

54. Synthese macrocyclischer Lactame aus Ketonen durch Ringerweiterung

von Rudolf Wälchli¹⁾, Stefan Bienz²⁾ und Manfred Hesse*

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

Herrn Prof. Dr. Karl Bernauer zum 60. Geburtstag gewidmet

(26.XI.84)

Synthesis of Macrocyclic Lactams from Ketones by Ring Enlargement Reaction

A general synthesis of *N*-unsubstituted and *N*-alkyllactams of general structure **III** is given. Starting materials for this conversion are the aldehydes of general structure **I** which, by reductive amination, are converted to the corresponding amines **II**. Under base catalysis, the ring enlargement **II**→**III** takes place (*Scheme 3*).

In einer vorläufigen Mitteilung [1] haben wir über die Synthese von *N*-(4-Nitropentyl)propionamid (**3**; aus **1**) und von 12-Nitro-15-pentadecanlactam (**10**) berichtet (*Schema 1*). In der Zwischenzeit wurden zusätzlich noch die Verbindungen **5** und **8** hergestellt. Die Ausgangsmaterialien **2**, **4**, **7** und **9** für die reduktive Aminierung, gefolgt von der Umlagerung zum Amid respektive zu den Lactamen, wurden durch *Michael*-Reaktion der entsprechenden 2-Nitroketone mit Acrylaldehyd gemäss [2] aufgebaut. Die reduktiven Aminierungen mit NH₃ (g) und NaBH₄/AcOH [3] bzw. mit NH₃ (g) und NaBH₃CN/THF [4] lieferten fast gleiche Ergebnisse. In keinem Falle konnte das primäre Amin gefasst werden. Bereits bei der Aufarbeitung mit HCl, gefolgt von NaHCO₃-Behandlung lagerte sich das 2-Nitroketon-Derivat zum Lactam um. Die Ausbeuten an reinen Verbindungen waren trotz gleicher Reaktionsbedingungen sehr unterschiedlich: **3** (30%), **5** (43%), **8** (2%) und **10** (41%). Die spektralen Eigenschaften stützen die angegebenen Strukturen (vgl. *Exper. Teil*).

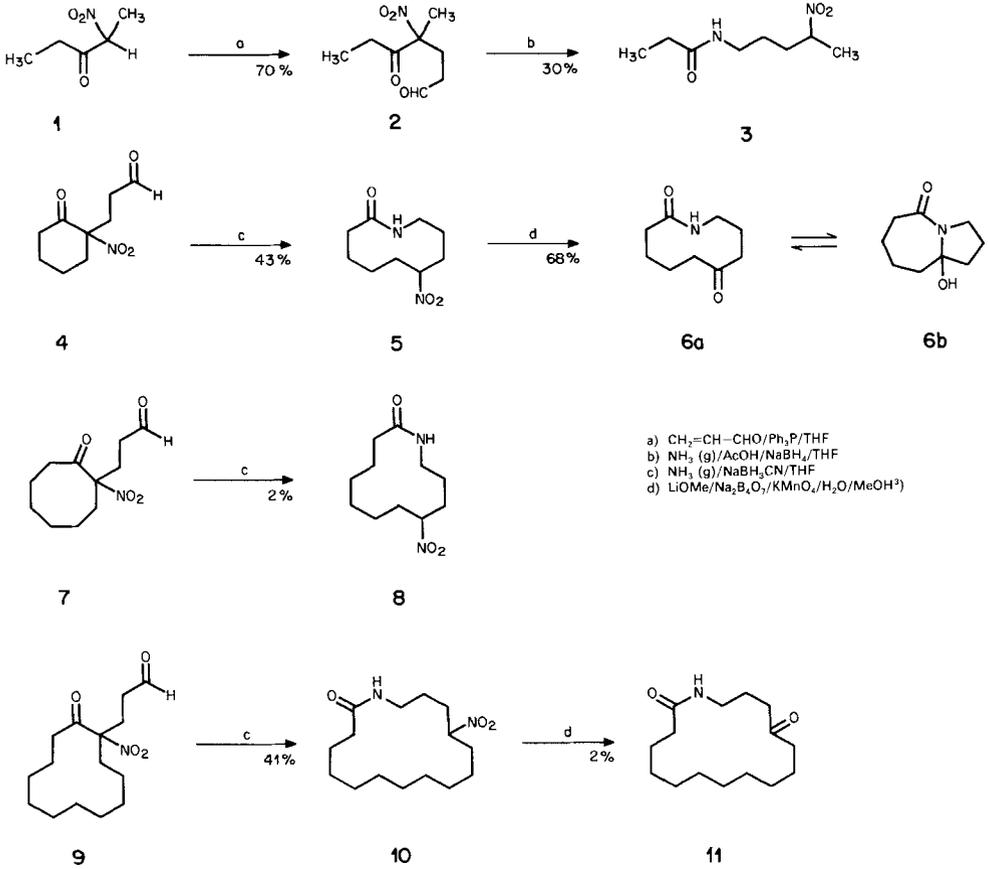
In zwei Fällen wurde die Umwandlung der Nitro- zum entsprechenden Ketolactam durchgeführt: 6-Nitro-9-nonanlactam (**5**) lieferte in einer Ausbeute von 68% das Tautomerengemisch **6a/6b**. Sein IR(CHCl₃) zeigte eine schwache Keton-Absorption bei 1700 (im korrespondierenden 10-Ring-Ketolacton: 1720 [2]), das *N*-monosubstituierte Amid bei 1660 und 1515 (beide schwach), sowie das *N,N*-disubstituierte Amid bei 1622 cm⁻¹ (stark). Daraus geht hervor, dass **6b** die Hauptkomponente des Gemisches ist; die Keton-Absorption von **6a** steht mit Befunden von *Leonard et al.* [5] im Einklang. Die Transformation **10**→**11** (IR(CHCl₃): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1710 statt 1730 cm⁻¹, wie im Falle des entsprechenden Lactons [2]) gelang nur in ca. 2% Ausbeute, s. unten.

Beim Studium der Reaktionsbedingungen für die reduktive Aminierung wurde festgestellt, dass in Gegenwart von NH₄OAc/NaBH₃CN mit einem Alkohol (MeOH, EtOH) als Lösungsmittel nicht die gewünschten Lactame, sondern unter Alkoholanlagerung deren Alkoxyderivate gebildet werden (*Schema 2*). So entstand aus dem Nitroaldehyd **9** mit MeOH in 46proz. Ausbeute **12** als Diastereoisomerengemisch (Verhältnis ca. 1:1)

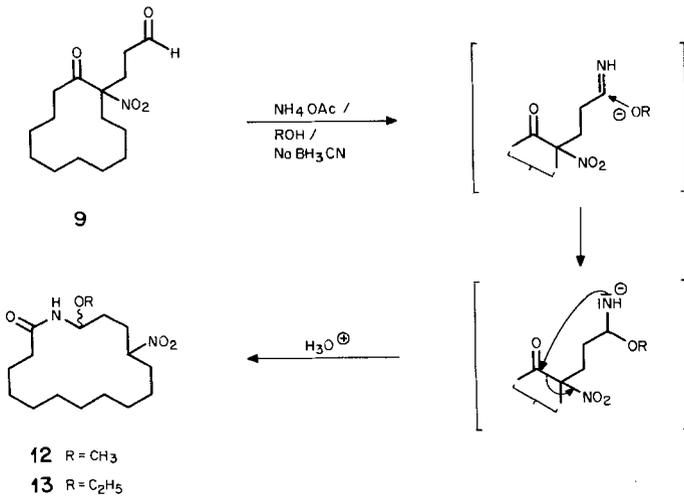
¹⁾ Teil der Dissertation von R.W., Universität Zürich 1985.

²⁾ Teil der Diplomarbeit von St.B., Universität Zürich 1983.

Scheme 1



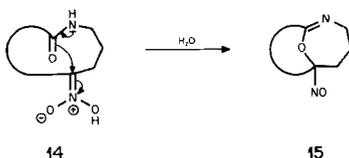
Scheme 2



und mit EtOH in 62proz. Ausbeute **13**, ebenfalls als *ca.* (1:1)-Diastereoisomerengemisch. Aufgrund ihrer spektralen Eigenschaften ist eine zweifelsfreie Konfigurationszuordnung der reinen Diastereoisomere nicht möglich. Mit $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{ROH}$ allein läuft die Reaktion nicht ab; NaBH_3CN ist als Base notwendig, vgl. [4].

Wie erwähnt, sind die Ausbeuten der reduktiven Aminierung und Lactamisierung von **2**, **4**, **7** und **9** nicht gut, in einem Fall sehr schlecht. Auch bei der nachfolgenden Reaktion (\rightarrow **6** bzw. **11**; KMnO_4 -Oxidation des Lithiumnitronates [6])³⁾ wurden zwei stark divergierende Ergebnisse erzielt. Demgegenüber sind in der Reihe der *N*-substituierten Lactame sowohl bei deren Bildung als auch bei der Hydrolyse der Nitronat- zur Keto-Gruppe deutlich bessere Ausbeuten erzielt worden, s. unten. Detailliertere Untersuchungen über das unterschiedliche Verhalten der *N*-unsubstituierten und der *N*-Alkyl-Verbindungen in den beiden Reaktionen wurden noch nicht angestellt.

Es ist möglich, dass bei der reduktiven Aminierung von **7**, bedingt durch den 8gliedrigen Ring, die stets beobachteten Nebenreaktionen an Bedeutung gewinnen. Die spezielle Reaktivität mittlerer Ringverbindungen ist bekannt [8]. Es sei ferner erwähnt, dass bei der Lactonisierung des entsprechenden 8-Ring-Derivats (2-Nitro-2-(3-hydroxybutyl)cyclooctanon) im Vergleich zu anderen Ringverbindungen deutlich drastischere Reaktionsbedingungen verwendet werden mussten [2]. Wir nehmen an, dass während der Aufarbeitung und Chromatographie nach der Aminierung und auch bei der Ausführung der Hydrolyse die Nitronsäureform **14** vom Lactam transannular unter Ausbildung eines Iminoäthers vom Typ **15** angegriffen wird. Dadurch würde eine Species gebildet, die hydrolytisch zu Aminoketocarbonsäuren und anderen polaren Produkten abreagieren kann. Möglicherweise gibt das Ausbeuteverhältnis von **6a/6b** aus **5** und **11** aus **10** bei der *Nef*-Reaktion das Ausmass der Bildung von **15** aus **14** im Reaktionsgemisch in Abhängigkeit von sterischen Faktoren wieder.

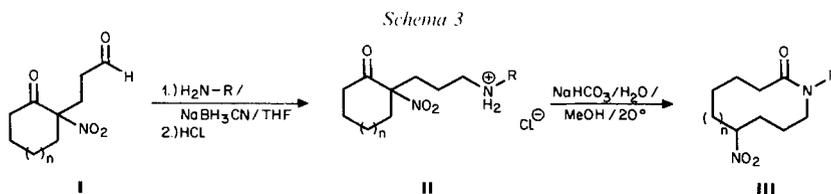


Werden bei der reduktiven Aminierung der Nitroaldehyde **I** anstelle von NH_3 primäre Amine eingesetzt, so lassen sich – von einer Ausnahme abgesehen – die Zwischenprodukte mit sekundärer Aminogruppe vom Typ **II** (Ausbeuten 40–60%) als Hydrochloride isolieren (*Schema 3*). Nur im Falle des 6-Ring-Derivates **16** war der Anteil am Lactam **17** bereits so gross, dass auf die Isolierung von **16** verzichtet wurde. Die Umlagerung **II** \rightarrow **III** verläuft bei den 12-Ring-Derivaten **21** (\rightarrow **22**), **23** (\rightarrow **24**), **25** (\rightarrow **26**), **28** (\rightarrow **29**) und **30** (\rightarrow **31**) in Gegenwart von NaHCO_3 in wässrigem MeOH. Die entsprechenden 8-Ring-Verbindungen **18** und **20** lagern sich unter diesen Bedingungen nicht um. Bei **18** erfolgte die Umsetzung zu **19** erst mit $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NF}$ in THF (76proz. Ausbeute). Im Falle der 12gliedrigen *N*-(*tert*-Butyl)-Verbindung **27** tritt, vermutlich aus sterischen Gründen, in Gegenwart von NaHCO_3 ebenfalls keine Umlagerung ein. Von Interesse ist das Verhalten von 2-(7-Hydroxy-4-azaheptyl)-2-nitrocyclododecanon (**28**), welches unter den in *Schema 3* angegebenen Bedingungen nur das Amid **29** und nicht das Lacton 12-Nitro-16-azanonadecan-19-olid bildet, das nach zweimaliger Umlagerung erwartet werden kann⁴⁾. Die Synthese von **30** und dessen Umlagerung zu **31** wurden im Zusammenhang mit der Synthese des Desoxoinandenins studiert [9].

Die Strukturzuordnung der Verbindungen vom Typ **III** basiert im wesentlichen auf IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Daten [$\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ (Typ **II**): 1720–1725, $\bar{\nu}_{\text{C=O}}$ (Typ **III**): 1620–1635 cm^{-1} ; $\delta(\text{H}-\text{C}(\text{NO}_2))$: 4,3–4,75 ppm (*m*), s. *Exper. Teil*]. Ferner wurde, *pars pro toto*, das Lactam **22** mit Cyclopentadecanon (**35**) chemisch korreliert (*Schema 4*): Durch Behand-

³⁾ Mit der TiCl_3 -Methode wurden die gleichen Ausbeuten erhalten [7].

⁴⁾ Versuche zum Reaktionsverhalten von **29** sind geplant.



n	R	II		III	
		Formel-Nr.	Ausbeute [%]	Formel-Nr.	Ausbeute [%]
1	C ₆ H ₅ -CH ₂	16	a)	17	50 ^{b)}
3	C ₆ H ₅ -CH ₂	18	50	19	76 ^{c)} 0 ^{d)}
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	20	48		
7	C ₆ H ₅ -CH ₂	21	58	22	72
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	23	53	24	55
	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₂	25	60	26	81
	(CH ₃) ₃ C	27	52		0 ^{d)}
	HO-(CH ₂) ₂ -CH ₂	28	60	29	69
	Boc-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₂	30	42	31	95

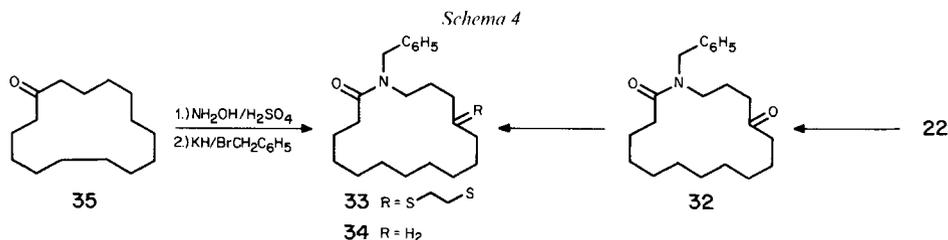
a) Verbindung **16** wurde nicht isoliert, sie reagierte teilweise direkt zu **17** weiter.

b) Gesamtausbeute der Reaktion.

c) Umlagerung in Gegenwart von (C₄H₉)₄NF in THF (s. Text).

d) Es wurde keine Umlagerung unter den angegebenen Bedingungen beobachtet.

lung von **22** mit TiCl₃/NaOAc [7] resultierte das Ketolactam **32** (63% Ausbeute). Nach Reduktion der Ketogruppe *via* das Thioacetal **33** bildete sich 16-Benzyl-15-pentadecanlactam (**34**), welches mit dem aus Cyclopentadecanon *via* Beckmann-Umlagerung gefolgt von Benzilyerung bereiteten Präparat identifiziert wurde. Hervorzuheben ist die, verglichen mit der entsprechenden Umwandlung **10**→**11** (2% Ausbeute), hohe Ausbeute der Umwandlung des *N*-Alkylactams **22**→**32**. Ähnlich gut verläuft die Umsetzung von 12-Nitro-16-pentyl-15-pentadecanlactam (**26**) zu 12-Oxo-16-pentyl-15-pentadecanlactam.



Treibende Kraft für die Umwandlungsreaktion Aminoketon II→Lactam III ist die Ausbildung des durch die Nitrogruppe stabilisierten Carbanions. Dies wird durch Beobachtungen bei Ringerweiterungen von Carbocyclen [10] und Umlagerungen von Carbocyclen zu Lactonen [2] bestätigt. Fehlt diese treibende Kraft, wie beispielsweise bei Translactamisierungen [9] oder Translactonisierungen [11], so können lediglich sterische Faktoren eine Ringerweiterung bewirken.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die gewährte Unterstützung. Ferner danken wir den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Spektren und Analysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [9]. Chromatographie an Kieselgel.

1. Synthesen der *N*-unsubstituierten Lactame. – 1.1. 4-Methyl-4-nitro-5-oxoheptanal (**2**). Zu 1,0 g (7,6 mmol) 2-Nitro-3-pentanon (**1**) [12] in 10 ml THF wurden 70 mg Ph₃P und 0,6 ml (7,7 mmol) Acrylaldehyd gegeben und 16 h bei 20° gerührt. Nach Zugabe von 1 ml CH₃I wurde eingedampft, über Kieselgel filtriert (Et₂O), das Filtrat eingengt und der Rückstand destilliert (112°/0,3 Torr): 1,0 g (70%) **2**, farbloses Öl. IR: 2880, 2740, 1730, 1550. ¹H-NMR (90 MHz): 9,80 (*s*, CHO); 2,70–2,40 (*m*, 6H); 1,75 (*s*, 3H), 1,20 (*t*, *J* = 7,5, 3H). MS: 140 (1, [*M* – HNO₂]⁺), 84 (5), 83 (6), 57 (100), 55 (15), 43 (35), 41 (16).

1.2. *N*-(4-Nitropentyl)propionamid (**3**). Durch eine Lsg. von 0,5 g (2,7 mmol) **2** in 20 ml THF wurde 5 min NH₃-Gas geleitet. Danach wurde das THF abgezogen, der Rückstand in 10 ml AcOH aufgenommen und bei 5° ein Überschuss von NaBH₄ in kleinen Portionen zugegeben. Nach 30 min Rühren bei 20° wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. neutralisiert, mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet und eingedampft. Chromatographie (AcOEt/Hexan 3:1) ergab 0,15 g (30%) **3**, hellgelbes Öl. IR: 3450, 3300 (br.), 1667, 1550, 1515. ¹H-NMR (90 MHz): 5,60 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 4,70–4,50 (*m*, CHNO₂); 3,40–3,15 (*q*-artiges *m*, CH₂N); 2,40–1,30 (*m*, 9H; darin *d* bei 1,50, *J* = 7,5, 3H); 1,15 (*t*, *J* = 7,5, 3H). ¹³C-NMR: 174,1 (*s*, CO); 83,2 (*d*, CHNO₂); 38,6 (*t*); 32,4 (*t*); 29,8 (*t*); 26,2 (*t*); 19,3 (*q*); 9,8 (*q*). MS: 142 (10, [*M* – NO₂]⁺), 116 (9), 114 (8), 102 (5), 86 (50), 84 (30), 74 (14), 69 (33), 67 (6), 60 (17), 58 (13), 57 (100), 56 (8), 55 (8).

1.3. 6-Nitro-9-nonanlactam (**5**). In 40 ml THF wurden 2,3 g (11,5 mmol) 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (**4**) [2] gelöst und 0,7 g (11,5 mmol) NaBH₃CN zugefügt. Nach 5 min Rühren wurde trockenes NH₃-Gas durch die Lsg. geleitet und dann unter Zugabe von NaF 30 min bei 20° gerührt. Danach wurde mit 2*N* HCl sauer, und nach 15 min mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt. Extraktion erfolgte mit CH₂Cl₂. Die CH₂Cl₂-Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (AcOEt/Hexan 9:1): 0,98 g (43%) **5**, Schmp. 168,2–169,3° (AcOEt), farblose Nadeln. IR: 3460, 3345 (br.), 1668, 1550, 1515. ¹H-NMR: 6,10 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 4,85–4,65 (*m*, CHNO₂); 3,70–3,50 (*m*, 1H, CH₂N); 3,20–3,10 (*m*, 1H, CH₂N); 2,40–1,50 (*m*, 12H). ¹³C-NMR: 174,4 (CO); 86,4 (CHNO₂); 39,5; 37,2; 29,6; 28,5; 23,8; 23,1; 22,5. CI-MS: 201 ([*M* + 1]⁺). MS: 201 (1, [*M* + 1]⁺), 154 (20, [*M* – NO₂]⁺), 152 (22), 96 (11), 83 (11), 81 (10), 70 (46), 67 (26), 55 (43), 41 (100). Anal. ber. für C₉H₁₆N₂O₃ (200,23): C 53,99, H 8,05, N 13,99; gef.: C 54,24, H 8,01, N 14,11.

1.4. 8-Nitro-11-undecanlactam (**8**). In 15 ml THF wurden 0,5 g (2,2 mmol) 3-(1-Nitro-2-oxocyclooctyl)propanal (**7**) [2] gelöst, 0,15 g (2,4 mmol) NaBH₃CN zugefügt und nach 1.3 umgesetzt. Danach wurde der Rückstand an Kieselsäure (AcOEt/Hexan 5:1) und dann mit Lobar-Umkehrphase (Merck, Lichroprep RP-8, 40–63 µm; MeOH/H₂O 3:2) chromatographiert: 8,7 mg (2%) **8**, Schmp. 129,3–130,2° (MeOH/H₂O), Modifikationsänderung 108–110°, farblose Kristalle. IR (CH₂Cl₂): 3445, 3300 (br.), 1672, 1550, 1510. ¹H-NMR: 6,10 (br. *s*, NH, mit D₂O austauschbar); 4,75 (*q*-artiges *m*, CHNO₂); 3,66–3,13 (*m*, CH₂N); 2,35–1,32 (*m*, 16H). MS: 229 (< 1, [*M* + 1]⁺), 198 (5), 182 (53, [*M* – NO₂]⁺), 180 (24), 153 (5), 135 (5), 121 (5), 112 (6), 110 (6), 109 (7), 107 (5), 99 (6), 96 (15), 95 (17), 93 (10), 91 (8), 84 (15), 83 (15), 81 (37), 79 (14), 70 (41), 69 (39), 56 (25), 55 (82), 41 (100).

1.5. 12-Nitro-15-pentadecanlactam (**10**). In 20 ml THF wurden 1,0 g (3,5 mmol) 3-(1-Nitro-2-oxocyclododecyl)propanal (**9**) [2] gelöst, 0,2 g (3,5 mmol) NaBH₃CN zugefügt und nach 1.3 umgesetzt. Der Rückstand chromatographiert (AcOEt/Hexan 10:1): 0,41 g (41%) **10**, Schmp. 161,2–162,4° (AcOEt), farblose Kristalle. IR: 3420, 3300 (br.), 1665, 1545, 1505. ¹H-NMR: 6,10–5,90 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 4,95–4,85 (*m*, CHNO₂); 4,70–4,35 (*m*, CH₂N); 2,50–1,30 (*m*, 24H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 173,9; 173,7; 173,6; 173,5 (4 *s*, CO); 87,6; 86,5; (2*d*, CH–NO₂); 36,81; 36,75; 36,6; 33,1; 32,0; 31,1; 30,8; 29,08; 29,00; 28,2; 28,0; 27,6; 27,3; 27,2; 26,9; 25,9; 25,8; 25,5; 25,2; 24,9; 23,1; 23,0; 22,9; 22,7; 22,6. MS: 283 (1, [*M* – 1]⁺), 238 (3, [*M* – NO₂]⁺), 236 (10), 220 (7), 123 (5), 109 (12), 98 (16), 97 (19), 95 (31), 91 (6), 83 (35), 82 (11), 81 (35), 79 (7), 69 (65), 67 (31), 60 (30), 56 (22), 55 (100). Anal. ber. für C₁₅H₂₈N₂O₃ (284,39): C 63,35, H 9,92, N 9,85; gef.: C 63,30, H 9,64, N 9,95.

1.6. 6-Oxo-9-nonanlactam (**6a**) und 7-Hydroxy-1-azabicyclo[5.3.0]decan-2-on (**6b**). In 20 ml MeOH wurden 0,28 g (1,4 mmol) **5** gelöst, mit 60 mg (1,5 mmol) LiOMe versetzt und 10 min bei 20° gerührt. Danach wurde eingengt, der Rückstand in 27 ml ges. Na₂B₄O₇-Lsg. aufgenommen, bei 0° mit 0,42 g (1,5 mmol) KMnO₄ gelöst in 20 ml ges. Na₂B₄O₇-Lsg., tropfenweise versetzt [6] und 15 min bei 20° gerührt. Dann wurde von MnO₂ abfiltriert, das Filtrat mit NaHSO₃ entfärbt und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft: 0,17 g (68%)³ **6a/6b**, farbloses Öl. IR: 3600, 3460–3300, 1700, 1660, 1622, 1515. ¹H-NMR (90 MHz): 5,70–5,40 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 4,00 (*s*, OH, mit D₂O austauschbar); 4,00–1,00 (*m*). MS: 169 (12, *M*⁺), 152 (7, [*M* – OH]⁺), 151 (6), 140 (35), 112 (7), 111 (8), 98 (10), 96 (19), 86 (100), 85 (26), 69 (6), 67 (8), 56 (17), 55 (45).

1.7. *1,2-Oxo-15-pentadecanlactam* (**11**). In 15 ml MeOH wurden 0,61 g (2,1 mmol) **10** gelöst, mit 87 mg (2,3 mmol) LiOMe versetzt und 15 min bei 20° gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand in 40 ml ges. Na₂B₄O₇-Lsg. aufgenommen, bei 0° mit 0,63 g (2,0 mmol) KMnO₄ gelöst in 30 ml ges. Na₂B₄O₇-Lsg., tropfenweise versetzt und nach 1.6 weiterbehandelt: 22 mg (2%)³ **11**, gelbliches Öl. IR: 3460–3300, 1710, 1670, 1515. MS: 253 (10, M⁺), 196 (6), 168 (5), 165 (5), 156 (9), 153 (7), 139 (6), 135 (6), 125 (8), 112 (25), 111 (16), 98 (45), 97 (33), 86 (67), 84 (42), 81 (24), 69 (55), 67 (24), 56 (50), 55 (100).

1.8. *15-Methoxy-12-nitro-15-pentadecanlactam* (**12**). In 20 ml abs. MeOH wurde 1,0 g (3,5 mmol) **9** gelöst, mit 2,70 g (35 mmol) frisch getrocknetem NH₄OAc versetzt und 90 min bei 20° gerührt. Dann wurden 0,25 g (4,0 mmol) NaBH₃CN zugefügt und 96 h bei 20° gerührt. Darauf wurde mit wässr. 2N HCl sauer gestellt, mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (AcOEt/Hexan 1:1): 0,5 g (46%) **12** als Diastereoisomerenpaar.

12a: Schmp. 107,0–107,5° (AcOEt). IR: 3430, 3320 (br.), 1680, 1545, 1490. ¹H-NMR: 5,70–5,50 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar), 5,35–5,20 (*m*, 1H), 4,70–4,50 (*m*, CHNO₂), 3,40 (*s*, OCH₃); 2,50–1,20 (*m*, 24H). ¹³C-NMR: 173,7 (*s*, CO), 86,3 (*d*, CHNO₂); 79,8 (*d*, NCHO); 55,5 (*qa*, OCH₃); 36,4 (*t*); 32,0 (*t*); 30,5 (*t*); 27,5; 27,2; 26,9; 25,7; 25,3; 24,7; 22,2 (*t*). MS: 252 (6, [M – 32 – 30]⁺), 236 (20, [M – 32 – 46]⁺), 109 (6), 97 (10), 95 (13), 81 (12), 71 (15), 69 (20), 67 (15), 60 (100), 56 (21), 55 (37). Anal. ber. für C₁₆H₃₀N₂O₄ (314,42): C 61,12, H 9,61, N 8,90; gef.: C 61,40, H 9,63, N 8,67.

12b: Schmp. 153,8–154,4° (AcOEt), farblose Kristalle. IR: 3430, 3320 (br.), 1680, 1550. ¹H-NMR: 5,80–5,60 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar), 5,15 (*t*-artiges *m*, 1H), 4,55–4,35 (*m*, CHNO₂); 3,35 (*s*, OCH₃); 2,55–1,25 (*m*, 24H). MS: 236 (14, [M – 32 – 46]⁺), 97 (6), 95 (8), 81 (10), 71 (12), 69 (13), 67 (12), 60 (100), 56 (17), 55 (29). Anal. ber. für C₁₆H₃₀N₂O₄ (314,42): C 61,12, H 9,61, N 8,90; gef.: C 61,32, H 9,74, N 9,02.

1.9. *15-Äthoxy-12-nitro-15-pentadecanlactam* (**13**). In 20 ml abs. EtOH wurden 0,5 g (1,7 mmol) **9** gelöst und 1,35 g (17 mmol) frisch getrocknetes NH₄OAc zugegeben. Nach Zugabe von 0,13 g (2,0 mmol) NaBH₃CN wurde wie unter 1.8 weitergearbeitet: 0,35 g (62%) **13** als Diastereoisomerenpaar.

13a: farbloses Öl. IR: 3430, 1675, 1548, 1492. ¹H-NMR (90 MHz): 5,80–5,65 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 5,55–5,30 (*m*, 1H); 4,80–4,60 (*m*, CHNO₂); 3,80–3,50 (*m*, OCH₂); 2,60–1,10 (*m*, 27H; darin *t* bei 1,20, *J* = 7,5, 3H). MS: 299 (10, [M – 29]⁺), 283 (11), 252 (14), 236 (40), 123 (6), 121 (9), 119 (5), 109 (16), 107 (8), 97 (12), 95 (26), 93 (10), 81 (25), 79 (8), 74 (100), 69 (26), 68 (7), 67 (26), 56 (26), 55 (53).

13b: Schmp. 151,8–153,1° (AcOEt), farblose Kristalle. IR: 3430, 1680, 1550, 1495. ¹H-NMR (90 MHz): 5,95–5,75 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 5,40–5,10 (*m*, 1H); 4,70–4,30 (*m*, CHNO₂); 3,80–3,40 (*m*, OCH₂); 2,50–1,10 (*m*, 27H; darin *t* bei 1,20, *J* = 7,5, 3H). MS: 299 (7, [M – 29]⁺), 283 (9), 252 (9), 236 (31), 121 (5), 109 (11), 107 (5), 98 (5), 97 (9), 95 (19), 93 (7), 81 (20), 74 (100), 69 (29), 68 (10), 67 (36), 56 (31), 55 (51). Anal. ber. für C₁₇H₃₂N₂O₄ (328,45): C 62,16, H 9,82, N 8,53; gef.: C 61,92, H 9,92, N 8,51.

2. **Synthesen der N-substituierten Lactame.** – 2.1. *N-Benzyl-6-nitro-9-nonanlactam* (**17**). In 50 ml THF wurden 1,75 g (8,8 mmol) **4** sowie 0,54 g (8,8 mmol) NaBH₃CN gelöst und unter Rühren 0,94 g (8,8 mmol) Benzylamin in 25 ml THF zugetropft. Dann wurde 90 min bei 20° gerührt, mit 3N HCl sauer und nach 10 min Rühren mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt. Extraktion erfolgte mit Et₂O. Die Et₂O-Phase wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 99:1): 1,3 g (50%) **17**, farbloses, viskoses Öl. IR: 1630, 1545, 1495, 1460–1420. ¹H-NMR: 7,40–7,15 (*m*, 5 arom. H); 4,90–4,60 (*m*, C₆H₅CH₂); 4,40–4,25 (*m*, CHNO₂); 3,80–3,20 (*m*, CH₂N); 2,85–1,20 (*m*, 12H). MS: 290 (7, M⁺), 244 (7, [M – NO₂]⁺), 152 (8), 120 (24), 111 (9), 110 (6), 107 (7), 106 (10), 99 (6), 98 (6), 97 (8), 91 (100), 81 (10), 79 (9), 77 (5), 69 (6), 67 (12), 65 (8), 56 (7), 55 (30).

2.2. *2-[3-(Benzylamino)propyl]-2-nitrocyclooctanon* (**18**). In 50 ml THF wurden 1,5 g (6,6 mmol) **7** gelöst und dazu 0,41 g (6,6 mmol) NaBH₃CN und 0,71 g (6,6 mmol) Benzylamin in 40 ml THF getropft. Nach 15 min Rühren bei 20° wurde mit 3N HCl sauer, nach 30 min mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt und dann mit Et₂O extrahiert. Durch die getrocknete Et₂O-Phase wurde HCl-Gas geleitet und der Niederschlag aus MeOH/Et₂O umkristallisiert: 1,05 g (50%) **18**·HCl, Schmp. 132,4–134,4°, farblose Kristalle. IR: 2800–2600, 1720, 1582, 1540, 1450 (br.). ¹H-NMR: 10,0–9,50 (*m*, NH₂⁺, mit D₂O austauschbar); 7,65–7,55 (*m*, 2 arom. H); 7,45–7,35 (*m*, 3 arom. H); 4,10 (*s*, C₆H₅CH₂); 2,90–1,00 (*m*, 18H). CI-MS: 319 ([M + 1 – HCl]⁺). MS: 272 (3, [M – HCl – NO₂]⁺), 264 (10), 255 (14), 254 (21), 212 (6), 200 (5), 187 (7), 186 (8), 120 (33), 107 (31), 106 (45), 91 (100), 79 (18), 77 (14), 67 (5), 65 (10), 55 (7), 38 (28), 36 (88). Anal. ber. für C₁₈H₂₇ClN₂O₃ (354,88): C 60,92, H 7,67, N 7,89; gef.: C 61,21, H 7,50, N 8,07.

2.3. *N-Benzyl-8-nitro-11-undecanlactam* (**19**). Eine Lsg. von 0,32 g (0,9 mmol) **18**·HCl in wenig MeOH wurde durch Zugabe von 25proz. NH₄OH basisch gestellt und mit Et₂O extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand in 20 ml THF aufgenommen und mit 0,24 g (0,9 mmol) (C₄H₉)₄NF versetzt. Nach 48 h

Rühren bei 40° wurde 1 ml AcOH zugefügt, eingeeengt, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 99:1): 0,22 g (76%) **19**, farbloses Öl. IR: 1625, 1545, 1445 (br.). ¹H-NMR (Konformerengemisch): 7,35–7,15 (*m*, 5 arom. H); 5,10–4,90 (*m*, C₆H₅CH₂); 4,80–4,10 (*m*, 3,3H); 3,80–3,60 und 3,30–3,10 (*m*, 0,7H); 2,80–2,50 (*m*, CH₂C=O); 2,30–1,20 (*m*, 14H). MS: 318 (5, *M*⁺), 272 (15, [*M* – NO₂]⁺), 182 (5), 120 (36), 106 (16), 92 (7), 91 (100), 77 (9), 69 (6), 65 (7), 55 (12).

2.4. 2-(4-Azaheptyl)-2-nitrocyclooctanon (**20**). In 75 ml THF wurden 2,0 g (8,8 mmol) **7** gelöst, dazu 0,54 g (8,8 mmol) NaBH₃CN und 0,52 g (8,8 mmol) Propylamin in 50 ml THF getropft und wie in 2.2 umgesetzt: 1,30 g (48%) **20**·HCl, Schmp. 169,9–170,6° (MeOH/Et₂O), farblose Kristalle. IR: 2820–2680, 1720, 1590, 1540, 1460, 1450. ¹H-NMR: 9,80–9,40 (*m*, NH₂⁺, mit D₂O austauschbar); 3,15–2,85 (*m*, 2 CH₂N); 2,80–2,25 (*m*, 5H); 2,20–1,25 (*m*, 13H); 1,10 (*t*-artiges *m*, 3H). CI-MS: 271 ([*M* + 1 – HCl]⁺). MS: 241 (12), 224 (3, [*M* – HCl – NO₂]⁺), 73 (5), 72 (100), 56 (7), 55 (6), 38 (8), 36 (32). Anal. ber. für C₁₄H₂₇ClN₂O₃ (306,81): C 54,80, H 8,87, N 9,13; gef.: C 54,55, H 8,60, N 8,95.

Unter den Bedingungen von 2.6 lagerte sich die Verbindung **20** nicht um.

2.5. 2-[3-(Benzylamino)propyl]-2-nitrocyclododecanon (**21**). Zu 1,0 g (3,5 mmol) **9** in 30 ml THF, und 0,21 g (3,5 mmol) NaBH₃CN wurde nach 5 min Rühren bei 20° eine Lsg. von 0,34 g (3,2 mmol) Benzylamin in 20 ml THF getropft. Nach 20 min Rühren bei 20° wurde mit MeOH/HCl angesäuert, 30 min bei 20° weitergerührt, dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. basisch gestellt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase wurde mit MeOH/HCl sauer gestellt, getrocknet und eingedampft: 0,76 g (58%) **21**·HCl, Schmp. 164,0–167,0° (MeOH/Et₂O), farblose Kristalle. IR (KBr): 2800–2700, 2410, 1725, 1580, 1542, 1500, 1455. ¹H-NMR: 10,00–9,00 (*m*, NH₂⁺, mit D₂O austauschbar); 7,60–7,40 (*m*, 5 arom. H); 4,10 (*s*, C₆H₅CH₂); 2,95–2,70 (*m*, 3H); 2,40–0,90 (*m*, 23H). MS: 328 (6, [*M* – HCl – NO₂]⁺), 310 (7), 120 (81), 107 (12), 106 (25), 91 (100), 83 (5), 81 (6), 79 (12), 77 (7), 69 (7), 67 (7), 65 (8), 55 (16), 38 (11), 36 (37). Anal. ber. für C₂₂H₃₅ClN₂O₃ (410,98): C 64,30, H 8,58, N 6,82; gef.: C 64,05, H 8,40, N 6,74.

2.6. N-Benzyl-12-nitro-15-pentadecanactam (**22**). Zu einer Lsg. von 0,96 g (2,3 mmol) **21**·HCl in 100 ml MeOH wurde ges. NaHCO₃-Lsg. bis zur basischen Reaktion gegeben, nach 60 h Rühren bei 20° 50 ml H₂O versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der CH₂Cl₂-Phase wurde der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 19:1): 0,61 g (72%) **22**, farbloses Öl. IR: 1635, 1548, 1495, 1460–1420 (br.). ¹H-NMR (Konformerengemisch): 7,45–7,10 (*m*, 5 arom. H); 4,80–4,40 (*m*, 3H); 4,00–3,85 (*m*, 0,5H, CH₂N); 3,35–3,15 (*m*, 1,5H, CH₂N); 2,55–2,25 (*m*, CH₂C=O); 2,10–1,20 (*m*, 22H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 173,7 (*s*); 172,8 (*s*, CO); 137,4 (*s*); 136,5 (*s*); 128,6; 128,3; 127,7; 127,3; 127,0; 126,0; 87,0 (*d*); 86,2 (*d*, CHNO₂); 50,4 (*t*); 47,9 (*t*); 46,3 (*t*); 43,0; 32,6; 32,3; 31,2; 29,2; 28,7; 27,5; 26,8; 26,7; 26,5; 26,0; 25,7; 25,6; 25,5; 25,3; 24,9; 24,8; 24,6; 24,4; 24,3; 23,5; 22,9; 22,4. MS: 375 (5), 374 (16, *M*⁺), 344 (10), 329 (8), 328 (28, [*M* – NO₂]⁺), 327 (11), 326 (16), 238 (19), 163 (7), 160 (5), 159 (7), 120 (34), 106 (20), 91 (100), 84 (7), 83 (6), 81 (5), 69 (7), 67 (5), 56 (5), 55 (19). Anal. ber. für C₂₂H₃₄N₂O₃ (374,52): C 70,55, H 9,15, N 7,48; gef.: C 70,29, H 9,21, N 7,25.

2.7. 2-(4-Azaheptyl)-2-nitrocyclododecanon (**23**). Entsprechend 2.2 wurden 5,8 g (20 mmol) **9** in 150 THF gelöst und 1,24 g (20 mmol) NaBH₃CN und 1,18 g (20 mmol) Propylamin in 50 ml THF zugetropft: 3,80 g (53%) **23**·HCl, Schmp. 194,9–195,9° (MeOH/Et₂O), farblose Kristalle. IR (KBr): 2800–2700, 1725, 1542. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,10–2,80 (*m*, 5H); 2,55–1,60 (*m*, 10H); 1,55–1,20 (*m*, 15H); 1,05 (*t*, *J* = 7,5, 3H). CI-MS: 327 ([*M* + 1 – HCl]⁺). MS: 297 (5), 280 (4, [*M* – HCl – NO₂]⁺), 72 (100), 70 (5), 56 (20), 55 (31), 38 (13), 36 (41). Anal. ber. für C₁₈H₃₅ClN₂O₃ (362,94): C 59,57, H 9,72, N 7,72; gef.: C 59,36, H 9,79, N 7,95.

2.8. 12-Nitro-N-propyl-15-pentadecanactam (**24**). In 20 ml MeOH wurden 0,5 g (1,3 mmol) **23**·HCl gelöst und unter den Bedingungen von 2.6 72 h behandelt. Der Rückstand wurde chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 49:1): 0,27 g (55%) **24**, farbloses Öl. IR: 1625, 1545. ¹H-NMR (Konformerengemisch): 4,75–4,50 (*m*, CHNO₂); 3,95–3,80 (*m*, 0,7H, CH₂N); 3,40–3,05 (*m*, 3,3H, CH₂N); 2,50–2,20 (*m*, CH₂C=O); 2,10–1,20 (*m*, 25H); 0,90 (*t*, *J* = 8,0, 3H). CI-MS: 327 ([*M* + 1]⁺). MS: 326 (1, *M*⁺), 296 (7), 280 (19, [*M* – NO₂]⁺), 278 (11), 102 (5), 95 (5), 84 (5), 83 (7), 81 (6), 72 (53), 70 (7), 69 (11), 67 (9), 55 (30), 43 (100).

2.9. 2-(4-Azanonyl)-2-nitrocyclododecanon (**25**). In eine Lsg. von 0,80 g (2,7 mmol) **9** in 30 ml THF wurden 0,19 g (3,0 mmol) NaBH₃CN gegeben, bei 20° 0,25 g (3,0 mmol) Pentylamin in 20 ml THF zugetropft und gemäss 2.5 weiterbehandelt: 0,63 g (60%) **25**·HCl, Schmp. 174,0–178,0° (MeOH/Et₂O), farblose Kristalle. IR (KBr): 2800–2680 (br.), 2400, 1720, 1545. ¹H-NMR: 9,80–9,20 (*m*, NH₂⁺, mit D₂O austauschbar); 3,00–2,75 (*m*, 5H); 2,45–0,90 (*m*, 32H). MS: 308 (8, [*M* – HCl – NO₂]⁺), 297 (15), 250 (10), 126 (5), 125 (5), 110 (5), 100 (100), 98 (7), 70 (5), 69 (6), 67 (6), 57 (8), 56 (10), 55 (14), 36 (10). Anal. ber. für C₂₀H₃₉ClN₂O₃ (390,99): C 61,44, H 10,05, N 7,16; gef.: C 61,19, H 10,21, N 7,24.

2.10. 12-Nitro-N-pentyl-15-pentadecanlactam (26). In 100 ml MeOH wurden 0,7 g (1,8 mmol) **25**·HCl gelöst und nach 2,6 (72 h) umgesetzt; 0,52 g (81%) **26**, farbloses Öl. IR: 1630, 1548. ¹H-NMR (Konformerengemisch): 4,70–4,40 (*m*, CHNO₂); 3,95–3,80 (*m*, 1H, CH₂N); 3,40–3,10 (*m*, 3H, CH₂N); 2,50–2,20 (*m*, CH₂C=O); 2,10–1,20 (*m*, 28H); 0,95–0,85 (*m*, 3H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 172,9; 172,3 (2 *s*, CO); 87,0; 86,2 (2 *d*, CHNO₂); 47,4; 47,2; 47,0; 45,5; 42,8 (5 *t*, CH₂N); 32,9; 32,5; 31,7; 31,4; 31,3; 29,0; 28,8; 28,7; 28,3; 27,4; 27,2; 27,0; 26,7; 26,4; 26,2; 26,0; 25,8; 25,5; 25,2; 24,7; 24,4; 24,3; 24,2; 23,8; 23,4; 23,3; 23,0; 22,8; 22,5; 22,2; 21,8; 14,0, 13,8 (2*q*). MS: 354 (2, *M*⁺), 324 (7), 308 (12, [*M* – NO₂]⁺), 238 (7), 205 (7), 142 (6), 137 (6), 135 (8), 123 (9), 121 (10), 109 (18), 100 (26), 98 (23), 97 (25), 96 (12), 95 (37), 85 (31), 84 (18), 83 (53), 81 (43), 69 (53), 67 (43), 56 (14), 55 (100). Anal. ber. für C₂₀H₃₈N₂O₃ (354,53): C 67,76, H 10,80, N 7,90; gef.: C 67,70, H 10,65, N 8,10.

2.11. 12-Oxo-N-pentyl-15-pentadecanlactam. In 20 ml MeOH wurden 0,46 g (1,3 mmol) **26** gelöst, 43 mg (1,8 mmol) Na in 20 ml MeOH zugegeben und nach 10 min Rühren bei 20° 0,96 g (6,2 mmol) TiCl₃ und 2,4 g (31,2 mmol) NaOAc, gelöst in je 17 ml H₂O, zugefügt [7]. Nach 18 h Rühren bei 20° wurde mit 3*N* HCl angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen der CH₂Cl₂-Phase und Chromatographieren des Rückstandes (CH₂Cl₂/MeOH 46:1) wurden 0,24 g (57%) 12-Oxo-N-pentyl-15-pentadecanlactam als farbloses Öl erhalten. IR: 1705, 1625. ¹H-NMR (90 MHz): 3,80–3,10 (*m*, 2 CH₂N); 2,55–2,20 (*m*, 3 CH₂C=O); 2,00–1,10 (*m*, 24H); 1,00–0,80 (*m*, 3H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 211,3; 210,2 (Keton-CO); 173,1; 172,9 (Lactam-CO); 47,5; 46,8; 45,1; 43,7; 41,9; 41,7; 39,5; 38,3; 32,1; 29,2; 29,0; 28,7; 28,6; 27,7; 27,5; 27,4; 27,3; 27,0; 26,8; 26,5; 26,3; 26,2; 26,1; 26,0; 25,8; 25,5; 25,4; 24,8; 24,6; 24,1; 22,9; 22,7; 22,54; 22,45; 22,3; 21,7; 13,89; 13,85. MS: 323 (52, *M*⁺), 296 (12), 280 (20), 267 (88), 239 (36), 237 (60), 222 (8), 210 (15), 183 (11), 182 (28), 170 (24), 156 (44), 142 (32), 130 (24), 126 (48), 114 (60), 100 (84), 99 (16), 98 (52), 97 (32), 95 (16), 93 (8), 86 (28), 83 (20), 81 (24), 69 (48), 57 (28), 56 (28), 55 (100).

2.12. 2-[3-(*tert*-Butyl)aminopropyl]-2-nitrocyclododecanon (27). Zu einer Lsg. von 2,8 g (10 mmol) **9** in 100 ml THF wurden 0,63 g (10 mmol) NaBH₃CN gegeben, bei 20° 0,73 g (10 mmol) (*t*-Bu)NH₂ in 60 ml THF zugetropft und gemäss 2.2 umgesetzt; 1,95 g (52%) **27**·HCl, Schmp. 182,5–185,2° (MeOH/Et₂O). IR: 2800–2650, 1725, 1540. ¹H-NMR: 9,30–9,00 (*m*, NH₂⁺, mit D₂O austauschbar); 2,95–2,85 (*m*, CH₂N⁺); 2,40–1,95 (*m*, 9H); 1,80–1,10 (*m*, 24H). CI-MS: 341 ([*M* + 1 – HCl]⁺). MS: 326 (9), 325 (48, [*M* – HCl – CH₃]⁺), 279 (27), 180 (7), 168 (5), 155 (18), 112 (9), 98 (10), 91 (12), 86 (100), 85 (36), 71 (20), 70 (12), 67 (11), 57 (39), 56 (23), 55 (31), 38 (19), 36 (70). Unter den Bedingungen von 2.6 lagerte sich die Verbindung **27** nicht um.

2.13. 2-(7-Hydroxy-4-azaheptyl)-2-nitrocyclododecanon (28). Zu einer Lsg. von 2,0 g (7,0 mmol) **9** in 75 ml THF wurden 0,44 g (7,0 mmol) NaBH₃CN gegeben, bei 20° 0,53 g (7,0 mmol) 3-Aminopropanol in 40 ml THF zugetropft und gemäss 2.2 behandelt; 1,60 g (60%) **28**·HCl, Schmp. 187,1–188,5° (MeOH/Et₂O). IR (KBr): 3370, 3100 (br.), 1720, 1540. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,70 (*t*, *J* = 6,0, CH₂OH); 3,20–2,85 (*m*, 5H); 2,50–1,60 (*m*, 9H); 1,55–0,95 (*m*, 16H). CI-MS: 343 ([*M* + 1 – HCl]⁺). MS: 325 (6), 314 (6), 312 (6), 296 (11, [*M* – HCl – NO₂]⁺), 294 (6), 250 (6), 154 (28), 136 (5), 130 (5), 114 (5), 106 (17), 97 (11), 96 (14), 95 (10), 88 (100), 81 (14), 70 (15), 69 (21), 67 (19), 56 (19), 55 (57), 38 (26), 36 (82). Anal. ber. für C₁₈H₃₅ClN₂O₄ (378,93): C 57,05, H 9,91, N 7,39; gef.: C 56,82, H 9,93, N 7,61.

2.14. N-(3-Hydroxypropyl)-12-nitro-15-pentadecanlactam (29). In 40 ml MeOH wurden 1,0 g (2,6 mmol) **28**·HCl gelöst und nach 2,6 50 h behandelt, der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 19:1); 0,62 g (69%) **29**, farbloses Öl. IR: 3460–3300, 1620, 1550. ¹H-NMR: 4,70–4,45 (*m*, CHNO₂); 4,00–3,80 (*m*, OH, mit D₂O austauschbar); 3,75–3,15 (*m*, 6H); 2,50–2,25 (*m*, CH₂C=O); 2,10–1,20 (*m*, 24H). MS: 342 (2, *M*⁺), 312 (15), 296 (51, [*M* – NO₂]⁺), 294 (30), 252 (8), 250 (9), 238 (8), 173 (5), 144 (5), 130 (23), 128 (5), 126 (6), 118 (10), 114 (9), 112 (5), 110 (5), 109 (5), 105 (18), 95 (12), 88 (100), 84 (14), 83 (17), 81 (17), 76 (15), 70 (19), 69 (21), 67 (17), 56 (13), 55 (61).

2.15. 2-[7-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-4-azaheptyl]-2-nitrocyclododecanon (30). In eine Lsg. von 2,80 g (10 mmol) **9** wurden 0,63 g (10 mmol) NaBH₃CN gegeben, bei 20° 1,82 g (10 mmol) 3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)propylamin in 50 ml THF zugetropft und wie in 2.2 weiterverarbeitet; 2,0 g (42%) **30**·HCl, Schmp. 207,8–209,1° (MeOH/Et₂O). IR (KBr): 1720, 1710, 1545, 1500. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,20–2,90 (*m*, 7H); 2,50–1,60 (*m*, 9H); 1,55–0,90 (*m*, 25H, darin *s* bei 1,50, 9H). MS: 395 (2, [*M* – HCl – NO₂]⁺), 368 (5), 337 (11), 321 (5), 311 (7), 297 (5), 295 (5), 253 (6), 250 (8), 238 (7), 197 (6), 187 (7), 131 (34), 117 (6), 113 (17), 111 (12), 97 (12), 96 (12), 83 (16), 81 (13), 74 (12), 69 (19), 67 (16), 59 (36), 58 (18), 57 (98), 56 (51), 55 (49), 38 (60), 36 (100). Anal. ber. für C₂₃H₄₄ClN₃O₅ (478,07): C 57,78, H 9,28, N 8,79; gef.: C 57,44, H 9,00, N 8,50.

2.16. N-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)propyl]-12-nitro-15-pentadecanlactam (31). In 40 ml MeOH wurden 1,0 g (2,6 mmol) **30**·HCl gelöst und gemäss 2.8 36 h behandelt; der Rückstand wurde chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 19:1); 0,88 g (95%) **31**, farbloses Öl. IR: 3450, 1705, 1628, 1545, 1500. ¹H-NMR (Konformerengemisch): 5,50–5,30 (*m*, NH, mit D₂O austauschbar); 4,70–4,40 (*m*, CHNO₂); 3,90–3,75 (*m*, 0,5 CH₂N); 3,45–3,00

(*m*, 5,5H, CH₂N); 2,45–2,25 (*m*, CH₂C=O); 2,05–1,20 (*m*, 33H, darin *s* bei 1,50, 9H). MS: 395 (1, [M – NO₂]⁺), 384 (8), 368 (7), 337 (29), 311 (16), 295 (13), 294 (10), 293 (11), 278 (7), 264 (8), 250 (9), 238 (23), 181 (5), 141 (6), 137 (7), 135 (6), 133 (6), 131 (9), 121 (8), 119 (8), 113 (17), 109 (16), 97 (18), 95 (22), 91 (38), 83 (24), 81 (28), 74 (20), 69 (39), 67 (35), 57 (80), 56 (47), 55 (90), 41 (100).

2.17. *N*-Benzyl-12-oxo-15-pentadecanlactam (**32**). In 200 ml MeOH wurden 5 g (13 mmol) **22** gelöst und 0,43 g (18 mmol) Na in 200 ml MeOH zugegeben. Nach 10 min Rühren bei 20° wurde 9,6 g (62 mmol) TiCl₃ und 24,0 g (0,3 mol) NaOAc, gelöst in je 170 ml H₂O, zugefügt [7]. Nach 16 h Rühren bei 20° wurde mit 3N HCl angesäuert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 97:3): 3,1 g (63%) **32**, farbloses Öl. IR: 1705, 1625, 1490, 1460–1420 (br.). ¹H-NMR (90 MHz): 7,45–7,10 (br. *s*, 5 arom. H); 4,70–4,55 (*m*, C₆H₅CH₂); 3,75–3,10 (*m*, CH₂N); 2,65–2,20 (*m*, 3 CH₂C=O); 1,95–1,20 (*m*, 18H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 210,5; 209,7 (Keton-CO); 173,4; 173,2 (Lactam-CO); 137,4; 136,5; 129,0; 128,0; 127,7; 127,3; 126,9; 126,6; 125,7; 50,2; 47,3; 45,9; 43,8; 41,5; 39,2; 38,0; 32,0; 31,8; 28,9; 27,4; 27,0; 26,8; 26,6; 26,3; 26,0; 25,8; 25,2; 24,1; 24,0; 22,3; 21,0. MS: 343 (1, M⁺), 301 (12), 256 (7), 210 (33), 186 (6), 178 (7), 174 (15), 153 (7), 146 (7), 141 (7), 136 (7), 134 (5), 132 (6), 126 (8), 120 (15), 105 (31), 91 (100), 83 (16), 81 (16), 79 (5), 77 (16), 69 (22), 56 (10), 55 (23).

2.18. *N*-Benzyl-12,12-äthylendithio-15-pentadecanlactam (**33**). In 50 ml AcOH wurden 1,5 g (4,3 mmol) **32**, 3,2 ml (4,4 mmol) 10proz. BF₃ in MeOH und 0,4 ml (4,4 mmol) Äthandithiol bei 5° zusammengegeben. Nach 44 h Rühren bei 20° wurde eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen und der Extrakt getrocknet und eingedampft: 1,6 g (88%) **33**, Schmp. 138,7–139,3° (MeOH), farblose Nadeln. IR: 1625, 1495, 1445. ¹H-NMR (90 MHz): 7,25 (*s*, 5 arom. H); 4,55 (*s*, C₆H₅CH₂); 3,60–3,15 (*m*, 6H, darin *s* bei 3,20, 2 CH₂S); 2,50–1,30 (*m*, 24H). MS: 419 (20, M⁺), 391 (6), 386 (7), 360 (20), 359 (20), 358 (100), 341 (8), 327 (15), 326 (60), 192 (15), 149 (15), 144 (15), 120 (30), 109 (16), 107 (12), 106 (14), 91 (100), 79 (5), 69 (10), 57 (7), 55 (14). Anal. ber. für C₂₄H₃₇NOS₂ (419,68): C 68,69, H 8,89, N 3,34, S 15,28; gef.: C 68,80, H 9,01, N 3,47, S 15,15.

2.19. *N*-Benzyl-15-pentadecanlactam (**34**). *Aus 33*. In 10 ml MeOH wurden 190 mg (0,45 mmol) **33** suspendiert, dazu ein ca. 20facher Überschuss an Raney-Ni (*Fluka*) gegeben und unter Rückfluss 90 min gekocht [9]. Danach wurde über *Celite* filtriert, das Filtrat eingedampft und chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH 49:1): 107 mg (72%) **34**, farbloses Öl.

Aus 15-Pentadecanlactam. In 10 ml DMF wurden 0,12 g (0,5 mmol) 15-Pentadecanlactam gelöst, 24 mg (0,6 mmol) KH (Öl wurde mit Pentan entfernt) zugegeben und bei 20° gerührt, bis eine klare Lsg. entstand. Dann wurde 0,1 g (0,6 mmol) Benzylbromid zugegeben, 45 min bei 20° gerührt und nach Zugabe von 2 ml EtOH eingedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, die CH₂Cl₂-Phase getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Et₂O) ergab 84 mg (51%) **34**, farbloses Öl. IR: 1625, 1495, 1450. ¹H-NMR (90 MHz): 7,25 (*s*, 5 arom. H); 4,60–4,40 (*m*, C₆H₅CH₂); 3,30–3,10 (*m*, CH₂N); 2,50–2,20 (*m*, CH₂C=O); 1,80–1,25 (*m*, 24H). ¹³C-NMR (Konformerengemisch): 173,6; 173,0 (CO); 137,8; 137,1; 128,8; 128,2; 127,9; 127,7; 127,3; 127,1; 126,9; 126,7; 126,0; 50,9; 47,9; 47,0; 44,6; 32,6; 30,9; 28,2; 27,9; 27,6; 27,3; 27,1; 27,0; 26,7; 26,5; 26,3; 26,2; 25,9; 25,8; 25,7; 25,6; 25,0; 24,74; 24,68; 24,5. MS: 330 (17), 329 (50, M⁺), 315 (8), 238 (45), 190 (5), 188 (5), 163 (12), 162 (8), 149 (20), 120 (58), 106 (20), 104 (5), 91 (100), 69 (10), 65 (6), 55 (28).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Wälchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2299.
- [2] K. Kostova, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1713.
- [3] 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.* **1960**, *82*, 681; R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *ibid.* **1971**, *93*, 2897.
- [4] C. F. Lane, *Synthesis* **1975**, 135.
- [5] N. J. Leonard, R. C. Fox, M. Oki, S. Chiavarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 630.
- [6] F. Kienzle, G. W. Holland, J. L. Jernow, S. Kwok, P. Rosen, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3440.
- [7] J. E. McMurry, J. Melton, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4367.
- [8] V. Prelog, *J. Chem. Soc.* **1950**, 420.
- [9] R. Wälchli, R. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2178.
- [10] Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 845.
- [11] T. Aono, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1448.
- [12] Ch. D. Hurd, M. E. Nilson, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 927.