

3. Synthese von Makrocyclen durch Ringerweiterung von 14gliedrigen cyclischen Imiden

von Thomas Koch, Vassil I. Ognyanov und Manfred Hesse*

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

(11. XI. 91)

Synthesis of Macrocycles by Ring Enlargement of 14-Membered Cyclic Imides

In the presence of a base, cyclododecanone derivative **2**, activated in α -position by an allyloxycarbonyl group, underwent ring enlargement with isocyanates to give 14-membered imides (*Schemes 1–3*). Cleavage of the activating group gave new 14-membered imides which could be transformed by further ring-enlargement reactions into new macrocyclic compounds.

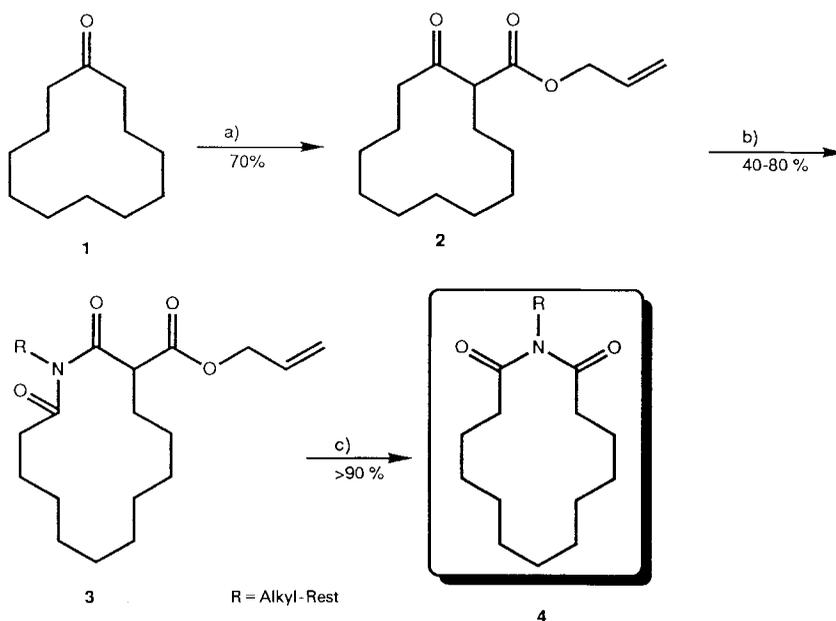
Einführung. – Kürzlich haben wir über die Ringerweiterungsreaktion von 2-Oxo-cycloalkan-carbonitrilen mit Isocyanaten zu makrocyclischen Imiden berichtet [1] [2]. Die CN-Gruppe dient dabei zur Stabilisierung eines Carbanions sowohl im Ausgangsmaterial als auch im Produkt. Die durch diese Ringerweiterung erhaltenen CN-substituierten Imide erwiesen sich in der Folge als sehr labil gegen eine nucleophile Öffnung durch Lösungsmittel wie Alkohole oder H₂O. Vermutlich würde das Entfernen der CN-Gruppe im ringerweiterten Produkt aufwendige Reaktionen nach sich ziehen.

Im folgenden berichten wir über die Verwendung einer neuen Hilfsgruppe, die nach der Ringerweiterung leicht abgespalten werden kann und somit auch zu stabileren Imiden führt. Ferner werden einige Anwendungsmöglichkeiten der makrocyclischen Imide dargestellt.

Resultate und Diskussion. – Allylester von β -Oxo-carbonsäuren lassen sich unter Pd⁰-Katalyse und neutralen Bedingungen leicht nach formaler Hydrolyse des Esters durch Decarboxylierung bei Raumtemperatur in die entsprechenden Ketone überführen [3]. Da sich die Ester-Gruppe als elektronenziehender Rest bei Ringerweiterungen bereits bewährt hat [4], wurde die Eignung der Carbonsäure-allylester für die Ringerweiterungsreaktion getestet. Durch Umsetzung von Cyclododecanon (**1**) mit NaH und Diallylcarbonat in siedendem Benzol [3] liess sich in guter Ausbeute 2-Oxocyclododecan-1-carbonsäure-allylester (**2**) herstellen. Zugabe von Isocyanaten zu einer Lösung von deprotoniertem **2** lieferte die makrocyclischen Imide der allgemeinen Formel **3**, die bei Raumtemperatur unter Pd⁰-Katalyse und Freisetzung von Propen und CO₂ zu den 14gliedrigen Imiden **4** reagierten (*Schema 1*). In Abhängigkeit von der Natur der Isocyanate wurden im Ringerweiterungsschritt Ausbeuten zwischen 40 und 80% und bei der Hydrolyse- und Decarboxylierung mehr als 90% Ausbeute erhalten.

Es ist bekannt, dass cyclische *N*-(ω -Aminoalkyl)imide Ringerweiterungsreaktionen eingehen, wobei über Aminocyclole Diamide gebildet werden [5]. Die Anwendung der Reaktionsbedingungen dieser Amino-imid \rightarrow Diamid-Umwandlung auf 14gliedrige Imide

Schema 1



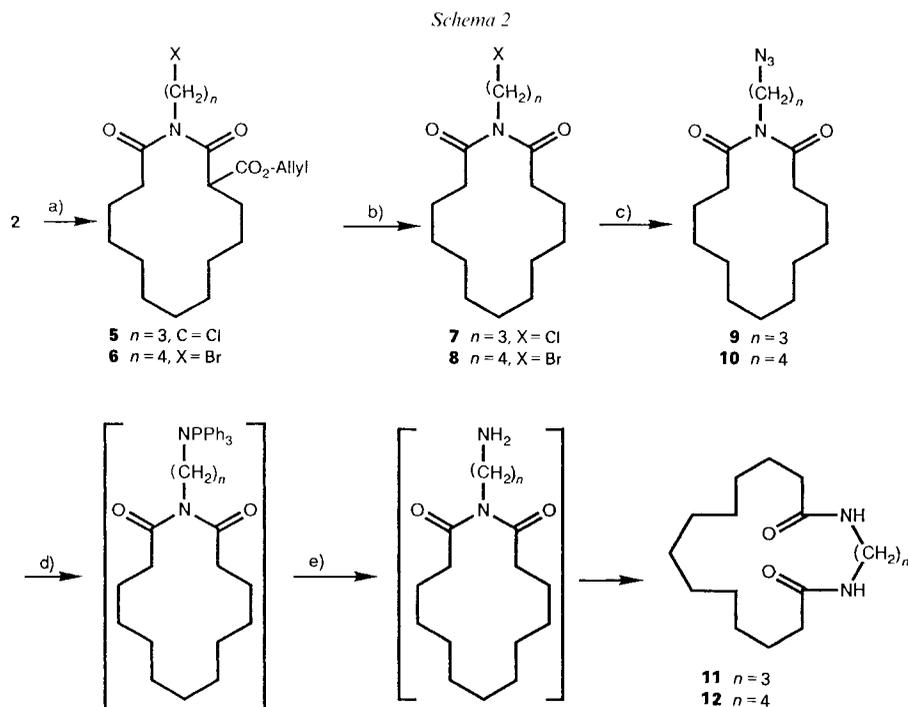
a) NaH, $\text{CO}(\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$, Benzol, 80° . b) 1. NaH, THF, 2. R-NCO, 3. HCl/ H_2O . c) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (kat.), $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$, THF.

wurde näher untersucht. Ausgangsmaterial für die Experimente war Verbindung **2**, die mit (3-Chlorpropyl)-isocyanat bzw. (4-Bromobutyl)-isocyanat umgesetzt wurde. Gemäss *Schema 2* wurden die zu **4** analogen *N*-(ω -Halogenoalkyl)imide **7** und **8** hergestellt. Letztere konnten mit NaN_3 in H_2O und Benzol unter Phasentransfer-Katalyse zu den entsprechenden *N*-(ω -Azidoalkyl)imiden **9** und **10** umgesetzt werden.

Bei Zugabe einer äquimolaren Menge von Ph_3P gehen aliphatische, primäre Azide leicht die *Staudinger*-Reaktion ein [6], durch welche unter Freisetzung von N_2 Stickstoff-Phosphor-Ylide entstehen. Letztere lassen sich zu den entsprechenden primären Aminen hydrolysieren [7]. Unter diesen Bedingungen ergaben die Azide **9** und **10** aber nicht die *N*-(ω -Aminoalkyl)imide, sondern ausschliesslich bereits deren 18- bzw. 19gliedrigen Ringerweiterungsprodukte **11** und **12**, welche aus der Lösung ausfielen. Diese makrocyclischen Diamide erwiesen sich in üblichen organischen Lösungsmitteln sowie in H_2O als ausserordentlich schwerlöslich.

Die Spektren bestätigen die angenommenen Strukturen der Verbindungen **11** und **12**. Im IR-Spektrum (KBr) sind Banden für $\tilde{\nu}(\text{N-H})$ (3300 cm^{-1}) und $\tilde{\nu}(\text{C=O})$ (1640 cm^{-1}) der Amide sichtbar. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12** zeigt eine breite Bande bei 5,80 ppm (CONH), sowie ein *q* bei 3,27 (CH_2NHCO) und ein *t* bei 2,16 ppm (CH_2CO). Zusätzlich wurden die Verbindungen **11** und **12** im Bombenrohr sauer hydrolysiert. Dabei entstanden die erwartete Dicarbonsäure und die entsprechenden Diamine.

Die Ringerweiterung, welche zu den Dilactamen **11** und **12** in 94 bzw. 84% Ausbeute führte, funktioniert mit *N*-(ω -Azidoalkyl)imiden, in denen mindestens drei CH_2 -Gruppen zwischen den beiden N-Atomen liegen. Sind nur deren zwei vorhanden, wie sie zur



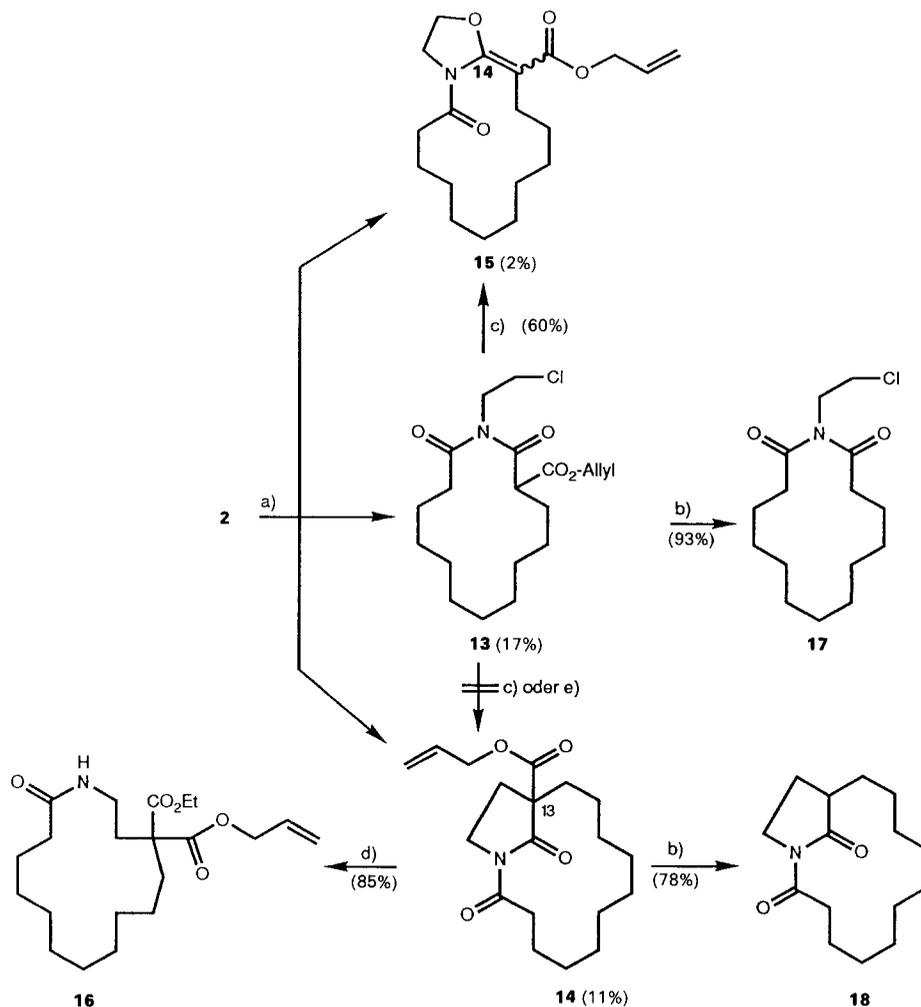
a) 1. NaH, THF, 2. X-(CH₂)_n-NCO, 3. HCl/H₂O. b) [Pd(PPh₃)₄] (kat.), HCOOH/Et₃N, THF. c) NaN₃, H₂O/Benzol. d) PPh₃. e) H₂O.

Bildung von 1,4-Diazacycloheptadecan-5,17-dion erforderlich wären, so treten bereits bei der Herstellung von 1-(2'-Azidoethyl)-1-azatetradecan-2,4-dion diverse Nebenreaktionen auf: Bei der Reaktion von **2** mit NaH und (2-Chloroethyl)-isocyanat wurden neben dem erwarteten Ringerweiterungsprodukt **13** (17%) auch die bicyclischen Verbindungen **14** (11%) und **15** (2%) gebildet (Schema 3); mit (2-Bromoethyl)-isocyanat entstanden ausschliesslich **14** und **15**, wobei das C-Alkylierungsprodukt **14** bevorzugt gebildet wurde. Unter Pd⁰-Katalyse liess sich **14** in den Bicyclus **18** überführen. Analog ergab die Hydrolyse und Decarboxylierung von **13** die entsprechende Chloro-Verbindung **17**; bei ihrer Umsetzung mit NaN₃ entstanden aber nur Zersetzungsprodukte. Der O-alkylierte Bicyclus **15** entstand als einziges Produkt, wenn **13** mit K₂CO₃ in Dimethylsulfoxid umgesetzt wurde. Die Konfiguration der gebildeten (C=C)-Bindung wurde nicht bestimmt. Es ist aber anzunehmen, dass sie (Z)-konfiguriert ist.

Die bicyclischen Verbindungen **14** und **15** zeigen sehr komplexe ¹H-NMR-Spektren, welche nicht vollständig interpretiert werden konnten. Die Strukturaufklärung erfolgte durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. Beim Bicyclus **14** sind die Signale der beiden Imid-(C=O)-Gruppen unverändert verglichen mit den monocyclischen Imiden (174,3 und 170,5 ppm), während bei **15** ein Signal (C(14)) zu höherem Feld verschoben ist (157,3 ppm). Ähnlich verhält es sich mit C(13): Im Spektrum von **14** sieht man ein s bei 58,0 ppm, das entsprechende s von **15** ist zu tieferem Feld verschoben (93,4 ppm).

Die unterschiedliche Verhaltensweise der Verbindungen mit zwei oder mehr CH₂-Gruppen ist wohl auf die bevorzugte und leichte Bildung der 5gliedrigen Ringe zurückzuführen.

Schema 3



a) 1. NaH, THF, 2. Cl-(CH₂)₂-NCO, 3. HCl/H₂O. b) [Pd(PPh₃)₄] (kat.), HCOOH/Et₃N, THF. c) K₂CO₃, DMSO. d) EtOH, 80°. e) NaH, THF.

Beim Kochen des Bicyclus **14** in EtOH entstand ein neues Produkt, das mono-cyclische Lactam **16**, welches durch spezifische Öffnung einer der beiden (N-CO)-Bindungen gebildet wurde. Damit wurde ein weiterer Ringerweiterungsschritt nachgewiesen, durch den die Umwandlung des Cyclododecanon-Derivates **2** zum 15gliedrigen Lactam möglich wurde.

Aus den vorliegenden Resultaten lässt sich ableiten, dass sich Cycloalkanone über *N*-alkylierte Imide, die zwei zusätzliche Ringglieder enthalten, zu Dilactamen vom Typ **11** und **12** umsetzen lassen. Letztere können als synthetische Vorläufer natürlicher, makrocyclischer Polyamine [8] von Interesse sein.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sei für die Gewährung der finanziellen Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders erwähnt, gelten folgende Bedingungen: 'Flash'-Säulenchromatographie (FC): Kieselgel 60 PF₂₅₄, Merck. Schmp.: Mettler-FP-52. ¹H-NMR: Bruker AM-300 bei 300 MHz in CDCl₃; δ in ppm, J in Hz; CHCl₃ als interner Standard (= 7,26 ppm). ¹³C-NMR: Varian XL-200 bei 50 MHz. EI-MS (70 eV): Varian MAT 112S, m/z (rel. Intensität ≥ 5%), CI-MS (2-Methylpropan): Varian MAT 112S.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Imido-carboxylate 5, 6, 13 und 14. Zu einer Suspension aus NaH (6 mmol) in trockenem THF wurde 2-Oxocyclododecan-1-carbonsäure-allylester [1] (**2**; 5 mmol) gegeben und die Mischung 30 min bei 20° gerührt. Nach Zugabe des entsprechenden Isocyanats wurde 1 h bei 20° gerührt. Dann wurde mit 1N HCl neutralisiert und die Mischung eingedampft. Extrahieren des Rückstands mit CH₂Cl₂, Filtrieren, Trocknen und Eindampfen der org. Phase und Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie lieferten farblose Öle.

1-(3'-Chloropropyl)-2,14-dioxo-1-azacyclotetradecan-3-carbonsäure-allylester (5): Ausbeute 42%. IR: 3020, 2940, 2860, 1740, 1690. ¹H-NMR: 5,90–5,77 (m, CH=CH₂); 5,28–5,13 (m, CH=CH₂); 4,59–4,56 (m, CH₂O); 4,26–4,21 (m, H–C(3)); 3,82 (t, J = 7,4, 2 H–C(1')); 3,59–3,46 (m, 2 H–C(3')); 2,85–2,44 (m, 2 H–C(13)); 2,10–1,10 (m, 20 H). ¹³C-NMR: 176,5 (s, C(2)); 172,5 (s, CO₂); 169,5 (s, C(14)); 131,7 (d, CH=CH₂); 118,1 (t, CH=CH₂); 65,6 (t, CH₂O); 52,3 (d, C(3)); 42,3 (t, C(1')); 42,1 (t, C(3')); 35,6 (t, C(13)); 31,5, 28,7, 26,2, 25,9, 25,8, 25,7, 25,6, 25,1, 24,8, 23,9 (10t, 10 CH₂). EI-MS: 385 (9, M⁺), 350 (22), 328 (15), 322 (11), 316 (8), 302 (9), 300 (11), 292 (15), 290 (11), 288 (30), 276 (8), 258 (8), 234 (37), 233 (15), 232 (100), 222 (13), 221 (15), 220 (34), 219 (36), 204 (10), 190 (7), 184 (31), 176 (10), 175 (7), 174 (14), 162 (12), 157 (9), 156 (11), 148 (21), 138 (9), 137 (14), 136 (12), 135 (28), 123 (8), 120 (12), 112 (10), 111 (10), 109 (9), 100 (22), 99 (10), 98 (32), 97 (16), 96 (12), 95 (25), 94 (33), 92 (39), 84 (16), 83 (23), 81 (34), 96 (12), 95 (25), 94 (33), 92 (39), 84 (16), 83 (23), 81 (34), 79 (12), 77 (17), 73 (13), 69 (38), 67 (35), 57 (22), 56 (28), 55 (94). Anal. ber. für C₂₀H₃₂ClNO₄ (385,94): C 62,74, H 8,35, Cl 9,18, N 3,63; gef.: C 62,59, H 8,40, Cl 9,01, N 3,71.

1-(4'-Bromobutyl)-2,14-dioxo-1-azacyclotetradecan-3-carbonsäure-allylester (6): Ausbeute 55%. IR: 3020, 2940, 2860, 1740, 1690. ¹H-NMR: 5,89–5,78 (m, CH=CH₂); 5,29–5,15 (m, CH=CH₂); 4,59–4,57 (m, CH₂O); 4,22 (m, H–C(3)); 3,69 (m, 2 H–C(1')); 3,38 (t, J = 6,4, 2 H–C(4')); 2,84–2,42 (m, 2 H–C(13)); 2,00–1,23 (m, 22 H). ¹³C-NMR: 176,4 (s, C(2)); 172,4 (s, CO₂); 169,4 (s, C(14)); 131,7 (d, CH=CH₂); 118,0 (t, CH=CH₂); 65,5 (t, CH₂O); 52,3 (d, C(3)); 43,3 (t, C(1')); 35,5, 32,8, 29,5, 28,7, 27,6, 26,2, 25,9, 25,7, 25,5, 25,4, 25,0, 24,7, 23,9 (13t, 13 CH₂). CI-MS: 444, 446 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₂₁H₃₄BrNO₄ (444,44): C 56,75, H 7,71, Br 17,98, N 3,15; gef.: C 56,83, H 7,57, Br 18,24, N 3,13.

1-(2'-Chloroethyl)-2,14-dioxo-1-azacyclotetradecan-3-carbonsäure-allylester (13): Ausbeute 17%. IR: 3020, 2940, 2860, 1740, 1690. ¹H-NMR: 5,90–5,77 (m, CH=CH₂); 5,29–5,13 (m, CH=CH₂); 4,60–4,56 (m, CH₂O); 4,31–4,26 (m, H–C(3)); 3,99 (t, J = 6,6, 2 H–C(1')); 3,67–3,62 (m, 2 H–C(2')); 2,90–2,45 (m, 2 H–C(13)); 2,00–1,13 (m, 18 H). ¹³C-NMR: 176,4 (s, C(2)); 172,7 (s, CO₂); 169,3 (s, C(14)); 131,7 (d, CH=CH₂); 118,1 (t, CH=CH₂); 65,7 (t, CH₂O); 52,3 (d, C(3)); 46,0 (t, C(1')); 41,5 (t, C(4')); 35,6 (t, C(13)); 28,7, 26,2, 26,0, 25,9, 25,5, 25,5, 25,2, 24,9, 23,8 (9t, 9 CH₂). CI-MS: 372 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₃₀ClNO₄ (371,92): C 61,36, H 8,13, Cl 9,53, N 3,76; gef.: C 61,29, H 8,20, Cl 9,40, N 3,75.

2,16-Dioxo-1-azabicyclo[11.2.1]hexadecan-13-carbonsäure-allylester (14): Diese Verbindung entstand als Nebenprodukt (11%) bei der Reaktion von **2** zu **13**. IR: 2940, 2860, 1740, 1690. ¹H-NMR: 5,90–5,77 (m, CH=CH₂); 5,29–5,16 (m, CH=CH₂); 4,60–4,57 (m, CH₂O); 3,89–3,56 (m, 3 H); 2,46–2,22 (m, 2 H); 2,08–2,01 (m, 2 H); 1,89–1,12 (m, 17 H). ¹³C-NMR: 174,3 (s, C(16)); 173,3 (s, CO₂); 170,5 (s, C(2)); 131,2 (d, CH=CH₂); 118,4 (t, CH=CH₂); 65,9 (t, CH₂O); 58,0 (s, C(13)); 42,9, 36,0, 33,2, 26,5, 25,9, 25,7, 25,4, 25,3, 23,8, 23,7, 23,6, 21,6 (12t, 12 CH₂). CI-MS: 336 ([M + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₉H₂₉NO₄ (335,52): C 68,03, H 8,71, N 4,17; gef.: C 68,31, H 8,64, N 4,12.

Allgemeine Vorschrift: Imide **7**, **8**, **17** und **18** aus den Imido-carboxylaten. Zu einer Lsg. aus 3 mmol Imido-carboxylat **5**, **6**, **13** oder **14** in 10 ml THF gab man unter Rühren eine Mischung aus HCOOH (6 mmol) und Et₃N (7,5 mmol) in 4 ml THF. Nach Zugabe von 0,1 mmol [Pd(PPh₃)₄] setzte Gas-Entwicklung ein. Nach 1 h Rühren bei 20° wurde die Mischung eingedampft und die Substanz durch FC gereinigt.

1-(3'-Chloropropyl)-1-azacyclotetradecan-2,14-dion (7): Ausbeute 92%. IR: 2940, 2860, 1690. ¹H-NMR: 3,76–3,71 (m, 2 H–C(1')); 3,52 (t, J = 6,0, 2 H–C(3')); 2,68 (t, J = 6,5, 2 H–C(3), 2 H–C(13)); 2,03–1,94 (m,

2 H–C(2'')); 1,60 (*t*, *J* = 6,7, 4 H); 1,31–1,22 (*m*, 14 H). ¹³C-NMR: 176,9 (*s*, C(1), C(14)); 42,2 (*t*, C(1')); 42,1 (*t*, C(3')); 36,0 (*t*, C(3), C(13)); 31,8, 26,0, 25,7, 25,4, 24,5, 24,4 (6*t*, 10 CH₂). CI-MS: 302 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₈ClNO₂ (301,84): C 63,66, H 9,35, Cl 11,74, N 4,64; gef.: C 63,77, H 9,20, Cl 11,56, N 4,83.

1-(4'-Bromobutyl)-1-azacyclotetradecan-2,14-dion (**8**): Ausbeute 92%. IR: 2940, 2860, 1690. ¹H-NMR: 3,62 (*t*, *J* = 7,7, 2 H–C(1')); 3,36 (*t*, *J* = 6,5, 2 H–C(4')); 2,67 (*t*, *J* = 6,5, 2 H–C(3), 2 H–C(13)); 1,87–1,24 (*m*, 22 H). ¹³C-NMR: 177,0 (*s*, C(2), C(14)); 43,3 (*t*, C(1')); 36,0 (*t*, C(4')); 32,8, 29,7, 27,9, 25,9, 25,7, 25,6, 25,4, 24,5 (8*t*, 13 CH₂). CI-MS: 362, 360 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₃₀BrNO₂ (360,36): C 56,66, H 8,39, Br 22,17, N 3,88; gef.: C 56,60, H 8,43, Br 22,25, N 3,67.

1-(2'-Chloroethyl)-1-azacyclotetradecan-2,14-dion (**17**): Ausbeute 93%. IR: 3040, 2940, 2860, 1690. ¹H-NMR: 3,91 (*t*, *J* = 6,2, 2 H–C(1')); 3,63 (*t*, *J* = 6,2, 2 H–C(2'')); 2,72 (*t*, *J* = 6,7, 2 H–C(3), 2 H–C(13)); 1,65–1,56 (*m*, 4 H); 1,32, 1,19 (*m*, 14 H). ¹³C-NMR: 177,1 (*s*, C(2), C(14)); 46,1 (*t*, C(1')); 42,2 (*t*, C(2'')); 36,1 (*t*, C(3), C(13)); 26,0, 25,7, 25,5, 24,5, 24,4 (5*t*, 9 CH₂). EI-MS: 287 (14, *M*⁺), 252 (25), 208 (18), 204 (9), 192 (14), 191 (8), 190 (50), 176 (27), 166 (7), 163 (8), 162 (11), 148 (9), 136 (17), 134 (49), 124 (18), 123 (30), 122 (40), 121 (86), 106 (13), 98 (26), 97 (12), 86 (27), 85 (19), 84 (12), 83 (15), 81 (13), 80 (13), 72 (12), 69 (25), 67 (17), 63 (24), 57 (10), 56 (17), 55 (80), 44 (30), 43 (36), 42 (24). Anal. ber. für C₁₅H₂₆ClNO₂ (287,83): C 62,59, H 9,10, Cl 12,31, N 4,86; gef.: C 62,81, H 9,18, Cl 12,03, N 4,90.

1-Azabicyclo[11.2.1]hexadecan-2,16-dion (**18**): Ausbeute 78%. IR: 2930, 2860, 1730, 1685. ¹H-NMR: 3,76–3,63 (*m*, 3 H); 2,70–2,64 (*m*, 1 H–C(13)); 2,26–2,13 (*m*, 1 H); 2,11–2,00 (*m*, 1 H); 1,85–1,13 (*m*, 19 H). ¹³C-NMR: 177,9 (*s*, C(16)); 174,3 (*s*, C(2)); 43,9 (*t*, C(15)); 43,5 (*d*, C(13)); 35,3, 29,6, 26,4, 26,2, 26,1, 25,8, 24,5, 24,3, 24,3, 22,5, 20,7 (11*t*, 11 CH₂). EI-MS: 251 (72, *M*⁺), 222 (5), 208 (7), 194 (5), 166 (16), 154 (13), 152 (55), 140 (41), 127 (22), 112 (7), 98 (58), 86 (29), 85 (100), 84 (10), 69 (16), 67 (12), 56 (11), 55 (47), 43 (14), 42 (12), 41 (56). Anal. ber. für C₁₅H₂₅NO₂ (251,32): C 71,67, H 10,02, N 5,57; gef.: C 71,39, H 9,91, N 5,79.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der N-(ω-Azidoalkyl)imide 9 und 10. Zu einem Zweiphasen-Gemisch aus 4 ml Benzol und 2 ml H₂O gab man 1 mmol *N*-(ω-Halogenoalkyl)imid **7** oder **8**, 2 mmol NaN₃ und 0,05 mmol Phasentransfer-Katalysator *Aliquat 336*. Das Gemisch wurde unter heftigem Rühren bei Rückfluss gekocht und danach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂) lieferte farblose Öle.

1-(3'-Azidopropyl)-1-azacyclotetradecan-2,14-dion (**9**): Ausbeute 67%. IR: 2940, 2860, 2100, 1690. ¹H-NMR: 3,68–3,63 (*m*, 2 H–C(1')); 3,32 (*t*, *J* = 6,3, 2 H–C(3')); 2,67 (*m*, *J* = 6,5, 2 H–C(3), 2 H–C(13)); 1,82–1,73 (*m*, 2 H–C(2'')); 1,64–1,56 (*m*, 4 H); 1,32–1,23 (*m*, 14 H). ¹³C-NMR: 176,7 (*s*, C(1), C(14)); 51,5 (*t*, C(3')); 42,2 (*t*, C(1')); 36,0 (*t*, C(3), C(13)); 31,6, 26,1, 25,7, 25,4, 24,6, 24,4 (6*t*, 10 CH₂). CI-MS: 309 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₆H₂₈N₄O₂ (308,43): C 62,30, H 9,15, N 18,16; gef.: C 62,41, H 9,05, N 18,03.

1-(4'-Azidobutyl)-1-azacyclotetradecan-2,14-dion (**10**): Ausbeute 87%. IR: 2940, 2860, 2100, 1690. ¹H-NMR: 3,63 (*t*, *J* = 7,3, 2 H–C(1')); 3,29 (*t*, *J* = 6,2, 2 H–C(4')); 2,68 (*t*, *J* = 6,6, 2 H–C(3), 2 H–C(13)); 1,68–1,58 (*m*, 8 H); 1,35–1,26 (*m*, 14 H). ¹³C-NMR: 176,9 (*s*, C(2), C(14)); 50,7 (*t*, C(4')); 43,6 (*t*, C(1')); 36,0 (*t*, C(3), C(13)); 26,6, 26,1, 25,9, 25,8, 25,7, 25,4, 24,4, (7*t*, 11 CH₂). CI-MS: 323 ([*M* + 1]⁺). Anal. ber. für C₁₇H₃₀N₄O₂ (322,48): C 63,32, H 9,37, N 17,37; gef.: C 63,13, H 9,21, N 17,15.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der cyclischen Diamide 11 und 12. Zur Lsg. der *N*-(ω-Azidoalkyl)imide **9** oder **10** (0,55 mmol) in 1,5 ml THF fügte man 0,69 mmol Ph₃P, worauf Gas-Entwicklung einsetzte. Nach 2 h Rühren bei 20° wurden 5 mmol H₂O zugegeben und weitere 4 h gerührt. Es wurde eingedampft und der feste Rückstand mehrere Male mit Et₂O gewaschen. Der farblose Rückstand zeigte extreme Unlöslichkeit in gängigen org. Lsgm. sowie in H₂O.

1,5-Diazacyclooctadecan-6,18-dion (**11**): Ausbeute 94%. Schmp. 230–232°. IR (KBr): 3280, 3080, 2930, 2850, 1640, 1560. ¹H-NMR: 6,1 (br., 2 NH); 3,2 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(4)); 2,15 (*m*, 2 H–C(7), 2 H–C(17)); 1,7–1,1 (*m*, 20 H). EI-MS: 283 (8), 282 (36, *M*⁺), 254 (13), 240 (12), 226 (6), 211 (6), 197 (5), 171 (14), 158 (15), 142 (9), 117 (10), 115 (13), 114 (13), 113 (17), 101 (15), 100 (21), 99 (16), 98 (13), 87 (17), 86 (13), 73 (18), 72 (18), 71 (17), 69 (13), 58 (22), 56 (100), 55 (40), 44 (60), 43 (27).

1,6-Diazacyclononadecan-7,19-dion (**12**): Ausbeute 84%. Schmp. 180–185°. IR (KBr): 3300, 3070, 2930, 2870, 1640, 1550. ¹H-NMR: 5,80 (br., 2 NH); 3,27 (*q*, *J* = 6,1, 2 H–C(2), 2 H–C(5)); 2,16 (*t*, *J* = 6,3, 2 H–C(8), 2 H–C(18)); 1,65–1,20 (*m*, 22 H). EI-MS: 297 (14), 296 (59, *M*⁺), 268 (10), 251 (33), 226 (9), 224 (9), 208 (10), 197 (9), 185 (17), 172 (14), 169 (9), 156 (7), 143 (10), 140 (8), 131 (15), 129 (13), 126 (16), 115 (21), 114 (22), 113 (23), 112 (33), 111 (19), 101 (18), 100 (29), 99 (22), 98 (17), 97 (10), 87 (21), 86 (20), 73 (14), 72 (38), 70 (95), 69 (100), 67 (11), 56 (20), 55 (55), 44 (25), 43 (32).

Zur weiteren Analyse wurden **11** und **12** (je 20 mg) mit 3 ml 2*N* HCl in H₂O über Nacht bei 150° im Bombenrohr hydrolysiert. Es entstanden quantitativ Undecan-1,11-dicarbonsäure und Propan-1,3-diamin-di-

hydrochlorid bzw. Butan-1,4-diamin-dihydrochlorid, die sich im DC wie die käuflichen Referenzsubstanzen verhielten.

$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ und $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2 \cdot 2 \text{HCl}$: DC (MeOH/AcOH/ H_2O 10:1:1 oder $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/$ konz. Ammoniak 2:2:1): UV-Fluoreszenz (366 nm) nach Besprühen mit Fluram, blaue bzw. grüne Farbreaktion nach Besprühen mit $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6]$ (Schlittler-Reagens). CI-MS: 75 bzw. 89 ($[\text{M} + 1]^+$).

$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_{11}\text{COOH}$: DC (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}/$ konz. Ammoniak 78:9,5:12,5 oder $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}/\text{AcOH}$ 79:14:7): gelbe Farbreaktion nach Besprühen mit Bromokresolgrün. Schmp. 112–114° ([9]: 112–114°). CI-MS: 245 ($[\text{M} + 1]^+$), 227 (100%).

2-Oxo-15-oxa-1-azabicyclo[12.3.0]heptadec-13-en-13-carbonsäure-allylester (15): Zu einer Lsg. von 30 mg (0,08 mmol) **13** in 0,2 ml abs. DMSO gab man 42 mg (0,32 mmol) fein gepulvertes K_2CO_3 und rührte die Suspension 16 h bei 20°. Extraktion des Rückstands mit CH_2Cl_2 und Reinigung des Verdampfungsrückstandes durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 , 1% MeOH) lieferten 16 mg (60%) **15**. Farbloses Öl. IR: 3000, 2930, 2880, 1690, 1630, 1615, 1450, 1385. $^1\text{H-NMR}$: 5,91–5,78 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,26–5,10 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,60–4,43 (m, 3 H); 4,42–4,12 (m, 1 H); 3,89–3,80 (m, 1 H); 3,62–3,52 (m, 1 H); 2,45–2,37 (m, 2 H); 2,07–2,00 (m, 1 H); 1,66–1,07 (m, 16 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,4 (s, C(2)); 167,0 (s, CO_2); 157,3 (s, C(14)); 132,7 (d, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 117,5 (t, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 93,4 (s, C(13)); 64,6, 64,4, 46,4, 31,6, 27,6, 25,9, 25,8, 25,3, 25,1, 24,0, 23,8, 23,4, 23,0 (13t, 13 CH_2). EI-MS: 335 (8, M^+), 278 (8), 238 (6), 224 (8), 208 (5), 183 (20), 182 (100), 152 (9), 124 (19), 98 (15), 88 (6), 86 (47), 85 (11), 84 (68), 67 (6), 55 (17), 48 (16), 47 (18), 43 (8), 42 (8), 41 (50). Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (335,56): C 68,03, H 8,71, N 4,17; gef.: C 67,63, H 8,68, N 4,39.

15-Oxo-1-azapentadecan-4,4-dicarbonsäure-allylethylester (16). Eine Lsg. von 62 mg (0,185 mmol) **14** in 6 ml EtOH wurde 14 h unter Rückfluss gekocht. Nach Verdampfen des Lsgm. und Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 , 3,5% MeOH) erhielt man 60 mg (85%) **16**. Farbloses Öl. IR: 3440, 3000, 2930, 2860, 1710, 1450. $^1\text{H-NMR}$: 6,72 (br., NH); 5,89–5,77 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,29–5,14 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,59–4,56 (m, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}$); 4,05 (q, $J = 7,1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,40–3,23 (m, 2 H); 2,61–2,53 (m, 1 H); 2,21 (t, $J = 7,5$, 2 H); 2,03–1,96 (m, 2 H), 1,65–1,10 (m, 20 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 175,9 (s, CONH); 173,7, 171,1 (2s, 2 COOR); 131,6 (d, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 118,1 (t, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 65,7, 59,9, 55,1, 39,7, 34,2, 33,9, 30,2, 29,6, 29,3 (9t, 9 CH_2); 29,2 (s, C(4)); 29,1, 29,0, 28,9, 24,8, 24,4 (5t, 5 CH_2); 14,1 (q, CH_3). CI-MS: 382 ($[\text{M} + 1]^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (381,53): C 66,11, H 9,24, N 3,67; gef.: C 65,90, H 9,30, N 3,66.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. I. Ognyanov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1522.
- [2] V. I. Ognyanov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 272.
- [3] J. Tsuji, M. Nisar, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3416.
- [4] B. Milenkov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 308.
- [5] G. I. Glover, R. B. Smith, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2003 und darin zit. Arbeiten.
- [6] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- [7] M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 29, 763.
- [8] A. Guggisberg, M. Hesse, 'Putrescine, Spermidine, Spermine, and Related Polyamine Alkaloids', in 'The Alkaloids', Ed. A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, Vol. 22, S. 85; A. Thiengchanya, C. Eung, N. Tanikkul, K. Chantrapromma, 'Ciba-Foundation Symposium 154', Wiley, Chichester, 1990, S. 99.
- [9] M. Fileti, G. Ponzio, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23II, 383.