1 atm ca. 2 Std. in 2 Ansätzen hydriert, anschliessend vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol i.V. abgedampft, der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen und 3mal mit Äther extrahiert. Die Wasserphase wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt, 3mal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der Chloroformauszug getrocknet und i.V. eingedampft: 50,6 g (100%) DC.-einheitliches **6**. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3390 (HN), 1645 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 254 (*M*<sup>+</sup>, 100), 224 (44), 211 (38), 210 (25), 198 (34), 196 (34), 183 (21), 182 (28), 170 (13), 168 (32), 154 (27), 140 (11), 139 (18), 127 (12), 126 (22), 114 (23), 113 (39), 112 (31), 101 (16), 100 (26), 99 (17), 98 (32), 87 (48), 84 (33), 70 (60).

<sup>7</sup>) Eine Diskussion der Massenspektren erfolgt später.

Eine Probe von **6** wurde mit 1 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 16 Std. bei 20° stehen gelassen, danach i.V. eingedampft und das entstandene 13-(3-Acetamidopropyl)-12-dodecanlactam (**7**) durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 19:1) gereinigt. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3335 br. (HN), 1678 (Amid I), 1635 (*N,N*-disubst. Amid), 1522 (Amid II). - MS.: 296 (*M*<sup>+</sup>, 55), 281 (5), 268 (90), 253 (17), 225 (25), 224 (85), 210 (45), 196 (37), 182 (80), 155 (50), 129 (100), 115 (22), 112 (19), 100 (75), 98 (17), 84 (15), 70 (25).

1.3. 13-(6-Cyano-4-azaheptyl)-12-dodecanlactam (**8**). 2,9 g (11,4 mmol) **6** gelöst in 50 ml Acrylonitril standen über Nacht bei 20°. Nach Eindampfen i.V. wurde der Rückstand in CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 19:1 gelöst, über 20 g Silicagel filtriert und das Filtrat eingedampft: 3,2 g (92%) DC.-einheitliches **8**. Zur Analyse wurde eine Probe aus Äther/Pentan umkristallisiert. Smp. 39-40°. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3300 br. (HN), 2255 (Nitril), 1643 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 307 (*M*<sup>+</sup>, 22), 267 (42), 238 (10), 224 (26), 211 (24), 210 (19), 198 (27), 197 (15), 182 (14), 168 (10), 154 (10), 140 (15), 126 (17), 114 (20), 112 (23), 110 (24), 97 (32), 87 (25), 83 (80), 70 (100).

C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O (307,483) Ber. C 70,31 H 10,82 N 13,67% Gef. C 70,50 H 10,92 N 13,39%

Eine Probe **8** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das entstandene 13-(4-Acetyl-6-cyano-4-azaheptyl)-12-dodecanlactam (**9**) durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1) gereinigt. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2250 (Nitril), 1650 br. (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 349 (*M*<sup>+</sup>, 23), 321 (35), 306 (31), 278 (10), 238 (13), 224 (85), 210 (56), 198 (35), 196 (35), 182 (100), 168 (20), 153 (47), 140 (13), 126 (22), 109 (25), 100 (14), 97 (15), 83 (37), 70 (30).

1.4. 13-(7-Amino-4-azaheptyl)-12-dodecanlactam (**3**). 9,7 g **8** (31,5 mmol), 6,5 g (66,3 mmol) konz. Schwefelsäure und 1 g PtO<sub>2</sub> in 300 ml 96proz. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH wurden 7 Std. bei 3,75 atm H<sub>2</sub> in der Parr-Apparatur hydriert. Dann wurde abfiltriert, das Filtrat mit 1N KOH neutralisiert, i.V. eingedampft, der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt, 3mal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert und eingedampft. Der Rückstand wurde in CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/konz. Ammoniak 9:1:1 gelöst und über 150 g Silicagel filtriert: 8,3 g (85%) DC.-einheitliches **3**. - IR.: 3380 br. (HN), 1625 (*N,N*-disubst. Amid). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz): 3,7-3,0 (*m*, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>-NCO); 3,0-2,0 (*m*, 8 H, 3 CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>-CO); 2,0-1,0 (*m*, 25 H (nach Zugabe von D<sub>2</sub>O 22 H), 11 CH<sub>2</sub>, 3 HN). - MS.: 311 (*M*<sup>+</sup>, 20), 294 (10), 281 (15), 267 (100), 255 (25), 238 (70), 224 (45), 210 (50), 198 (70), 182 (15), 168 (15), 154 (15), 140 (17), 126 (25), 112 (45), 101 (65), 87 (70), 84 (70), 70 (75).

Die übliche Acetylierung einer Probe **3** mit Acetanhydrid/Pyridin gab 13-(7-Acetamido-4-acetyl-4-azaheptyl)-12-dodecanlactam (**10**), das durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 19:1) gereinigt wurde. - IR.: 3360 br. (HN), 1663 Sch. (Amid I), 1628 (*N,N*-disubst. Amid), 1527 (Amid II). - MS.: 395 (*M*<sup>+</sup>, 5), 367 (9), 352 (20), 324 (12), 293 (23), 281 (13), 254 (16), 238 (22), 224 (34), 210 (18), 199 (12), 196 (17), 185 (20), 182 (23), 168 (20), 159 (16), 155 (83), 143 (36), 129 (33), 125 (20), 112 (12), 100 (100), 84 (35), 70 (66).

1.5. 13,17-Diaza-20-eicosanlactam (**11**). 3 g 35proz. ölige Suspension von KH wurden zu 25 ml 1,3-Propandiamin (dest. über BaO) unter Ar gegeben. Nach ca. 2 Std. kräftigem Rühren war die H<sub>2</sub>-Entwicklung beendet und die Lösung dunkelbraun geworden. Nun wurden 742 mg (2,4 mmol) **3** gelöst in 5 ml 1,3-Propandiamin dazugegeben. Nach 30 Min. wurde die Lösung in 100 ml eiskaltes H<sub>2</sub>O gegeben, 3mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 19:1 aufgenommen, 2mal mit Hexan extrahiert (Abtrennung des Öls) und die Methanolphase i.V. eingedampft: 668 mg (90%) DC.-einheitliches **11**. - IR.: 3450, 3280 br. (HN), 1650 (Amid I), 1515 (Amid II). - <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 7,14 (*t*-artiges Signal 1 H, HN-CO, verschwindet nach D<sub>2</sub>O-Zusatz); 3,35 (*qa*, *t* nach D<sub>2</sub>O-Zusatz, 2 H, CH<sub>2</sub>-NCO); 3,0-2,35 (*m*, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>N); 2,15 (*t*, 2 H, CH<sub>2</sub>-CO); 1,9-0,9 (*m*, 24 H; 11 CH<sub>2</sub>, 2 HN; nach D<sub>2</sub>O-Zusatz verschwindet das *s*-artige Signal bei 1,85, 22 H). Zur Bereitung des Dihydrochlorids wurde eine Probe **11** in CH<sub>3</sub>OH gelöst, 1N wässrige HCl bis zur Neutralisation zugesetzt und i.V. eingedampft. Es wurde aus CH<sub>3</sub>OH/Äther umkristallisiert. Smp. 236-238° (Zers.). - MS.: 322 (25), 311 (*M*<sup>+</sup>, 10), 282 (20), 267 (12), 255 (15), 253 (20), 239 (20), 225 (14), 224 (15), 210 (20), 198 (30), 196 (28), 182 (20), 168 (18), 154 (25), 140 (20), 129 (20), 126 (20), 112 (48), 98 (52), 84 (75), 70 (100).

C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O · 2HCl (384,437) Ber. C 56,24 H 10,23 N 10,93% Gef. C 55,96 H 10,04 N 10,97%

Die Acetylierung einer Probe **11** mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 gab 13,17-Diacetyl-13,17-diaza-20-eicosanlactam (**12**), das durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 2:1) gereinigt wurde. - IR.: 3380 br.



(HN), 1660 Sch. (Amid I), 1632 (*N,N*-disubst. Amid), 1520 (Amid II). - MS.: 395 ( $M^+$ , 7), 352 (100), 310 (6), 297 (30), 293 (8), 279 (5), 267 (13), 253 (18), 240 (10), 224 (13), 212 (9), 198 (8), 182 (9), 168 (8), 154 (18), 149 (17), 140 (26), 127 (25), 112 (36), 100 (55), 98 (46), 84 (37), 83 (33), 70 (60).

$C_{22}H_{41}N_3O_3$  (395,590) Ber. C 66,80 H 10,45 N 10,62% Gef. C 66,54 H 10,46 N 10,81%

**2. Stufenweise Ringerweiterung von 13-(3-Aminopropyl)-12-dodecanlactam (6) zu 13,17-Diaza-20-eicosanlactam (11).** - 2.1. *13-Aza-16-hexadecanlactam (13)*, 2.1.1. Mit *KAPA-Reagens*. 357 mg **6** (1,4 mmol) wurden entsprechend Abschnitt 1.5 in 25 ml 1,3-Propandiamin mit 3 g 35proz. KH/Öl-Suspension behandelt und aufgearbeitet: 335 mg (94%) DC.-einheitliches **13**. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigester/Pentan umkristallisiert, Smp. 82-83°. - IR. ( $CCl_4$ ): 3460, 3315 br. (HN), 1670 (Amid I), 1515 (Amid II). - MS.: 254 ( $M^+$ , 100), 239 (5), 225 (25), 211 (38), 197 (30), 183 (20), 168 (17), 154 (25), 141 (58), 129 (20), 126 (20), 116 (10), 112 (40), 100 (40), 98 (30), 87 (42), 84 (45), 70 (90).

$C_{15}H_{30}N_2O$  (254,406) Ber. C 70,82 H 11,89 N 11,01% Gef. C 71,11 H 12,06 N 10,85%

**13** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin zu *13-Acetyl-13-aza-16-hexadecanlactam (14)* acetyliert. Reinigung durch präp. DC. ( $CHCl_3/CH_3OH$  9:1). - IR. ( $CCl_4$ ): 3455, 3325 br. (HN), 1670 Sch. (Amid I), 1638 (*N,N*-disubst. Amid), 1535 br. (Amid II). - MS.: 296 ( $M^+$ , 4), 281 (2), 253 (100), 236 (5), 224 (3), 210 (5), 208 (3), 196 (5), 182 (4), 168 (3), 154 (3), 140 (3), 126 (4), 112 (6), 100 (8), 86 (5), 84 (5), 70 (10).

2.1.2. Mit *Kalium-t-butylat*. 20 mg frisch sublimiertes Kalium-*t*-butylat wurden in 5 ml siedendem abs. Toluol unter  $N_2$  gelöst. Zur klaren Lösung wurden 85 mg **6** in 5 ml abs. Toluol gegeben. Nach 2 Std. wurde mit 2*N* HCl neutralisiert, i.V. eingedampft, in  $H_2O$ , gesättigt mit  $K_2CO_3$ , aufgenommen, 3mal mit  $CHCl_3$  extrahiert, getrocknet und i.V. eingedampft: 84 mg (98%) DC.-einheitliches **13**.

2.1.3. Mit *Natriumäthanolat*. Es wurden 700 mg Natrium (30,4 mmol) in 30 ml abs. Äthanol gelöst und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde zusammen mit 1,537 g **6** (6,1 mmol) in 50 ml Toluol 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde mit 2*N* HCl neutralisiert, i.V. eingedampft, in  $H_2O$ , gesättigt mit  $K_2CO_3$ , aufgenommen, 3mal mit  $CHCl_3$  extrahiert, getrocknet und i.V. eingedampft: 1,29 g (83%) DC.-einheitliches **13**.

2.1.4. Mit *KOH*. Eine Probe **6** wurde mit 1*N* KOH in  $CH_3OH/H_2O$  4:1 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Im DC. wurde nachgewiesen, dass dabei der grösste Teil von **6** zu **13** reagiert hatte.

2.2. *13-Tosyl-13-aza-16-hexadecanlactam (15)*. 393 mg **13** und 420 mg Tosylchlorid wurden in 10 ml Pyridin über Nacht stehen gelassen. Pyridin wurde i.V. eingedampft. Nach Zugabe von 10 ml ges. wässriger  $K_2CO_3$ -Lösung, dann von  $CH_3OH$ , bis eine klare Lösung entstand, wurde 3 Std. bei 60° stehen gelassen, das  $CH_3OH$  i.V. eingedampft, die Lösung mit 1*N* HCl auf pH 1 gestellt, 4mal mit Äther extrahiert, die Ätherphase getrocknet und i.V. eingedampft: 396 mg DC.-einheitliches **15** als farblose Kristalle. Zur Analyse wurde eine Probe aus heissem Essigester umkristallisiert, Smp. 141,9-142,4°. - IR.: 3455 (HN), 1668 (Amid I), 1603 (Aromat), 1518 (Amid II), 1342, 1160, 1093 (Sulfonamid). - MS.: 408 ( $M^+$ , 0,4), 407 (0,6), 253 (100), 155 (6), 91 (38), 70 (6).

$C_{22}H_{36}N_2O_3S$  (408,612) Ber. C 64,67 H 8,88 N 6,85% Gef. C 64,46 H 8,70 N 6,92%

2.3. *17-(2-Cyanoäthyl)-13-tosyl-13-aza-16-hexadecanlactam (16)*. 12 mg Na wurden in 5 ml abs. Äthanol gelöst und dazu 141 mg **15** gegeben. Es wurde i.V. eingedampft und in 5 ml abs. Toluol gelöst. Bei 55° wurden 0,25 ml Acrylonitril zugegeben, nach 1 Std. wurde mit 1*N* HCl neutralisiert, anschliessend i.V. eingedampft und i.HV. getrocknet. Es wurden 128 mg Reaktand/Produkt-Gemisch erhalten, das ohne weitere Reinigung für Versuch 2.4 eingesetzt wurde. Zur Analyse wurden 50 mg Gemisch durch präp. DC. (Benzol/Essigester/ $CH_3OH$  50:50:1) gereinigt. Neben **15** wurden 30 mg **16** erhalten. - IR.: 2255 (Nitril), 1643 (*N,N*-disubst. Amid), 1600 (Aromat), 1340, 1160, 1093 (Sulfonamid). - MS.: 306 ( $M^+$  - Ts, 3), 250 (18), 235 (10), 210 (40), 182 (10), 165 (10), 153 (21), 139 (13), 126 (20), 112 (20), 97 (27), 83 (100), 70 (25).

2.4. *17-(2-Cyanoäthyl)-13-aza-16-hexadecanlactam (17)*. 128 mg Gemisch **16/15** (aus 2.3) wurden entsprechend 3.3 ca. 20 Min. elektrolysiert. Nach der dort angegebenen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt über 5 g Kieselgel mit der unteren Phase von  $CHCl_3/CH_3OH/25$ proz. Ammoniak 19:1:2 chromatographiert: 50 mg **17**. - IR.: 3380 br. (HN), 2250 (Nitril), 1635 (*N,N*-disubst. Amid). -

MS.: 308 ( $M^+ + 1$ , 17), 307 ( $M^+$ , 4), 278 (9), 264 (8), 236 (8), 224 (6), 210 (13), 196 (15), 182 (28), 168 (22), 154 (30), 140 (33), 126 (40), 112 (39), 100 (20), 97 (47), 83 (68), 70 (100).

2.5. *17-(3-Aminopropyl)-13-aza-16-hexadecanactam (18)*. 50 mg **17**, 1 Tropfen konz. Schwefelsäure, 15 mg PtO<sub>2</sub> in 20 ml 96proz. Äthanol wurden 6 Std. bei 3,75 atm H<sub>2</sub> in der Parr-Apparatur hydriert. Anschliessend wurde abfiltriert, das Filtrat mit 1N KOH neutralisiert, nach Eindampfen i.V. in H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt, 3mal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der Extrakt getrocknet und i.V. eingedampft. Das Rohprodukt (46 mg) wurde durch präp. DC. (untere Phase von CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25proz. Ammoniak 9:1:1) gereinigt: 30 mg **18**. - IR.: 3380 br. (HN), 1623 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 322 (7), 311 ( $M^+$ , 24), 295 (20), 281 (100), 268 (80), 253 (27), 238 (28), 225 (27), 210 (24), 196 (35), 182 (37), 168 (27), 154 (38), 139 (38), 125 (36), 112 (80), 98 (50), 87 (45), 84 (55), 70 (100).

2.6. *13,17-Diaza-20-eicosanactam (11)*. 20 mg **18** wurden entsprechend 1.5 in einer Lösung von 10 ml 1,3-Propandiamin und 1,2 g 35proz. KH in Öl behandelt. Das Rohprodukt wurde durch präp. DC. (untere Phase von CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25proz. Ammoniak 17:3:2) gereinigt: 15 mg **11**. Das Präparat erwies sich in allen Eigenschaften (DC. (Kieselgel, untere Phase von CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25proz. Ammoniak 8:2:1; Alox, CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> 1:2), Fluram-Test, IR., MS.) als identisch mit dem durch 1.5 erhaltenen Präparat.

3. «Zip»-Reaktion zur Bildung von **13,17,21-Triaza-24-tetracosanactam (25)**. - 3.1. *13-(7-Tosyl-amino-4-tosyl-4-azaheptyl)-12-dodecanactam (19)*. 0,81 g (2,1 mmol) 3 · 2 HCl in 10 ml H<sub>2</sub>O wurden bei 60° innerhalb von 30 Min. zu einer intensiv gerührten Lösung von 4 g (21,0 mmol) Tosylchlorid und 5,8 g (42,0 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 40 ml H<sub>2</sub>O getropft. Dann wurde noch 2 Std. bei 60° gerührt, CH<sub>3</sub>OH zugegeben, bis sich alles überschüssige Tosylchlorid gelöst hatte, und 2 Std. bei 60° stehen gelassen. Nun wurde i.V. CH<sub>3</sub>OH entfernt, der Rückstand 3mal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der Extrakt getrocknet und i.V. eingedampft: 1,17 g (90%) DC.-einheitliches **19**. - IR.: 3190 br. (HN), 1627 (*N,N*-disubst. Amid), 1603 (Aromat), 1336, 1162, 1093 (Sulfonamid). - MS.: 619 ( $M^+$ , 0,5), 464 (8), 408 (3), 322 (14), 313 (48), 293 (14), 267 (48), 253 (11), 241 (28), 238 (20), 224 (20), 210 (31), 198 (85), 155 (43), 142 (14), 132 (25), 123 (13), 114 (10), 98 (16), 91 (100), 84 (11), 70 (26). - Bestimmung des Verhältnisses S:N durch Verbrennungsanalyse: Ber. 1,52, Gef. 1,47.

3.2. *13-(10-Cyano-4,8-ditosyl-4,8-diazadecyl)-12-dodecanactam (20)*. 55 mg Na (2,4 mmol) gelöst in 10 ml abs. CH<sub>3</sub>OH wurden mit 1,48 g (2,4 mmol) **19**, gelöst in 5 ml abs. Methanol versetzt und anschliessend 5 ml Acrylonitril zugegeben. Nach 4 Std. bei 20° wurde mit 1N HCl neutralisiert und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde i.HV. getrocknet, in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, filtriert und erneut eingedampft: 1,54 g DC.-einheitliches **20**. - IR.: 2260 (Nitril), 1630 (*N,N*-disubst. Amid), 1602 (Aromat), 1343, 1162, 1092 (Sulfonamid). - MS.: 618 ( $M^+ - CH_2CH_2CN$ , 0,5), 517 (2), 464 (6), 365 (7), 320 (8), 313 (15), 293 (9), 267 (45), 241 (15), 224 (14), 210 (20), 198 (60), 155 (45), 139 (10), 124 (12), 91 (100), 83 (10), 70 (18).

3.3. *13-(10-Cyano-4,8-diazadecyl)-12-dodecanactam (21)*. 1,51 g (2,2 mmol) **20** in einer Lösung von 3,3 g (30 mmol) (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>NCl und 35 ml CH<sub>3</sub>OH (Merck) wurden bei 0° und 24 V mit 0,1-0,7 A (Reaktionsende) in einer gegenüber [8] modifizierten Elektrolyseapparatur (Kathode: destilliertes Hg, Anode: Elektrographit) ca. 1 Std. elektrolysiert. Dann wurde abgetrennt, eingedampft, der Rückstand in H<sub>2</sub>O aufgenommen, die Lösung mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt und 3mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Trocknen wurde i.V. eingedampft: 0,79 g **21**. Das gemäss DC. mehr als 95% reine Präparat wurde ohne weitere Reinigung für 3.4 eingesetzt. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC. (untere Phase von CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25proz. Ammoniak 9:1:1) gereinigt. - IR.: 3300 br. (HN), 2255 (Nitril), 1637 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 375 (2), 364 ( $M^+$ , 15), 324 (13), 281 (16), 267 (80), 255 (14), 238 (53), 224 (36), 210 (32), 198 (47), 182 (13), 168 (12), 154 (35), 140 (27), 127 (29), 112 (37), 111 (38), 108 (33), 97 (80), 84 (60), 83 (60), 70 (100).

Die Acetylierung von **21** mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 unter Standardbedingungen gab *13-(4,8-Diacetyl-10-cyano-4,8-diazadecyl)-12-dodecanactam (22)*, das durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 9:1) gereinigt wurde. - IR.: 2255 (Nitril), 1637 br. (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 448 ( $M^+$ , 3), 420 (7), 405 (12), 377 (15), 352 (9), 324 (11), 323 (11), 307 (12), 293 (60), 281 (32), 267 (15), 254 (12), 252 (14), 238 (60), 224 (70), 208 (65), 196 (60), 182 (50), 168 (35), 155 (53), 153 (65), 143 (35), 140 (15), 129 (30), 126 (20), 114 (15), 112 (15), 100 (100), 83 (45), 70 (60).

3.4. *13-(11-Amino-4,8-diazaundecyl)-12-dodecanactam (23)*. 450 mg (1,2 mmol) **21** und 530 mg (5,4 mmol) konz. Schwefelsäure in 150 ml 96proz. Äthanol wurden 7 Std. bei 4,2 atm H<sub>2</sub> in Gegen-

wart von 130 mg PtO<sub>2</sub> in der *Parr*-Apparatur hydriert. Anschliessend wurde filtriert und das Filtrat mit 1N KOH neutralisiert. Nach dem Eindampfen i.V. wurde in H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt, 3mal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, der Extrakt getrocknet, i.V. eingedampft und der Rückstand chromatographiert (15 g Kieselgel, untere Phase von CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25proz. Ammoniak 9:1:1): 300 mg (66%) **23**. - IR.: 3380 br. (HN), 1625 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 379 (2), 368 (*M*<sup>+</sup>, 7), 324 (4), 311 (2), 294 (5), 281 (24), 267 (65), 255 (30), 238 (90), 224 (35), 210 (35), 198 (45), 182 (15), 168 (15), 158 (22), 154 (14), 141 (17), 127 (25), 112 (36), 98 (52), 84 (100), 70 (90).

Zur Analyse wurde das **26** · 3 HCl entsprechend 1.5 bereitet und aus CH<sub>3</sub>OH/Äther umkristallisiert, Smp. 229-231° (Zers.).

C<sub>21</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O · 3HCl (477,993) Ber. C 52,77 H 9,91 N 11,72% Gef. C 52,82 H 9,72 N 11,49%

Die Acetylierung von **23** mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 gab *13-(11-Acetamido-4,8-diacetyl-4,8-diazacyclododecan-12-dodecanolactam* (**24**), das durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 4:1) gereinigt wurde. - IR.: 3450, 3360 br. (HN), 1660 Sch. (Amid I), 1630 (*N,N*-disubst. Amid), 1528 (Amid II). - MS.: 494 (*M*<sup>+</sup>, 1), 476 (1), 451 (4), 423 (4), 408 (1), 392 (7), 380 (5), 353 (3), 323 (8), 293 (21), 281 (16), 267 (7), 254 (20), 242 (17), 238 (46), 228 (9), 224 (23), 210 (13), 199 (21), 182 (14), 169 (18), 155 (48), 143 (22), 129 (20), 125 (15), 112 (21), 100 (100), 84 (25), 70 (54).

3.5. *13,17,21-Triaza-24-tetracosanactam* (**25**). 284 mg frisch sublimiertes Kalium-*t*-butylat wurde in 15 ml siedendem abs. Toluol unter N<sub>2</sub> gelöst. Zur klaren Lösung wurden 285 mg **23** in 5 ml abs. Toluol gegeben. Nach 8 Std. wurde mit 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert, i.V. eingedampft und in H<sub>2</sub>O, gesättigt mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aufgenommen. Es wurde 3mal mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, getrocknet und i.V. eingedampft. Das Rohprodukt wurde mit der unteren Phase von CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/25proz. Ammoniak 9:1:1 über 5 g Kieselgel filtriert: 240 mg (84%) DC.-einheitliches **25**. - IR.: 3450, 3290 br. (HN), 1652 (Amid I), 1520 (Amid II). - MS.: 379 (4), 368 (*M*<sup>+</sup>, 6), 351 (3), 339 (4), 324 (6), 310 (10), 298 (10), 296 (10), 273 (19), 272 (14), 267 (25), 255 (20), 253 (24), 241 (14), 238 (15), 224 (14), 210 (17), 198 (12), 196 (15), 182 (12), 168 (10), 154 (11), 140 (11), 127 (16), 126 (16), 112 (32), 98 (50), 84 (70), 70 (100).

Die Acetylierung von **25** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 durchgeführt und gab *13,17,21-Triacetyl-13,17,21-triaza-24-tetracosanactam* (**26**), das durch präp. DC. (CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH 4:1) gereinigt wurde. - IR.: 3360 br. (HN), 1660 Sch. (Amid I), 1632 (*N,N*-disubst. Amid), 1522 (Amid II). - MS.: 494 (*M*<sup>+</sup>, 4), 476 (3), 451 (60), 409 (5), 396 (16), 366 (8), 352 (12), 340 (12), 323 (7), 297 (25), 281 (10), 267 (11), 254 (10), 235 (15), 224 (15), 210 (10), 195 (16), 159 (15), 145 (15), 139 (20), 125 (25), 112 (43), 100 (75), 79 (100), 70 (65).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **61**, 1050 (1978).
- [2] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* **61**, 1039 (1978).
- [3] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Angew. Chem.* **89**, 899 (1977).
- [4] C. A. Brown, *Chem. Commun.* **1975**, 222.
- [5] K. L. Williamson & J. D. Roberts, *J. Amer. chem. Soc.* **98**, 5082 (1976).
- [6] S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhlen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigle, *Science* **178**, 871 (1972).
- [7] L. N. Ferguson & D. R. Paulson, 'Highlights of Alicyclic Chemistry', Palisade, New Jersey, 1977, S. 137.
- [8] L. Horner & H. Neumann, *Chem. Ber.* **98**, 1715 (1965); *ibidem*, *ibid.* **98**, 3462 (1965).