

224. Synthese makrocyclischer Lactame aus Ketonen durch Ringerweiterung

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von Rudolf Wälchli²⁾ und Manfred Hesse

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

(29.IX.82)

Synthesis of Macrocyclic Lactams from Ketones by Ring Enlargement Reaction

Summary

2-Nitroalkanon **1** was converted to the *N*-substituted amide **3** by condensation with acrylaldehyde followed by reductive amination. Under the analogous reaction conditions, 2-nitrocyclododecanon (**4**) led to 12-nitro-15-pentadecanlactam (**6**).

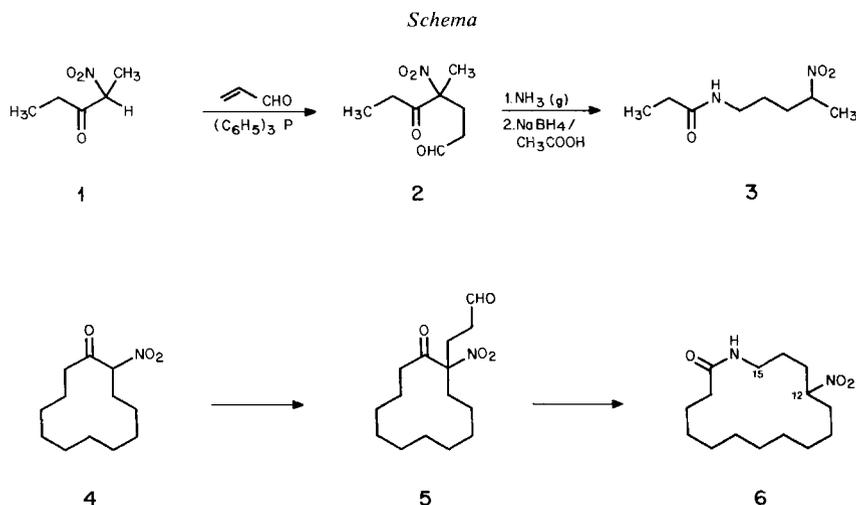
In zwei vorläufigen Mitteilungen haben wir über die synthetische Verwendung von 2-Nitroalkanonen berichtet: Aus 2-Nitrocyclooctanon wurde nach Kondensation mit 3-Oxo-4-pentensäuremethylester und Basenbehandlung unter Ringerweiterung 2-Hydroxy-5-nitro-12-oxo-1-cyclododecensäuremethylester in einer Ausbeute von 84% erhalten [1]. Wird anstelle des Ketonesters Acrylaldehyd bei der *Michael*-Kondensation des 2-Nitroalkanons verwendet und die Aldehydgruppe des Kondensationsproduktes methyliert, so lagert sich das entstandene Alkoholat-anion zum ringerweiterten Lacton um [2]. Im folgenden berichten wir über die Anwendung dieses Reaktionsprinzips zur Synthese von Amidinen (Lactamen) aus Ketonen.

Die Umsetzung von 2-Nitro-3-pentanon (**1**) (*Schema*), hergestellt durch Kondensation von Propionaldehyd mit Nitroäthan gefolgt von CrO₃-Oxydation gemäss [3], mit Acrylaldehyd in Gegenwart von Triphenylphosphin [Tetrahydrofuran (THF), 4 Std., 20°] ergab 4-Methyl-4-nitro-5-oxo-heptanal [**2**, nach Destillation (112°/0,3 Torr) 70% Ausbeute]. Das IR.-Spektrum³⁾ zeigt Banden bei 2835, 2735 (CHO), 1730 (CO), 1545 (NO₂). Auch das ¹H-NMR.-Spektrum stützt die Struktur **2** [9,80 (*s*, CHO); 2,7–2,4 (*m*, 6 H); 1,75 (*s*, CH₃); 1,15 (*t*, *J* = 7,5 Hz, CH₃)]. Wird in eine THF-Lösung von **2** absolutes NH₃-Gas eingeleitet und das Reaktionsgemisch

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung ist in Vorbereitung.

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von R. W., Universität Zürich.

³⁾ Alle IR.-Spektren in CHCl₃ (Angaben in cm⁻¹), ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektren in CDCl₃ bei 90 bzw. 25,2 MHz (in ppm). Von allen Verbindungen liegen ferner Massenspektren vor, die jedoch wenig charakteristische Züge tragen.



anschliessend mit NaBH₄ in Eisessig reduziert, vgl. [4], so resultiert nach Aufarbeitung mit NaHCO₃ und Chromatographie (Kieselgel/Essigester) das Umlagerungsprodukt *N*-(4-Nitropentyl)propionamid (3) als Öl in einer Ausbeute von 30%. [IR.: 1667 und 1515 (*N*-subst. Amid [5]), 1550. – ¹H-NMR.: u. a. 5,6 (br. s, HN, mit D₂O austauschbar); 4,55 (*m*, H–C(NO₂)); 3,25 (*qa*-artiges *m*, 2 H–C(1)); 1,50 (*d*, *J* = 7,5, CH₃) und 1,15 (*t*, *J* = 7,5, CH₃)].

Bei der Reaktion 2 → 3 wird zunächst das Imin gebildet, welches durch Reduktion das entsprechende Amin liefert und dieses lagert zu 3 um.

Wird dieses Reaktionsprinzip auf makrocyclische 2-Nitroketone übertragen, so führt die Ringerweiterung zu Lactamen. Als Beispiel dafür sei die Umwandlung von 4 in 6 angeführt, vgl. *Schema*. 2-Nitrocyclododecanon (4), welches über sein Enolacetat hergestellt [6] und anschliessend nitriert wurde [7], liess sich unter den analogen Reaktionsbedingungen wie oben angegeben mit Acrylaldehyd zu 3-(1-Nitro-2-oxo-cyclododecyl)-propanal (5, 91%) umsetzen, vgl. [2]. Verbindung 5 kristallisiert in farblosen Nadeln (Smp. 89,2–89,6°), zeigt im IR.-Spektrum Banden bei 2860, 2730, 1730, 1545 und im ¹H-NMR.-Spektrum das Aldehydproton bei 9,75. Unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung (s. oben) wird 5 in 12-Nitro-15-pentadecanilactam (6, 41%, Smp. 161,2–162,4°) umgelagert. Neben IR-Absorptionen der Lactam-Gruppe (1665, 1505 [8]) wird die Struktur des Umlagerungsproduktes 6 auch durch sein ¹H-NMR.-Spektrum [6,3–5,9 (*m*, verschwindet nach D₂O-Zugabe); 4,9–4,2 (*m*, 2 H–C(15), H–C(12))] bewiesen. Das ¹³C-NMR.-Spektrum zeigt durch Signalvermehrungen an, dass in CDCl₃ die Substanz in verschiedenen Konformeren vorliegt. So wird z. B. das *s* der Carbonylgruppe vervierfacht registriert: 173,9; 173,74; 173,69 und 173,5, vgl. [1].

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit und Dr. Y. Nakashita für wertvolle Anregungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Y. Nakashita & M. Hesse*, *Angew. Chem.* 93, 1077 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed.* 20, 1021 (1981); *Y. Nakashita & M. Hesse*, in Vorbereitung.
- [2] *K. Kostova, A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 65, 249 (1982); *K. Kostova & M. Hesse*, in Vorbereitung.
- [3] *Ch. D. Hurd & M. E. Nilson*, *J. Org. Chem.* 20, 927 (1955).
- [4] *C. A. Bühler & D. E. Pearson*, 'Survey of Organic Syntheses', John Wiley, New York 1977; *H. C. Brown & B. C. S. Rao*, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 681 (1960); *R. F. Borch, M. D. Bernstein & H. D. Durst*, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2897 (1971).
- [5] *A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, Chr. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1039 (1978).
- [6] *N. J. Leonard & F. H. Owens*, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6039 (1958).
- [7] *Chr. Bischoff & E. Schröder*, *J. Prakt. Chem.* 314, 891 (1972).
- [8] *U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1342 (1978).