

177. Nachbargruppeneffekte bei massenspektrometrischen Fragmentierungsreaktionen: substituierte 1, 3-Diaminopropan-Derivate

17. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen¹⁾²⁾

von **Elsbeth Lerch** und **M. Hesse**

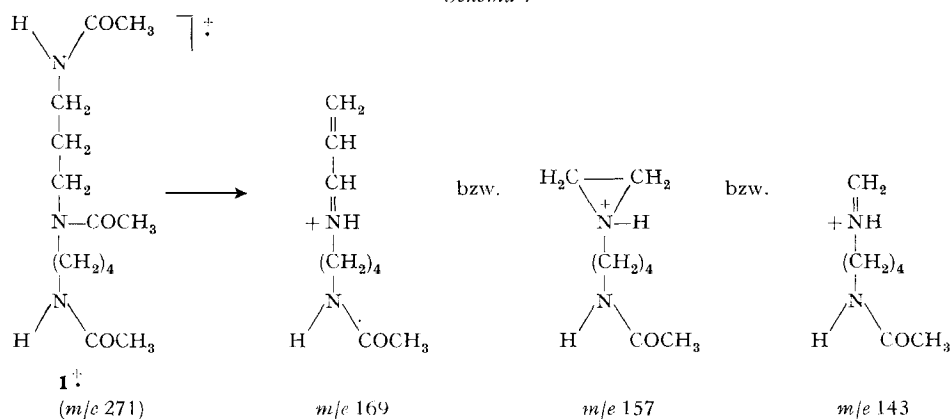
Organisch-Chemisches Institut der Universität, CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

(3. VI. 72)

Summary. The mass spectrometric behaviour of the 1,3-diaminopropane derivative **4a** (3,7-diacetyl-3,7-diazadodecane) was investigated with regard to the fragmentation reactions of N, N', N''-triacetylspermidine (**1**), as model for the 1,3-diaminopropane part. It was established that the degradation reactions in **4a** and **1** are essentially the same and mainly due to the interaction of two N-acetyl groups. Thereby it is established that the most important mass spectrometric fragmentation reactions of spermidine derivatives take place within the 1,3-diaminopropane unit and are independent of the influence of further N-atoms in the molecule. An ion (*m/e* 143) was found in the fragmentation pattern of N, N', N''-triacetylspermidine whose formation can be explained by interaction of all three N-acetyl groups. The corresponding ion was not found, in the spectrum of **4a**, with only two N-acetyl groups, thereby confirming the earlier hypothesis.

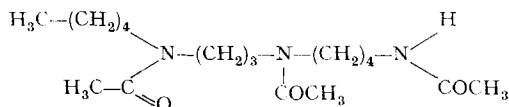
In den Massenspektren N-acetylierter Amine mit Spermidinbausteinen sind relativ intensive Pike bei *m/e* 169, 157 und 143 festgestellt worden [2]. Der Schluss lag nahe, dass die diesen Signalen zugrundeliegenden Fragment-Ionen auf Zerfallsreaktionen in der Spermidineinheit zurückzuführen sind. Aufgrund der massenspektrometrischen Untersuchung von triacetyliertem Spermidin (**1**) wurden für diese Fragment-Ionen die im Schema 1 aufgeführten Strukturen vorgeschlagen.

Schema 1

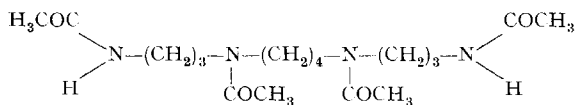


1) Teil der geplanten Diplomarbeit E. Lerch, Universität Zürich.

2) 16. Mitt. s. [1].

**2**

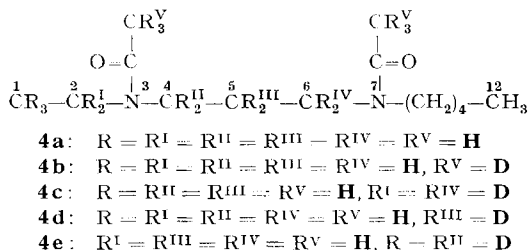
Da die Kenntnis der Entstehungsweise dieser Ionen die Strukturaufklärung unbekannter, Spermidinelemente enthaltender Alkaloide wesentlich erleichtern kann, wurden anhand der massenspektrometrischen Analyse von N-Pentyl-N,N',N"-triacetylspermidin (**2**) bzw. von seinen deuterierten Derivaten Fragmentierungsmechanismen abgeleitet [1] [3]. Ferner wurde das massenspektrometrische Verhalten von N,N',N'',N'''-Tetraacetylspermin (**3**) und verschiedener deuterierter Derivate untersucht, wobei dieselbe, um die Molekulargewichtsdifferenz verschobene Signalsequenz

**3**

festgestellt wurde, die durch Anwendung der vorgeschlagenen Mechanismen gedeutet werden konnte [4].

In allen bisher untersuchten Fällen ist vorwiegend der 1,3-Diaminopropan-Teil die für die Zerfallsreaktion verantwortliche Einheit, wobei das Molekular-Ion entweder unter Beteiligung nur eines oder aber durch Wechselwirkung von zwei oder gar drei (acetylierten³⁾) Aminogruppen fragmentieren kann.

Als logische Konsequenz dieser Untersuchung stellte sich nunmehr die Frage: Sind drei funktionelle Gruppen im Molekular-Ion für alle Fragmentierungstypen notwendig oder zeigt auch eine Substanz, die nur den Diaminopropan-Teil von Spermidin enthält, dasselbe massenspektrometrische Verhalten wie N,N',N"-Triacetylspermidin (**1**) und seine Derivate? Für die vorliegende Arbeit wurde deshalb als Modellsubstanz 3,7-Diacetyl-3,7-diazadodecan (**4a**) (bzw. die deuterierten Derivate **4b** bis **4e**) gewählt, also Molekeln, die nur den 1,3-Diaminopropan-Teil von Spermin bzw. Spermidin enthalten.



Sofern Molekel **4a** den Erwartungen gemäss fragmentiert, müssen einerseits die der Substitutionsänderung entsprechenden Signale in den Spektren auftreten, und zwar:

³⁾ Der am Stickstoff haltende Acetylrest ist für die meisten derartigen Fragmentierungsreaktionen von ausschlaggebender Bedeutung; Diaminoalkane und Acetyldiaminoalkane zeigen im Massenspektrometer unterschiedliches Verhalten (s. [5]).

N,N',N''-Triacetylspermidin (1)		4a
<i>m/e</i> 169	entspricht	<i>m/e</i> 126
<i>m/e</i> 157	entspricht	<i>m/e</i> 114
<i>m/e</i> 143	entspricht	<i>m/e</i> 100

Andererseits müssen die Pike für jene Ionen, welche unter direkter Beteiligung von drei Stickstoffatomen entstehen, bzw. deren Verschiebungen in den Spektren der deuterierten Derivate fehlen.

Tatsächlich zeigt das Spektrum von **4a** Signale hoher Intensität bei *m/e* 126, 114 und 100 (vgl. Fig. 1), die durch Anwendung der postulierten Mechanismen [1] im Detail erklärt werden. Ferner werden die übrigen Signale merklicher Intensität im Spektrum von **4a**, die sich aus α -Spaltungen und S_Ni-Reaktionen herleiten lassen, diskutiert.

1. Synthese von 4a und den deuterierten Derivaten 4b bis 4e (vgl. Schema 2). - Alle Modellsubstanzen **4a** bis **4e** wurden nach demselben Syntheseprozess hergestellt; durch Verwendung deuterierter Reagentien auf den verschiedenen Reaktionsstufen erhielt man die deuterierten Verbindungen **4b** bis **4e**.

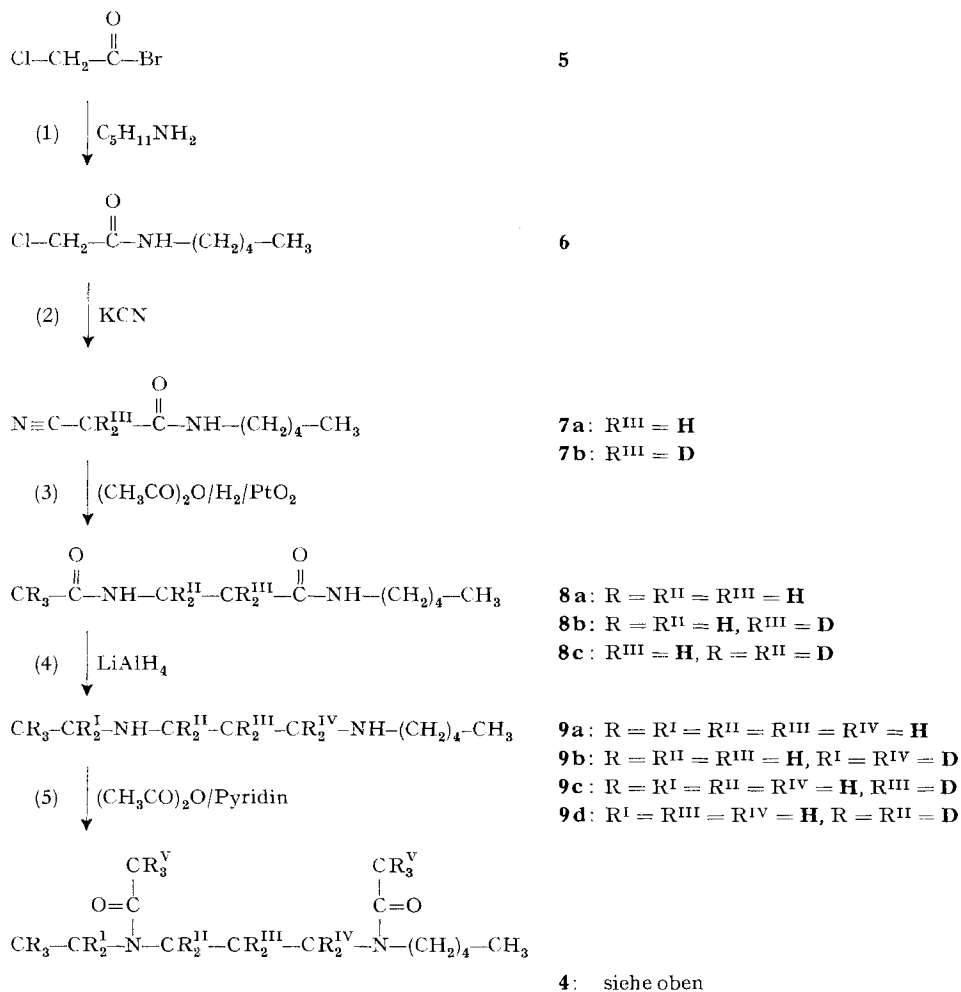
In einer ersten Stufe stellte man, ausgehend von Chloressigsäurebromid (**5**) und *n*-Pentylamin N-Pentyl-chloracetamid (**6**) her [6]. Dieses wurde durch Umsatz mit KCN in N-Pentyl-cyanacetamid (**7a**) überführt. In der nachfolgenden reduktiven Acetylierung mit Wasserstoff in Essigsäureanhydrid in Gegenwart von PtO₂ wurde die Nitrilgruppe selektiv reduziert und die entstehende primäre Aminogruppe acetyliert, wobei die Verbindung **8a** entstand⁴⁾.

Das 3,7-Diazadodecan (**9a**) gewann man durch Reduktion von **8a** mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran. Durch Umsetzen von **8a** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin erhielt man das Endprodukt **4a**.

Die Einführung der deuterierten Acetylgruppen in der Verbindung **4b** erfolgte auf der letzten Synthesestufe durch Verwendung von d₆-Essigsäureanhydrid. Die am C(2) und C(6) deuterierte Substanz **4c** erhielt man durch Verwendung von LiAlD₄ im vierten Reaktionsschritt. Die reduktive Acetylierung von **7a** mit Deuterium und d₆-Essigsäureanhydrid führte zur Verbindung **8c** [5], aus der durch Reduktion mit LiAlH₄ und Acetylierung, wie oben beschrieben, die am C(1) und C(4) deuterierte Verbindung **4e** resultierte. Im Gegensatz zu den übrigen deuterierten Derivaten war für die Herstellung der Substanz **4d** ein zusätzlicher Reaktionsschritt notwendig. Der Umsatz von **7a** mit einem D₂O/Dioxan-Gemisch in Gegenwart einer katalytischen Menge KCN führte in der durch die Nitril- wie die Amidfunktion aktivierten α -Stellung zu einem nahezu 100proz. Austausch von H gegen D. Die daraus resultierende Verbindung **7b** lieferte, nach Verarbeitung wie für **4a** beschrieben, über die Zwischenstufen **8b** und **9c** schliesslich das am C(5) deuterierte Endprodukt **4d**.

⁴⁾ Versuche, gleichzeitig die Nitril- und die Amidfunktion in **7a** mit Hilfe von LiAlH₄ zu reduzieren, scheiterten, ebenso die selektive Reduktion der Amidgruppe von **7a** mit NaAlH₂(OC₂H₄OCH₃)₂. In allen Fällen entstanden Gemische, die nur Nebenprodukte, nicht aber die gewünschte Verbindung enthielten.

Schema 2



2. Diskussion der Massenspektren. - Eine Zusammenstellung der Pike M^+ , $M - \text{COCH}_3$, m/e 126, 114 und 100 (im Spektrum von **4a**) sowie deren Verschiebungen in den Spektren von **4b** bis **4e** findet sich in der Tabelle. Die Fragmentierungsreaktionen werden anhand des Spektrums der undeutierten Verbindung 3,7-Diacetyl-3,7-diazadodecan (**4a**) diskutiert. Die Massenspektren der deuterierten Verbindungen **4a** bis **4e** sind in den Fig. 1-5 abgebildet⁵⁾.

2.1. $[M - \text{COCH}_3]^+$ -Signal (m/e 213, **a** und **b**) (vgl. Schemata 3 und 4). - Wie bereits früher an substituierten α, ω -Diaminoalkanen beobachtet [5], spaltet auch die vorliegende Modellverbindung vorzugsweise nicht einen Alkyl- sondern einen Acetylrest ab. Die beiden tertiären Stickstoffatome sind ungefähr gleich gute Ladungs-

⁵⁾ Bezüglich der Aufnahmebedingungen: s. exp. Teil.

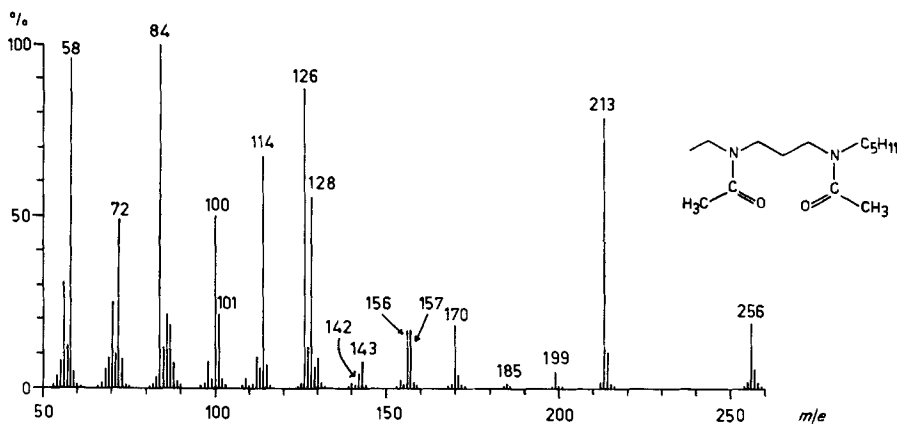


Fig. 1. Massenspektrum von 3,7-Diacetyl-3,7-diazadodecan (**4a**)⁵⁾

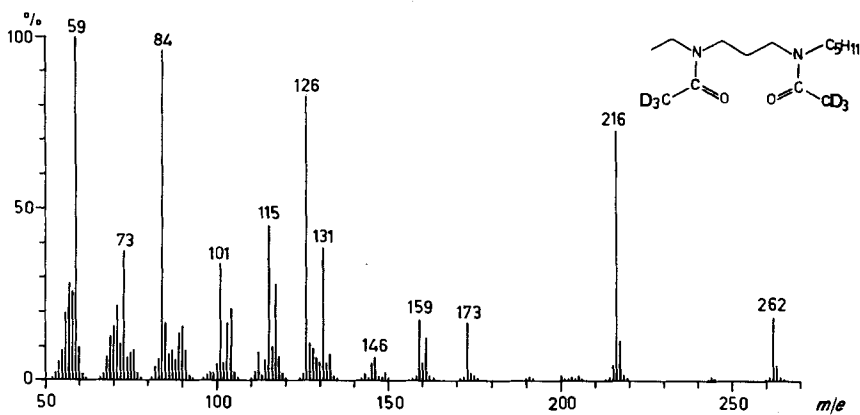


Fig. 2. Massenspektrum von 3,7-Di-trideuterioacetyl-3,7-diazadodecan (**4b**)⁵⁾

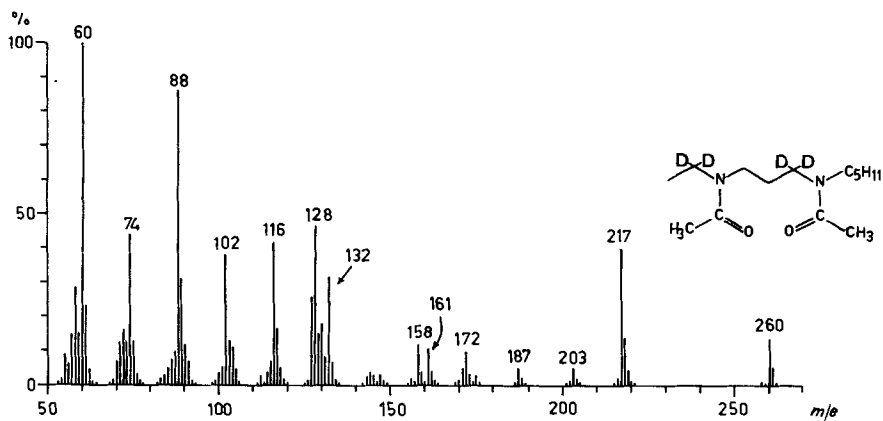


Fig. 3. Massenspektrum von 2,2,6,6-Tetradeuterio-3,7-diacetyl-3,7-diazadodecan (**4c**)⁵⁾

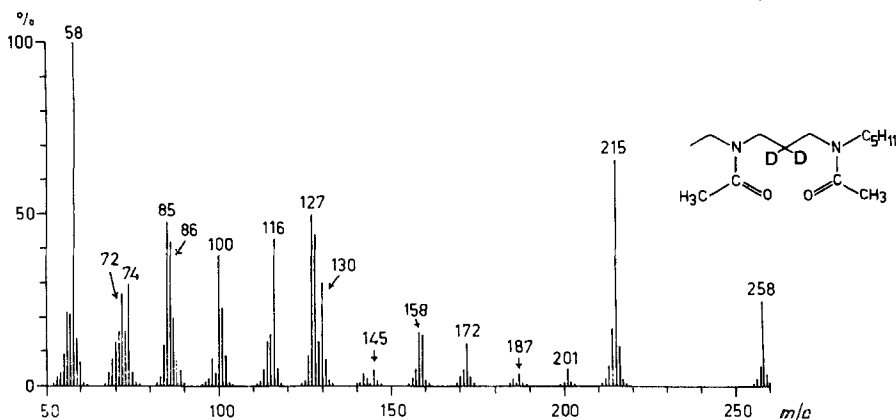


Fig. 4. Massenspektrum von 5,5-Dideuterio-3,7-diacetyl-3,7-diazadodecan (**4d**)⁵⁾

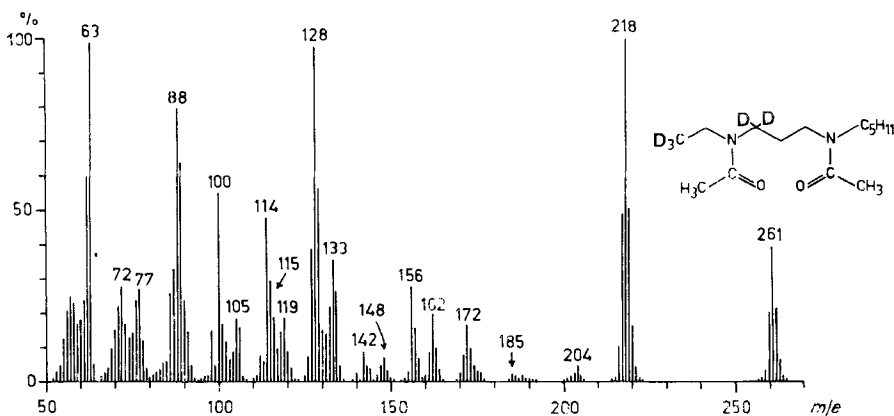


Fig. 5. Massenspektrum von 1,1,1,4,4-Pentadeuterio-3,7-diacetyl-3,7-diazadodecan (**4e**)⁵⁾

träger⁶⁾. Wie in Schema 3 angegeben, akzeptiert im Molekular-Ion der ungeladene N(3) das zum geladenen Stickstoff α -ständige Proton von C(6). Die Ausbildung einer Doppelbindung zwischen C(6) und N(7) unter Abspaltung eines Acetylradikals führt zum Ion **a** (m/e 213), dessen Ladung nun auf N(3) lokalisiert ist. Analog kann ein Ion **a'** mit der Ladung an N(7) formuliert werden⁷⁾.

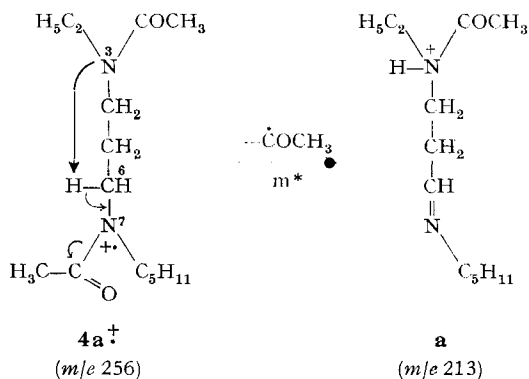
⁶⁾ Die Ladung auf dem Molekular-Ion wurde, wie es den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, im allgemeinen delokalisiert angenommen. Wenn von lokalisierten Ladungen bei Radikal-Ionen die Rede ist, so ist diese Ausdrucksweise rein formal zu verstehen.

⁷⁾ Die apostrophierten Ionensymbole entsprechen strukturell den nicht apostrophierten, jedoch sind die N-Substituenten C_2H_5 und C_5H_{11} zu vertauschen. Sie entstehen nach den gleichen Mechanismen, aber von der entgegengesetzten Molekelseite her. Die Strukturen wurden nicht angegeben.

Wichtige Signale im Spektrum von **4a** und deren Verschiebungen in den Spektren von **4b** bis **4e**

	4a	4b	4c	4d	4e	
						Schema Nr.
	gefün- den mel formel Nr.					
256	$C_{14}H_{28}N_2O_2$	262	260	258	261	
213	a, b $C_{12}H_{25}N_2O$	216	217	215	218	3,4
126	c, d $C_8H_{16}N$	126	127/128	127/128	128	4,5
114	f $C_7H_{16}N$	115	116	116	114	6
114	e' $C_6H_{13}NO$	117	116	116	(119)	
100	h $C_6H_{14}N$	101	102	100	100	7,9
100	g' $C_5H_{10}NO$	103	102	100	(105)	9
84	c' $C_5H_{10}N$	84	88	85/86	88/89	
72	f' $C_4H_{10}N$	73	74	74	(77)	
58	h' C_3H_8N	59	60	58	63	

Schema 3

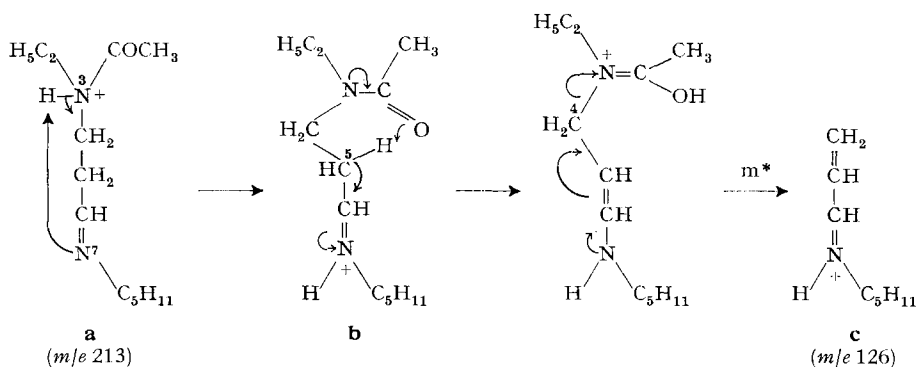


Die Verschiebung des Signals *m/e* 213 in den Spektren der deuterierten Derivate **4b** bis **4e** stimmt mit dieser Formulierungsweise überein.

2.2. *m/e* 126, 114, 100

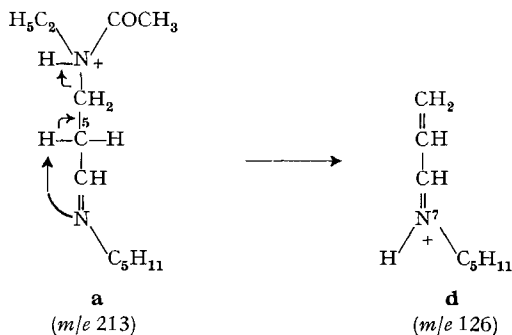
2.2.1. *m/e* 126 (**c** und **d**) (vgl. Schemata 4 und 5). – Das Signal bei *m/e* 126 im Spektrum von **4a** wird in den Spektren von **4c** und **4d** nicht einheitlich verschoben, sondern aufgespalten (s. Tab.). Diese Erscheinung kann nur durch zwei verschiedene Entstehungsarten des Ions der Masse *m/e* 126 gedeutet werden: Ausgehend von Ion **a** – für den Übergang von *m/e* 213 → 126 existiert ein metastabiler Pik (*m**) – führt im ersten Fall (Schema 4) eine Protonen- und Ladungsverschiebung von N(3) nach N(7) zu Ion **b**; sodann lagert das allylisch aktivierte Proton an C(5) formal über einen sechsgliedrigen Übergangszustand an den Sauerstoff der Acetylgruppe um, worauf die N(3)-C(4)-Bindung bricht und aus der Elektronenverschiebung und Abspaltung von N-Äthylacetamid das Ion **c** gebildet wird.

Schema 4



Im zweiten Fall (Schema 5) akzeptiert N(7) im Ion **a** das allylisch aktivierte Proton von C(5) unter Verschiebung der Doppelbindung; gleichzeitig wird durch Abspaltung von N-Äthylacetamid das Ion **d** gebildet.

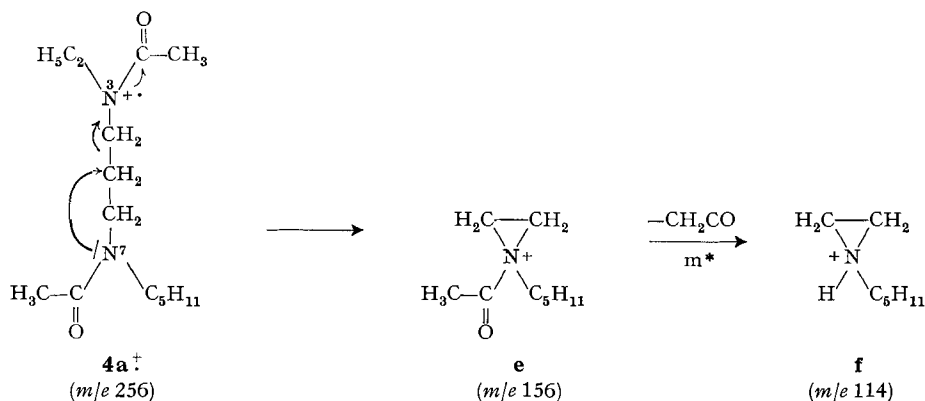
Schema 5



Diese beiden Mechanismen stehen mit den Verschiebungen dieses Ions in den Spektren der deuterierten Derivate im Einklang.

2.2.2. *m/e* 114 (**f**) (vgl. Schema 6⁸⁾). – Das Ion der Masse 114 lässt sich als N-Pentylaziridinium schreiben, dessen Herkunft wie folgt zu erklären ist: Im Molekularion mit der Ladung auf N(3) greift das freie Elektronenpaar von N(7) am C(5) an, unter gleichzeitigem Bindungsbruch zwischen C(4) und C(5), so dass das Ion **e** der Masse 156 entsteht, das seinerseits durch Ketenabspaltung ins Ion **f** (*m/e* 114) übergeht. Der letzte Übergang wird durch einen metastabilen Pik gestützt.

Schema 6

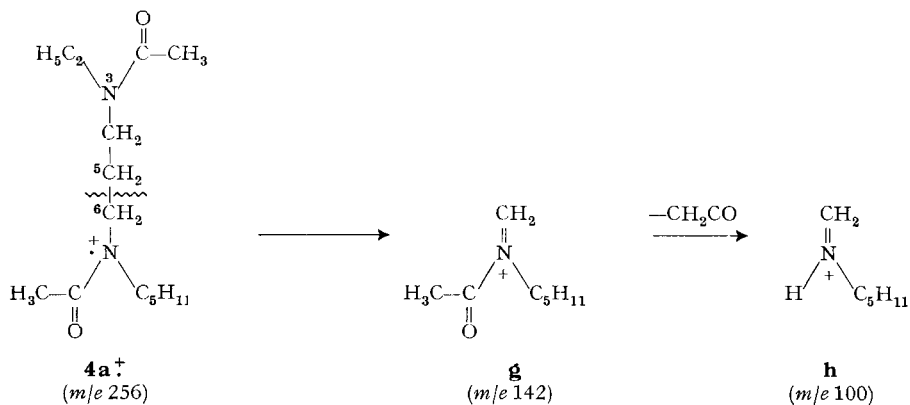


2.2.3. *m/e* 100 (**h**) (vgl. Schema 7). – Das Ion **h** der Masse 100 in **4a** entsteht aus der α -Spaltung zwischen C(5) und C(6) – (woraus **g** resultiert) – und anschliessendem Kettenverlust⁹⁾.

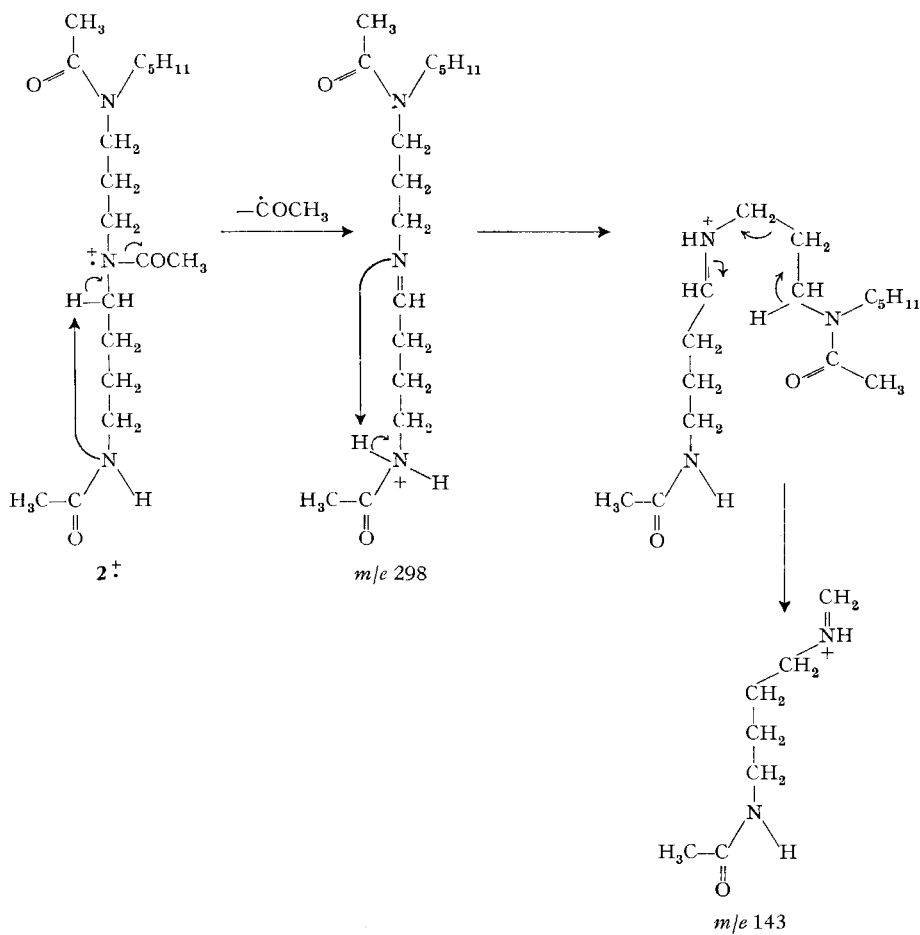
⁸⁾ Im Spektrum von **4a** ist *m/e* 114 ein Dublett entsprechend $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}$ (**f**) und $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$. Dem zweiten Signal entspricht die Formel **e'** mit N(3) als Ladungsträger. Dieses Ion entsteht durch einen gleichen Prozess wie **f**, jedoch seitenvertauscht.

⁹⁾ Auch hier muss, bedingt durch die Art der Substitution, aus der α -Spaltung zwischen C(4) und C(5) ein Ion **g'** formuliert werden, das ebenfalls die Masse 100 besitzt. Für diesen Befund sprechen ein Dublett im Hochauflösungsspektrum ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}$ und $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}$) bei **4a** sowie die Aufspaltung der Signalverschiebungen in den Spektren von **4b** und **4e** (s. Tab.).

Schema 7



Schema 8

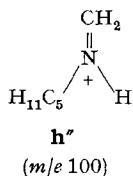


In den vorangegangenen Abschnitten konnten die Signale $[M - 43]^+$, m/e 126, 114 und 100 sowie deren Verschiebungen in den Spektren von **4a** bis **4e** einwandfrei durch Anwendung der früher am Beispiel von N-Pentyl-N,N',N''-triacetylspermidin (**2**) hergeleiteten Mechanismen [1] erklärt werden. Dabei wurden nur jene Zerfallsreaktionen berücksichtigt, die unter Beteiligung *einer* (m/e 100) oder durch Wechselwirkung *zweier* funktioneller Gruppen (m/e 126, 114) ablaufen. Da, wie erwähnt, beide N-Atome ungefähr gleich gute Ladungsträger sind und dementsprechend die formulierten Mechanismen von beiden Seiten des Molekular-Ions ablaufen können, lassen sich die Ionen **c'** bis **h'**¹⁰⁾ ableiten, die sich nur durch den Alkylrest von ihren ausführlich untersuchten Analoga unterscheiden⁷⁾. Der Massenunterschied beträgt für **4a** durchwegs 42 m.u.; zu den Verschiebungen in den Spektren der deuterierten Derivate: s. Tab.

Die erwähnten massenspektrometrischen Zerfallsreaktionen spielen sich somit unabhängig von der Gegenwart eines dritten Stickstoffatoms in der Molekel ab.

Die zweite, in der vorliegenden Arbeit zu klärende Frage umfasste die Überprüfung jener Zerfälle, welche nach Vorschlag unter expliziter Beteiligung *dreier* Stickstoffatome stattfinden sollen. So wurde gezeigt [1], dass ein Teil des Ions m/e 143 im Spektrum von N-Pentyl-N,N',N''-triacetylspermidin (**2**) durch Beteiligung des sekundären N(1) entsteht (s. Schema 8).

Wäre der beschriebene Mechanismus nicht an die Existenz des erwähnten Stickstoffatoms gebunden, dann könnte sich das entsprechende Fragment-Ion auch aus den in der vorliegenden Arbeit besprochenen Modellsubstanzen **4a** bis **4e** bilden, wobei das Ion **h''** der Masse 100 entstehen würde.



Dieses Ion wäre im Spektrum der deuterierten Substanz **4b** durch Auftreten eines Piks bei m/e 100 zu erkennen, in den Spektren der deuterierten Derivate **4c** bis **4e** fiel es mit **h** zusammen. Im Spektrum von **4b** fehlt jedoch m/e 100, so dass daraus zu schliessen ist, dass die erwähnte Fragmentierung nur mit Hilfe eines *dritten* N-Atoms möglich ist.

2.3. α -Spaltungen (vgl. Schemata 7 und 9). – Die unter 2.2.3. beschriebenen α -Spaltungen im 1,3-Diaminopropanteil von **4a** mit anschliessendem Kettenverlust sind zwar deutlich begünstigt, aber nicht die einzigen dieses Typs. Sowohl in der Äthyl- wie in der Pentylgruppe werden analoge Reaktionen, allerdings in geringerem Ausmass, registriert. Die entsprechenden Ionen sind in Schema 9 zusammengefasst¹¹⁾.

¹⁰⁾ (**c'**: m/e 84, **d'**: m/e 84, **e'**: m/e 114, **f'**: m/e 72, **g'**: m/e 100, **h'**: m/e 58).

¹¹⁾ Neben den aus der α -Spaltung allein bzw. aus α - und Ketenspaltung zu erwartenden Signalen bei m/e 142 und 100 gemäss Schema 9 treten im Spektrum von **4a** zwei Pике bei m/e 143 und 101 merklicher Intensität auf, die das Bild etwas verwischen und die sich bis jetzt nicht ohne weiteres erklären liessen.

lichsten massenspektrometrischen Zerfallsreaktionen von Spermidinderivaten in der 1,3-Diaminopropaneinheit ohne Beeinflussung allfälliger weiterer in der Molekel noch vorhandener N-Atome ablaufen. Es ist somit möglich, dass auch eine acetylierte Verbindung, die nur ein 1,3-Diaminopropanelement enthält, im Massenspektrometer ein ähnliches Verhalten wie eine Spermidinverbindung zeigt. Für Spermidinbausteine enthaltende, acetylierte Verbindungen ist im Massenspektrum die Sequenz m/e 169, 157 und 143 zu erwarten, für acetylierte Substanzen mit einem 1,3-Diaminopropanelement die Folge $(55 + R)$, $(43 + R)$, $(29 + R)$, wobei R ein für die Molekel charakteristischer Rest ist. – Andererseits ist das Fehlen von m/e 100 im Spektrum von **4b** ein Hinweis dafür, dass ein Mechanismus unter Beteiligung von drei Stickstoffatomen, wie er für Spermidinderivate vorgeschlagen wurde, in den vorliegenden Modellsubstanzen mit nur zwei Stickstoffatomen *nicht* ablaufen kann.

α -Spaltungen und nachfolgender Kettenverlust (m/e 241, 199, 157, 142, 100, 58) sowie eine S_N1 -Reaktion (m/e 170, 128) können zur Erklärung weiterer Signale von weniger starker Intensität herangezogen werden. *McLafferty*-Umlagerungen und Oniumreaktionen sind hingegen beim massenspektrometrischen Zerfall der untersuchten Verbindungen nicht eindeutig nachweisbar.

Aus diesen Resultaten wird erneut deutlich, dass beim massenspektrometrischen Zerfall bifunktioneller Verbindungen neben den auch bei monofunktionellen Verbindungen gefundenen Mechanismen diejenigen Abbau-Reaktionen überwiegen, bei denen die beiden funktionellen Gruppen in Wechselwirkung treten. Ähnlich den hier nachgewiesenen N-N- und N-O-Wechselwirkungen verlaufen Fragmentierungsreaktionen mit u. a. O-O-, O-N-Interaktionen (vgl. [8]).

Die vorliegende Arbeit wurde in anerkanntenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds* unterstützt. *E. L.* dankt der *Monsanto-Research Co.* und der *Erziehungsdirektion* des Kantons Schaffhausen für Studienbeiträge. Ferner danken wir Herrn Dr. *W. Vetter*, Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel, für die Aufnahme eines hochaufgelösten Massenspektrums und Dr. *H. O. Bernhard* für wertvolle Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen: Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer bei max. 40° abgedampft. Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung verwendete man als Träger Kieselgel (*Merck*: 0,05–0,2 mm), als Laufmittel Chloroform mit zunehmenden Mengen Methanol. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC.) diente Kieselgel HF₂₅₄ bzw. PF₂₅₄ (*Merck*), als Laufmittel Chloroform/Methanol 19:1. Als Anfärbereagentien für die DC. wurden Kaliumjodoplatinat [9] und Cer(IV)-sulfatlösung [10] verwendet. Die Smp. wurden auf einem *Mettler*-FP 2-Apparat bestimmt. Alle Endprodukte sind farblose Öle und nach DC. rein. Die Massenspektren (MS.) wurden mit einem *CEC*-Gerät Typ 21-110 B (70 eV, Direkteinlass, 8 KV, Heizwendel 130–250°) gemessen. Angaben in m/e (rel. %) ab m/e 70 (> 5%). Hochoflösung der Substanz **4a** erfolgte mit einem MS 901-Gerät und unter Verwendung des DS 20. Da keine signifikanten Unterschiede zwischen den 70 eV- und den 12 eV-Spektren festzustellen waren, wurden die letzteren nicht angeführt.

1. *N*-Pentyl-chloroacetamid (**6**). – 9 ml Chloroacetyl bromid (**5**, *Fluka*, purum) in 15 ml frisch destilliertem Methylchlorid wurde zu einer eisgekühlten, gut gerührten Lösung von 11,5 ml *n*-Pentylamin (*Schuchardt*, isomerenfrei, \approx 99%) und 9 ml Pyridin (*Fluka*, puriss., destilliert über BaO) in 80 ml Methylchlorid während 1,5 Std. getropft. Danach rührte man noch 6 Std. zuerst unter Eiskühlung, dann bei 20°. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst mit Wasser, dann mit einer 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und schliesslich mit 5proz. Salzsäure geschüttelt, neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels destillierte man bei ca. 0,01 Torr (Sdp. 86–87,5°; 9,14 g farbloses Öl). MS.: 163 (M^+ , 6), 136 (7), 134 (24), 128

(34), 122 (10), 120 (34), 115 (7), 114 (85), 109 (22), 108 (36), 107 (69), 106 (100), 96 (16), 94 (48), 86 (14), 80 (5), 79 (12), 77 (28), 73 (6), 72 (56), 71 (63), 70 (16).

2.1. *N*-Pentyl-cyanacetamid (**7a**). – Eine Lösung von 0,51 g *N*-Pentyl-chloracetamid (**6**) in 5 ml Methanol wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt. Ohne weiteres Erwärmen gab man anschliessend 0,2 g trockenes KCN in Portionen zu und rührte während 2 Std. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Destillationsrückstand chromatographiert. Die Hauptfraktion wurde eingedampft und durch Kugelrohrdestillation (Sdp. 95–105°/0,01 Torr, Luftbad) gereinigt (Ausbeute: 112 mg). Durch Umkristallisation aus Äther/Pentan erhielt man 37 mg farblose Nadeln, Smp. 48,7–49,7°. MS.: 154 (M^+ , 14), 124 (9), 114 (7), 113 (83), 111 (5), 110 (29), 98 (6), 97 (75), 96 (100), 84 (32), 71 (5), 70 (19). IR. (CCl_4): 3420 (CO-NH , frei), 3310 + 3090 (CONH , assoz.), 2265 (CN), 1700 (Amid I, frei), 1667 (Amid I, assoz.), 1565–1525 cm^{-1} (breit, Amid II, frei + assoz.); (CHCl_3): 3430, 2260, 1685, 1520 cm^{-1} .

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (154,216) Ber. C 62,31 H 9,15% Gef. C 62,14 H 8,99%

2.2. *N*-Pentyl-2-cyano-2,2-dideuterio-acetamid (**7b**). – In einem Kugelrohr wurden unter Argon 112 mg *N*-Pentyl-cyanacetamid (**7a**) und 20 mg wasserfreies KCN gelöst in je 5 ml wasserfreiem Dioxan (puriss., destilliert) und D_2O 99,7–99,8% D-Gehalt bei 20° während 10 Min. gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittelgemisch bei ca. 0,01 Torr und maximal 30° abgedampft. Der Prozess wurde unter Zugabe von jeweils je 5 ml frischem Dioxan und D_2O dreimal wiederholt. Nach der letzten Abdampfoperation destillierte man das deuterierte Produkt im Luftbad (Sdp. 105–115°/0,01 Torr) Ausbeute: 43,5 mg. Die Hauptmenge wurde sofort reduktiv acetyliert (vgl. Versuch 3.2). MS.: 156 (M^+ , 3), 155 (5), 126 (6), 125 (7), 115 (32), 114 (100), 113 (8), 112 (17), 111 (21), 101 (8), 100 (26), 99 (56), 98 (96), 97 (67), 87 (8), 86 (16), 85 (23), 72 (7), 71 (21), 70 (52).

3.1. 3-Acetylamino-*N*-pentyl-propionsäureamid (**8a**). – 140 mg *N*-Pentyl-cyanacetamid (**7a**) in 5 ml Essigsäureanhydrid wurden in Gegenwart von 160 mg PtO_2 nach Adams (Heraeus) mit H_2 bis zur Konstanz katalytisch reduziert. Danach wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Hochvakuum abgezogen und der feste Rückstand dünnschichtchromatographisch gereinigt. Ausbeute (nach DC.): 191 mg. Die Hauptmenge wurde für die Folgereaktion (Versuch 4) eingesetzt. MS.: 200 (M^+ , 17), 171 (5), 157 (10), 144 (11), 115 (12), 114 (100), 88 (13), 87 (21), 86 (41), 85 (12), 84 (6), 73 (12), 72 (77), 71 (6), 70 (8). IR. (CHCl_3): 3440 (NH), 1665 (sek. Amid I), 1515 cm^{-1} (Amid II).

3.2. 3-Acetylamino-2,2-dideuterio-*N*-pentyl-propionsäureamid (**8b**). – Anstelle des *N*-Pentyl-cyanacetamids (**7a**) wurden 41 mg des dideuterierten Produkts **7b** einer reduktiven Acetylierung unterworfen, vgl. Versuch 3.1. Ausbeute (nach DC.): 44,8 mg. MS.: 202 (M^+ , 24), 201 (6), 173 (7), 159 (14), 146 (10), 145 (7), 117 (17), 116 (100), 115 (13), 89 (22), 88 (24), 87 (18), 86 (39), 85 (7), 75 (6), 74 (38), 73 (10), 72 (44), 71 (8), 70 (5).

3.3. 3-Trideuterioacetylamino-3,3-dideuterio-*N*-pentyl-propionsäureamid (**8c**). – 72 mg *N*-Pentyl-cyanacetamid (**7a**) in 2 ml d_6 -Essigsäureanhydrid (Fluka, puriss.) wurden in Gegenwart von PtO_2 mit D_2 wie unter 3.1 beschrieben, reduktiv acetyliert und aufgearbeitet. Ausbeute (nach DC.): 70,4 mg. MS.: 205 (M^+ , 14), 204 (25), 203 (23), 175 (6), 174 (6), 161 (5), 159 (6), 158 (11), 157 (9), 150 (6), 149 (13), 148 (13), 120 (16), 119 (56), 118 (100), 117 (96), 116 (12), 115 (8), 114 (11), 102 (5), 101 (7), 100 (5), 92 (6), 91 (16), 90 (24), 89 (29), 88 (34), 87 (22), 86 (62), 85 (9), 84 (6), 77 (7), 76 (33), 75 (58), 74 (36), 73 (39), 72 (16), 71 (16), 70 (8).

4.1. 3,7-Diazadodecan (**9a**). – Zu einer kräftig gerührten Suspension von 230 mg LiAlH_4 in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran (puriss., destilliert über LiAlH_4) wurden unter N_2 bei 20° 240 mg 3-Acetylamino-*N*-pentyl-propionsäureamid (**8a**) in 10 ml Tetrahydrofuran zutropft. Das Gemisch wurde während 25 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen hydrolysierte man mit Äthanol und wenig Wasser, filtrierte und trocknete über Na_2SO_4 . Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, das rohe Diamin direkt weiterverarbeitet (Rohausbeute: 129 mg).

4.2. 2,2,6,6-Tetradeuterio-3,7-diazadodecan (**9b**). – 49 mg 3-Acetylamino-*N*-pentyl-propionsäureamid (**8a**) in 5 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran wurden zu einer Suspension von 61 mg LiAlD_4 in 2,5 ml Tetrahydrofuran unter N_2 getropft; anschliessend wurde 28 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach der Hydrolyse mit gesättigter Seignettesalzlösung wurde das Diamin mit Äther mehrfach extrahiert und die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Das vom Lösungsmittel befreite Rohprodukt (23 mg) wurde direkt weiterverarbeitet.

4.3. *5,5-Dideuterio-3,7-diazadodecan (9c)*. – Durch Umsetzen von 44,8 mg 3-Acetylamino-2,2-dideuterio-N-pentyl-propionsäureamid (**8b**) mit 54 mg LiAlH_4 erhielt man analog Versuch 4.1 41 mg der Verbindung **9c**.

4.4. *1,1,1,4,4-Pentadeuterio-3,7-diazadodecan (9d)*. – 93,5 mg LiAlH_4 und 70,4 mg **8c** in 15 bzw. 10 ml Tetrahydrofuran wurden wie unter 4.1 beschrieben umgesetzt und aufgearbeitet. Rohausbeute: 91 mg.

5.1. *3,7-Diacetyl-3,7-diazadodecan (9a)*. – 129 mg 3,7-Diazadodecan (**9a**) wurden mit je 5 ml Pyridin und Essigsäureanhydrid versetzt und während 14 Std. bei 20° stehengelassen. Man destillierte Pyridin und Essigsäureanhydrid bei 40°/10 Torr ab, nahm den Rückstand in Chloroform auf und schüttelte mit 5proz. Natronlauge und danach mit 5proz. Salzsäurelösung aus. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt durch wiederholtes Chromatographieren gereinigt. (Ausbeute: 37 mg). MS.: 256 (M^+ , vgl. Fig. 1). Hoचाуflösung: 256 ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$), 213 ($\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$), 170 ($\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}$), 157 ($\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$), 156 ($\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$), 143 ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$), 142 ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}$), 128 ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}$), 126 ($\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}$), 114 (ca. 60% $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}$; ca. 40% $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}$), 100 (ca. 65% $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}$; ca. 35% $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}$), 84 ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$), 72 (ca. 95% $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}$). IR. (CCl_4): 1650 (tert. Amid), 1421 (CH), 1381 cm^{-1} (CH_3). NMR. (100MHz, CDCl_3 , Tetramethylsilan interner Standard): 3,5–3,05 (m , 4 $\text{>N-CH}_2\text{-}$), 2,07 (s , 2 >NCOCH_3), 2,0–0,8 ppm (m , 4(C)– $\text{CH}_2\text{-(C)}$), 2(C)– CH_3).

5.2. *3,7-Di-trideuterioacetyl-3,7-diazadodecan (4b)*. – Die Umsetzung von 30 mg 3,7-Diazadodecan (**9a**) mit 1 ml d_6 -Essigsäureanhydrid analog Versuch 5.1 ergab 14,8 mg 3,7-Di-trideuterioacetyl-3,7-diazadodecan (**4b**). MS.: 262 (M^+ , Fig. 2).

5.3. *2,2,6,6-Tetradeterio-3,7-diacetyl-3,7-diazadodecan (4c)*. – Aus 23 mg 2,2,6,6-Tetradeterio-3,7-diazadodecan (**9b**) gewann man analog Versuch 5.1 durch Umsetzen mit je 0,5 ml Pyridin und Essigsäureanhydrid 9,1 mg **4c**. MS.: 260 (M^+ , Fig. 3).

5.4. *5,5-Dideuterio-3,7-diacetyl-3,7-diazadodecan (4d)*. – Aus 41 mg 5,5-Dideuterio-3,7-diazadodecan (**9c**) erhielt man analog Versuch 5.1 7,5 mg **4d**. MS.: 258 (M^+ , Fig. 4).

5.5. *1,1,1,4,4-Pentadeuterio-3,7-diacetyl-3,7-diazadodecan (4e)*. – Aus 91 mg 1,1,1,4,4-Pentadeuterio-3,7-diazadodecan (**9d**) wurden mit dem unter 5.1 erwähnten Verfahren 13,4 mg **4e** hergestellt. MS.: 261 (M^+ , Fig. 5).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse, *Org. Mass Spectrometry* 6, 325 (1972).
- [2] H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 1355 (1970).
- [3] H. Bosshardt & M. Hesse, *Chimia* 25, 414 (1971).
- [4] E. Schöpp, Diplomarbeit Universität Zürich, in Vorbereitung.
- [5] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 54, 653 (1971).
- [6] H. O. Bernhard, Dissertation, Universität Waterloo, Kanada, 1971.
- [7] K. Sailer & M. Hesse, *Helv.* 51, 1817 (1968); M. Hesse, *Chimia* 24, 1 (1969); H. J. Veith & M. Hesse, *Advances Mass Spectrometry* 5, 685 (1971).
- [8] R. E. Wolff, M. Greff & J. A. McCloskey, *Advances Mass Spectrometry* 4, 193 (1968); R. E. Wolff & A. Caspar, *Tetrahedron Letters* 1970, 1807; A. Caspar, G. Teller & R. E. Wolff, *Org. Mass Spectrometry* 3, 1351 (1970); J. L. Holmes & T. St. Jean, *ibid.* 3, 1505 (1970); J. Diekman, J. B. Thomson & C. Djerassi, *J. org. Chemistry* 32, 3905 (1967); G. Remberg & G. Spittler, *Chem. Ber.* 103, 3640 (1970); R. J. Highet & P. F. Highet, *Tetrahedron Letters* 1970, 1803; T. Shiba, I. Kubota & T. Kaneko, *Tetrahedron* 26, 4307 (1970); J. R. Dias & C. Djerassi, *Org. Mass Spectrometry* 6, 385 (1972).
- [9] E. Schlittler & J. Hohl, *Helv.* 35, 29 (1952).
- [10] H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* 29, 1853 (1946); 33, 512 (1950).