

Necrosaminreihe, 5. Mitt.:

Über eine einfache Synthese von aliphatischen α -Diaminen

Von

M. Proštenik, M. Šateva und N. Gerenčević

Aus dem Institut für Chemie und Biochemie,
Medizinische Fakultät der Universität Zagreb, (Kroatien, Jugoslawien)

(Eingegangen am 6. Dezember 1965)

Es wird eine Reaktionsfolge beschrieben, die eine einfache Darstellung der langkettigen α -Diamine erlaubt. Die Synthese wird an Beispielen des 2,3-Diamino-tridecans (**7 a**), 2,3-Diaminononadecans (**7 b**) und 4,5-Diamino-eicosans (**14**) geprüft. α -Aminosäuren und Carbonsäureanhydride werden mittels der *Dakin—West*-Reaktion in die α -Acylamidoketone übergeführt. **7 a** und **7 b** werden über die Stufen α -Acetamidoketon (**4**), α -Aminoketon (**5**), Oxim (**6**) und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gewonnen. **14** wird über die Stufen 2-Benzoylamino-margarinsäure (**10**), 5-Benzoylamino-eicosanon-(4) (**11**), 5-Benzoylamino-eicosanon-(4)-oxim (**12**) und 4-Amino-5-benzylamino-eicosan (**13**) dargestellt.

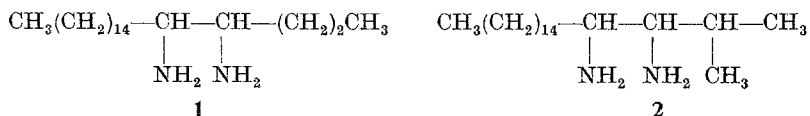
A simple synthesis of long-chain α -diamines is described. The method is illustrated by the preparation of 2,3-diaminotridecane (**7 a**), 2,3-diaminononadecane (**7 b**) and 4,5-diaminoeicosane (**14**). In the first reaction step α -amino acids and carboxylic acid anhydrides are converted into α -acylamido ketones by means of the *Dakin—West* reaction. Both **7 a** and **7 b** are prepared through the intermediates α -acetamido ketone (**4**), α -amino ketone (**5**) and oxime (**6**) followed by the reduction of the latter with lithium aluminum hydride. **14** is prepared via 2-benzoylamino-margaric acid (**10**), 5-benzoylamino-4-eicosanone (**11**), 5-benzoylamino-4-eicosanone oxime (**12**) and 4-amino-5-benzylaminoeicosane (**13**).

Vor einiger Zeit haben *Niemann* u. Mitarb.¹ über eine tumor-nekrotisierende Substanz aus den Kulturen von *Escherichia coli* berichtet, welche

* 4. Mitt.: *P. Alaupović* und *M. Proštenik*, Croat. Chem. Acta **28**, 225 (195).

¹ *M. Ikawa, J. B. Koepfli, S. G. Mudd* und *C. Niemann*, J. Nat. Cancer Inst. **13**, 157 (1952); J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5219 (1952); **75**, 1035, 3439 (1953).

ein komplexes Polysaccharid mit Eiweiß- und Phospholipoid-Komponenten darstellt. Bei der sauren Hydrolyse des Phospholipoidanteils erhielten sie eine langkettige Base — Necrosamin —, welcher die Konstitution entweder eines 4,5-Diamino-eicosans (**1**) oder eines 2-Methyl-3,4-diaminononadecans (**2**) zugeschrieben wurde.



Die Stereochemie des Necrosamins ist noch nicht aufgeklärt. Die beiden Varianten (**1** und **2**) der racemischen Base sind auch synthetisch dargestellt worden^{2, 3}. Sogar die stereo-spezifische Synthese eines optisch aktiven langkettigen α -Diamins, des D-(+)-*erythro*-2,3-Diamino-octadecans, wurde von Proštenik und Alaupović ausgeführt⁴. Über die cytostatische und cytolytische Wirkung des racemischen, in unserem Laboratorium synthetisierten 4,5-Diamino-eicosan-dihydrochlorids ist von Leonardì berichtet worden⁵.

In dieser Arbeit berichten wir über eine neue, allgemeine Synthese von langkettigen α -Diaminen, ausgehend von α -Aminosäuren mit Hilfe der Dakin—West-Reaktion^{6, 7}. Diese Reaktion erwies sich in neuester Zeit für die Darstellung von höheren α -Acylamidoketonen geeignet⁸. Die letzteren ließen sich in die entsprechenden α -Diamine umwandeln, wie am Beispiel des racem. 2,3-Diamino-tridecans, des 2,3-Diamino-nonadecans und des 4,5-Diamino-eicosan (racem. Necrosamins) gezeigt wird.

2,3-Diamino-tridecan wurde aus 2-Amino-laurinsäure (**3 a**) und Acetanhydrid in Pyridin dargestellt. Das in der ersten Stufe entstandene 3-Acetamido-tridecanon-(2) (**4 a**) lieferte bei der Hydrolyse mit einem Gemisch von konz. Salzsäure und Eisessig 3-Amino-tridecanon-(2)-hydrochlorid (**5 a**), welches mit Hydroxylaminacetat in äthanol. Lösung in das Oxim (**6 a**) übergeführt wurde. Das Oxim konnte nicht in analysenreinem Zustand erhalten werden, doch wurde bei der Hydrierung des Oxims in salzsäurehaltigem Äthanol über Platin 2,3-Diamino-tridecan-

² M. Ikawa und C. Niemann, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 6314 (1953).

³ M. Proštenik und P. Alaupović, Naturwiss. **43**, 349 (1956); P. Alaupović und M. Proštenik, Croat. Chem. Acta **28**, 211, 219, 225 (1956).

⁴ M. Proštenik und P. Alaupović, Croat. Chem. Acta **29**, 393 (1957).

⁵ A. Leonardì, Giorn. Ital. Chemioterap. **5**, 291 (1958).

⁶ H. D. Dakin und R. West, J. Biol. Chem. **78**, 91, 757 (1928).

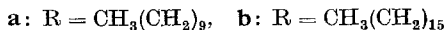
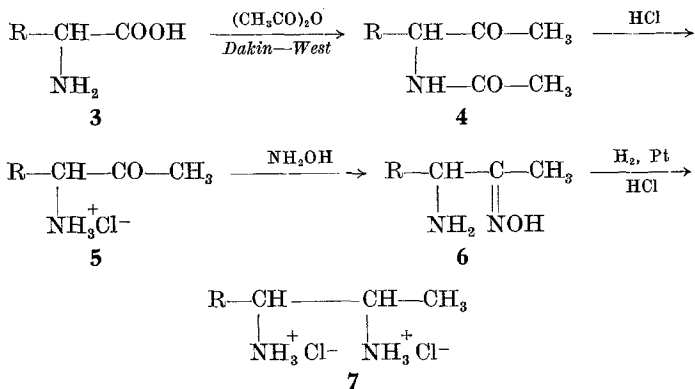
⁷ P. A. Levene und R. E. Steiger, J. Biol. Chem. **74**, 689 (1927); **79**, 95 (1928).

⁸ M. Proštenik, N. Gerenčević, J. Plušćec und M. Šateva, Naturwiss. **47**, 496 (1960); N. Gerenčević, A. Castek, M. Šateva, J. Plušćec und M. Proštenik, Mh. Chem. **97**, 331 (1966).

dihydrochlorid (**7 a**) in guter Ausbeute gewonnen. Die synthetische Base lieferte ein schön kristallisierendes Diacetylderivat.

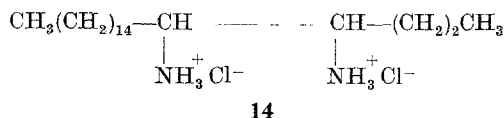
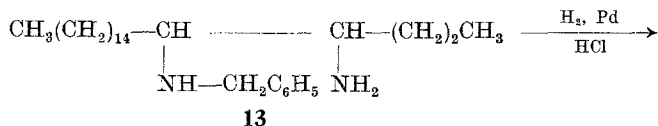
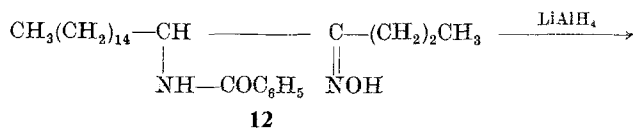
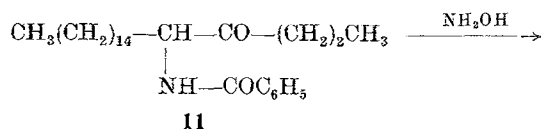
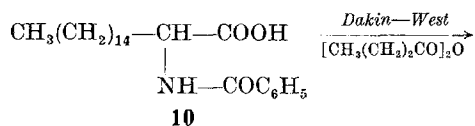
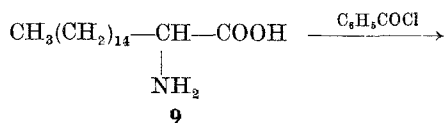
In derselben Weise verlief auch die Synthese des 2,3-Diamino-nadecan-dihydrochlorids (**7 b**) ausgehend von 2-Amino-stearinsäure (**3 b**).

Die beiden Basen wurden mit Schwefelkohlenstoff in die entsprechenden substituierten Thiadiazolidine—3-Methyl-4-decyl-thiadiazolidin bzw. 3-Methyl-4-hexadecyl-thiadiazolidin — übergeführt. Es stellte sich heraus, daß diese Verbindungen zur Charakterisierung von langkettigen α -Diaminen besonders geeignet sind²⁻⁴.



Die Synthese des 4,5-Diamino-eicosans (racem. Necrosamins) gelang mit Hilfe einer etwa abgeänderten Reaktionsfolge. Wir versuchten zuerst, das Diamin **1** aus 2-Amino-margarinsäure und Buttersäureanhydrid herzustellen. Alle Versuche, das in der ersten Stufe erhaltene 5-Butyramido-eicosanon-(4) (**8**) zu hydrolysieren, schlugen aber fehl. Die Butyrylgruppe konnte weder durch Kochen mit Halogenwasserstoffsäuren in Eisessig noch mit 10proz. Schwefelsäure in Methanol abgespalten werden. Wir haben deshalb die Synthese ausgehend von 2-Benzoylamino-margarinsäure (**9**) und Buttersäureanhydrid vorgenommen. Man erhielt bei der ersten Reaktionsstufe das 5-Benzoylamino-eicosanon-(4) (**11**). Da wir auch in diesem Falle die Benzoylgruppe nicht abspalten konnten, haben wir das gewünschte Diamin wie folgt hergestellt. Das Benzoylaminoketon **11** lieferte mit Hydroxylaminacetat das Oxim **12**, welches bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Ätherlösung in das 4-Amino-5-benzylamino-eicosan (**13**) übergeführt wurde. Bei der Hydrierung von **13** in Äthanol über Palladium wurde in guter Ausbeute 4,5-Diamino-eicosan erhalten. Die Base wurde als Dihydrochlorid (**14**) isoliert und gereinigt. Zur weiteren Charakterisierung und Identifizierung dienten das Diacetylderivat vom Schmp. 122° (122—123° nach³) und das schön kristallisierte 3-Propyl-4-pentadecyl-thiadiazolidin.

Es ist anzunehmen, daß bei dieser Synthese nur eine der beiden möglichen racemischen Formen entsteht. Die Einführung des zweiten Asymmetriezentrums in die Molekel bei der Reduktion von **6** und **12** mit Li-



thiumaluminiumhydrid ist eine stereospezifische Reaktion. Nach der „Regel der sterischen Beeinflussung der asymmetrischen Induktion“⁹ ist die Bildung eines α -Diamins der *erythro*-Reihe zu erwarten⁴.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Synthese des 2,3-Diamino-tridecans

3-Amino-tridecanon-(2)-hydrochlorid (**5a**)

0,5 g (1,96 mMol) 3-Acetamido-tridecanon-(2) (**4a**), dargestellt nach Proštenik u. Mitarb.⁸, wurden mit 5 ml Eisessig und 8 ml konz. HCl 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die farblose Lösung wurde dann im Vak. zur Trockne

⁹ D. J. Cram und F. A. Abdelhajez, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5828 (1952).

eingedampft. Kristallisation aus salzsäurehaltigem Äthylacetat lieferte 0,4 g (81,6%) **5a**. Schmp. 121—122°. Für die Analyse wurde die Substanz noch 3mal aus Äthylacetat umkristallisiert; Schmp. 123—124°.

$C_{13}H_{28}NOCl$. Ber. C 62,50, H 11,30. Gef. C 62,97, H 11,41.

3-Amino-tridecanon-(2)-oxim (**6a**)

1,7 g (6,8 mMol) **5a** und eine äthanol. Lösung von 4 g Hydroxylaminhydrochlorid und 8 g Natriumacetat in 100 ml Äthanol wurden 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht; dann wurde auf das halbe Volumen eingedampft. Beim Kühlen im Eisschrank schieden sich farblose Kristalle, Schmp. 125—126°, aus.

2,3-Diaminotridecan-dihydrochlorid (**7a**)

Eine Lösung von 0,5 g (2,2 mMol) **6a** in 40 ml absol. Äthanol und 2 ml konz. HCl wurde über 100 mg Platin (Adams) bei 23° unter Normaldruck hydriert, wobei die ber. Menge H_2 aufgenommen wurde. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Äthanol gelöst und das Dihydrochlorid mit Äther gefällt, Ausb. 0,3 g (47,5%). Die Substanz wurde noch dreimal mit den gleichen Lösungsmitteln behandelt. Schmp. 290° (Zers., Sintern ab 120°).

$C_{13}H_{32}N_2Cl_2$. Ber. C 54,34, H 11,23, N 9,75.
Gef. C 54,17, H 10,78, N 9,99.

2,3-Diacetamido-tridecan

0,318 g (1,06 mMol) **7a**, 4 ml Ac_2O und 5 ml Pyridin wurden 3 Stdn. auf 100° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in 60 ml 2*n*- H_2SO_4 eingegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Lösung und Abdestillieren des Äthers hinterblieb das rohe Diacetylderivat, welches 3mal aus Acetonitril umkristallisiert wurde; Schmp. 132—134°.

$C_{17}H_{34}N_2O_2$. Ber. C 68,41, H 11,48. Gef. C 68,27, H 11,18.

3-Methyl-4-decyl-thiadiazolidin

97,4 mg (0,339 mMol) **7a** wurden mit 5 ml 2*n*-NaOH versetzt und die freie Base mit Äther aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der wachsartige Rückstand in 10 ml Äthanol gelöst und mit 3 ml CS_2 versetzt. Das entstandene Thiocarbamat wurde abgesaugt, in 10 ml Äthanol gelöst und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zweimal aus Petroläther (50—70°) umgelöst. Glänzende Blättchen, Schmp. 57—59°.

$C_{14}H_{28}N_2S$. Ber. C 65,56, H 11,00, N 10,93.
Gef. C 65,60, H 11,05, N 11,05.

Synthese des 2,3-Diamino-nonadecans

3-Amino-nonadecanon-(2)-hydrochlorid (**5b**)

Aus 2 g (5,59 mMol) 3-Acetamido-nonadecanon-(2) (**4b**, dargestellt nach Proštenik u. Mitarb.⁸⁾), 30 ml konz. HCl und 20 ml Eisessig. Farblose Nadeln aus Äthylacetat, 1,65 g (82,5%), Schmp. 122—123°.

$C_{19}H_{40}NOCl$. Ber. C 68,31, H 12,07, N 4,19.
Gef. C 68,28, H 12,33, N 4,46.

3-Amino-nonadecanon-(2)-oxim (6b)

Aus 3,9 g (11,68 mMol) **5b** und Äthanol. Hydroxylaminacetat. Farblose Kristalle aus Äthanol, 3 g (82,1%), Schmp. 123°.

2,3-Diamino-nonadecan-dihydrochlorid (7b)

Hydrierung von 1,2 g (3,83 mMol) **6b** in 50 ml absol. Äthanol und 1,5 ml konz. HCl über 50 mg Platin lieferte 1,2 g (84%) **7b**, Schmp. 290° (Zers.).

$C_{19}H_{44}N_2Cl_2$. Ber. C 61,43, H 11,94. Gef. C 61,17, H 11,86.

3-Methyl-4-hexadecyl-thiadiazolidin

0,2 g (0,54 mMol) **7b** wurden entsprechend **7a** umgesetzt. Farblose Blättchen aus Petroläther (50—70°), Schmp. 83—84°.

$C_{20}H_{40}N_2S$. Ber. N 8,23. Gef. N 8,08.

Synthese des 4,5-Diamino-eicosans

*A. Versuch über 5-Butyramido-eicosanon-(4)**5-Butyramido-eicosanon-(4) (8)*

27 g (0,095 Mol) 2-Amino-margarinsäure, 69,6 g (0,44 Mol) Buttersäureanhydrid und 44,2 g (0,56 Mol) Pyridin wurden 8 Stdn. bei 140—150° gerührt. Das überschüssige Pyridin und Buttersäureanhydrid wurden im Vak. abdestilliert, der ölige, braungefärbte Rückstand in Petroläther gelöst und über 200 g Al_2O_3 (neutral, „Fluka“) chromatographiert. Die eingedampften Petroläther- und Benzoleluat wurden zweimal aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 15,4 g (42,7%), Schmp. 73°.

$C_{24}H_{47}NO_2$. Ber. C 75,53, H 12,41, N 3,67.

Gef. C 75,71, H 12,20, N 3,95.

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Schmp. 121° (aus Äthanol).

$C_{30}H_{51}N_5O_5$. Ber. N 12,47. Gef. N 12,29.

Oxim. Schmp. 78—80° (aus Äthanol).

$C_{24}H_{48}N_2O_2$. Ber. C 72,67, H 12,20, N 7,06.

Gef. C 72,84, H 12,36, N 6,96.

Erfolglose Versuche der Hydrolyse von 8

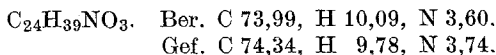
a) Mit konz. HCl. — 1 g (2,62 mMol) **8**, 10 ml Eisessig und 15 ml konz. HCl wurden 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vak. zur Trockne eingedampft und der dunkle Rückstand aus Äthylacetat und Acetonitril umkristallisiert. Die Substanz schmolz bei 73° und gab mit dem Ausgangsketon **8** keine Schmelzpunktniedrigung.

b) Mit 10proz. methanol. H_2SO_4 . — 0,5 g (7,86 mMol) **8** und 20 ml 10proz. methanol. H_2SO_4 wurden 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung ergab Kristalle von unverändertem Ausgangsketon, Schmp. 73°.

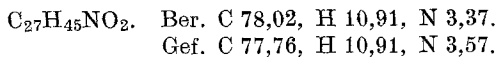
c) Mit 66proz. HBr. — 1 g (2,62 mMol) **8** wurde durch Kochen mit 10 ml Eisessig und 8 ml 66proz. HBr in 20 Stdn. nicht verändert, Schmp. 73°.

*B. Synthese über 5-Benzoylamino-eicosanon-(4)**2-Benzoylamino-margarinsäure (10)*

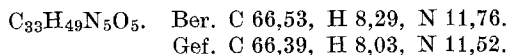
8,55 g (0,03 Mol) 2-Amino-margarinsäure (9), 60 ml 2*n*-NaOH und 200 ml Wasser wurden unter kräftigem Rühren mit Hilfe von 1 ml „Sandovit“-Lösung emulgiert. Die anschließende Benzoylierung mit 12 g Benzoylchlorid und 70 ml 2*n*-NaOH wurde in einer Stde. beendet. Nach Abkühlen wurde die fast klare Lösung mit konz. HCl angesäuert und das ausgeschiedene Gemisch von 10 und Benzoesäure abgesaugt. Zur Entfernung der Benzoesäure wurde das Gemisch mit 500 ml Wasser 10 Min. gekocht. Die im Wasser unlösliche 2-Benzoylamino-margarinsäure hinterblieb auf der Oberfläche als gelbliches Öl, welches beim Kühlen langsam erstarrte. Das Auskochen mit Wasser wurde noch zweimal wiederholt. Ausb. an Rohprodukt 11,5 g (98%). Kristallisation aus Benzol (90—100°) lieferte farblose Blättchen, Schmp. 112—113°. Noch eine Kristallisation aus Acetonitril ergab 5,5 g (47%) 10 vom Schmp. 116—117°.

*5-Benzoylamino-eicosanon-(4) (11)*

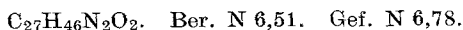
4,5 g (11,47 mMol) 10, 6,1 g (38,5 mMol) Buttersäureanhydrid und 3,45 g (50 mMol) Pyridin wurden 8 Stdn. bei 140—150° gerührt. Das überschüssige Anhydrid und Pyridin wurden im Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in Benzol gelöst und über 130 g Al₂O₃ (neutral, „Fluka“) chromatographiert. Die eingedampften Benzol- und Äthereluate lieferten eine farblose, kristallinische Substanz, 3,96 g (83%), Schmp. 74—76°, welche nach einmaligem Umlösen aus Petroläther (50—70°) bei 77—78° schmolz.



2,4-Dinitrophenylhydrazon. Schmp. 118—119° (aus Äthanol).

*5-Benzoylamino-eicosanon-(4)-oxim (12)*

Das Oxim wurde aus 0,318 g (0,76 mMol) 11 und äthanol. Hydroxylaminacetatlösung nach dem oben beschriebenen Verfahren dargestellt. Schmp. 104—105° (aus Äthanol).

*Erfolgloser Versuch der Hydrolyse von 11*

0,166 g (0,4 mMol) 11, 13 ml Eisessig und 4,5 ml konz. HCl wurden 20 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde wie oben bearbeitet. Das unveränderte Keton 11 (Schmp. 76°) wurde fast quantitativ zurückerhalten.

4-Amino-5-benzoylamino-eicosan (13)

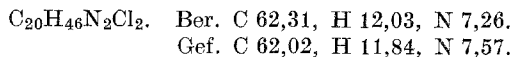
Zu einer Lösung von 0,9 g (23,7 mMol) LiAlH₄ in 50 ml absol. Äther wurde eine Lösung von 2 g (4,6 mMol) 12 in 30 ml absol. Äther im Laufe von 15 Min. zugetropft. Das Gemisch wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit wenigen Tropfen Wasser versetzt. Die Ätherlösung wurde von den anorganischen Salzen abgetrennt, zur Trockne gebracht und der ölige Rückstand aus einem Rohr im Vak. destilliert. Das gebliche Destillat erstarrte bald zu einer wachsartigen Masse. Ausb. 1,41 g (76,1%). Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

4,5-Diamino-eicosan-dihydrochlorid (14)

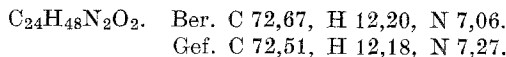
Eine Lösung von 1,41 g (3,5 mMol) **13** (Rohprodukt) in 20 ml absol. Äthanol wurde über 1 g Palladiumkohle bei 24° unter Normaldruck hydriert, wobei 62 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. auf 5 ml eingeeengt. Beim Aufbewahren im Eisschrank schied sich farblose Kristalle aus, welche noch etwas Kohle enthielten. Deshalb wurde die Substanz in Äthanol gelöst und über 2 g Celit filtriert, wobei die Kohle zurückgehalten wurde. Die eingeeengte Lösung lieferte beim Kühlen 0,64 g (45%) der freien Base.

Zur Herstellung des Dihydrochlorids wurden 0,25 g (0,8 mMol) der Base in 20 ml absol. Äther gelöst und in die Lösung trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und zweimal aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0,12 g, Schmp. 255—260° (Zers.).



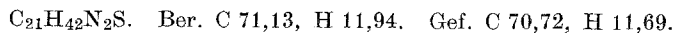
4,5-Diacetamido-eicosan

Das Diacetylderivat wurde aus **14** (analog der Darstellung von 2,3-Diacetamido-tridecan aus **7a**) erhalten. Schmp. 122° (aus Acetonitril).



3-Propyl-4-pentadecyl-thiadiazolidin

Aus 0,36 g (1,15 mMol) **14** analog der Darstellung von 3-Methyl-4-decylthiadiazolidin aus **7a**. Ausb. 0,21 g, Schmp. 73° (aus Petroläther).



Die Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffbestimmungen wurden von Frau Dr. *M. Munk-Weinert* durchgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen möchten.

Dem Fonds für wissenschaftliche Forschung Kroatiens danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.