

163. Über die Bildung cyclischer Ionen und bicyclischer Übergangszustände beim Zerfall substituierter α, ω -Alkandiamine im Massenspektrometer

23. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen^{1) 2)}

von Emanuel Schöpp und Manfred Hesse

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

Herrn Professor V. Prelog zu seinem 70. Geburtstag gewidmet

(4. V. 76)

Formation of cyclic ions and bicyclic transition states in the mass spectral decomposition of substituted α, ω -alkanediamines. – *Summary.* N-Phenethyl-N(4-acetamidobutyl)-*p*-toluene-sulfonamide (**4**) and its homologues were synthesized and the mass spectral behaviour investigated. After loss of a benzyl radical from the molecular ion two different fragmentation reactions are observed. The lower homologous members – namely compounds **1**, **2** and **3** – lose ketene by formation of cyclic ions (*Scheme 1*). The higher homologues of this series of compounds (**4**, **5**, **6**) show a pronounced (to 18% Σ_{50}) loss of *p*-toluene sulfonic acid. This decomposition reaction proceeds presumably through a bicyclic transition state (*Scheme 3*).

In Fortführung unserer Arbeiten über das massenspektrometrische Verhalten difunktioneller Alkane [1] [2] haben wir α, ω -Alkandiamine untersucht, die an einem N-Atom einen Acetyl- und am anderen sowohl einen Tosyl- als auch einen Phenäthyl-Rest tragen. Gegenstand dieser Arbeit ist die Beschreibung des sehr charakteristischen Fragmentierungsverhaltens dieser Substanzen im Massenspektrometer, welches durch neuartige Nachbargruppenwechselwirkungen geprägt ist.

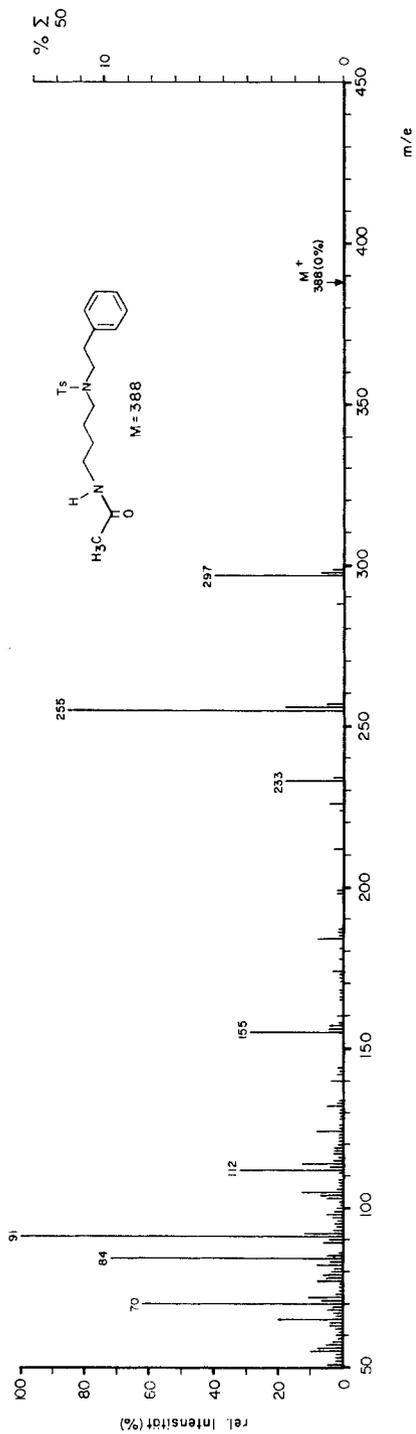
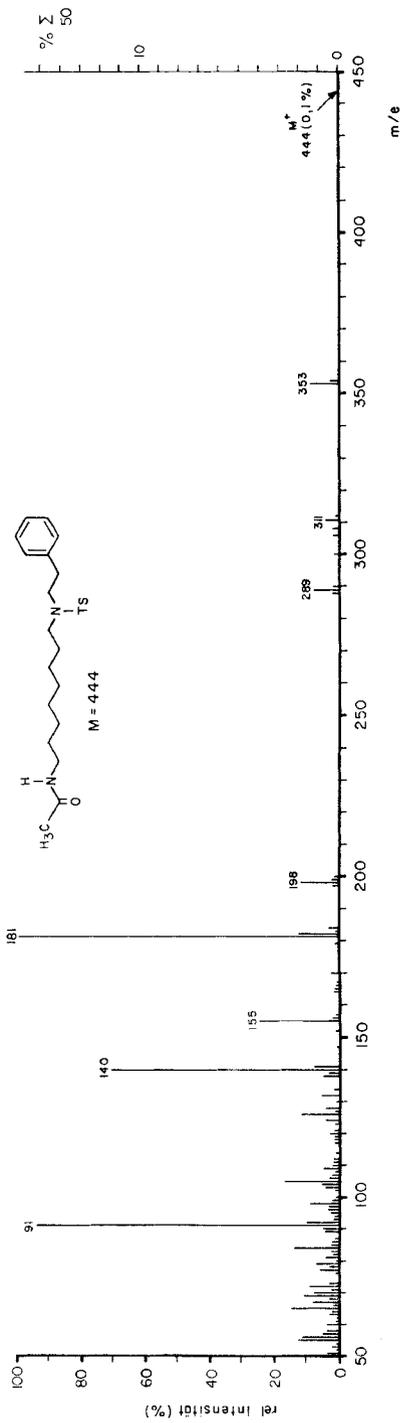
Das Massenspektrum von N-Phenäthyl-N(4-acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid (**2**, $M = 388$, Fig. 1) wird beschrieben durch Signale, die von N-Substituenten verursacht werden: m/e 155, 139, 91, 65 (Tosyl) bzw. 105, 91, 77, 65 (Phenäthyl) zusammen 26% Σ_{50} ³⁾ repräsentierend sowie den Ionen m/e 255, 233, 112, 84 und 70, welche 38,5% Σ_{50} ³⁾ ausmachen und durch Nachbargruppenwechselwirkungsreaktionen entstanden sind; ferner sei hier noch das Produkt einer α -Spaltung m/e 297 mit 6,5% Σ_{50} ³⁾ genannt.

Auf eine Diskussion derjenigen Ionen, die durch Fragmentierung der N-Substituenten (Tosyl- und Phenäthyl-Rest) entstehen, wird hier verzichtet (vgl. [3] [4]). In Übereinstimmung mit früheren Befunden [2] entspricht das Signal bei m/e 233 dem Verlust von Tosyl aus dem Molekular-Ion; erwartungsgemäss wird eine Abspaltung der anderen N-Substituenten (Acetyl und Phenäthyl) nicht beobachtet, wofür die Lokalisierung der Ladung am tertiären N-Atom bzw. die gegenüber dem Tosylradikal geringere Bildungstendenz eines Phenäthylradikals verantwortlich gemacht werden; m/e 112 ist ein Folge-Ion (m^*) von m/e 233 (vgl. [2]).

1) 22. Mitt., s. [1].

2) Auszugsweise vorgetragen an der Diskussionstagung der Arbeitsgemeinschaft Massenspektrometrie, 21.–23. 4. 1976 in Willingen/Sauerland/Deutschland.

3) In diesen Zahlen wurden zugehörige Isotopenpike mitberücksichtigt.

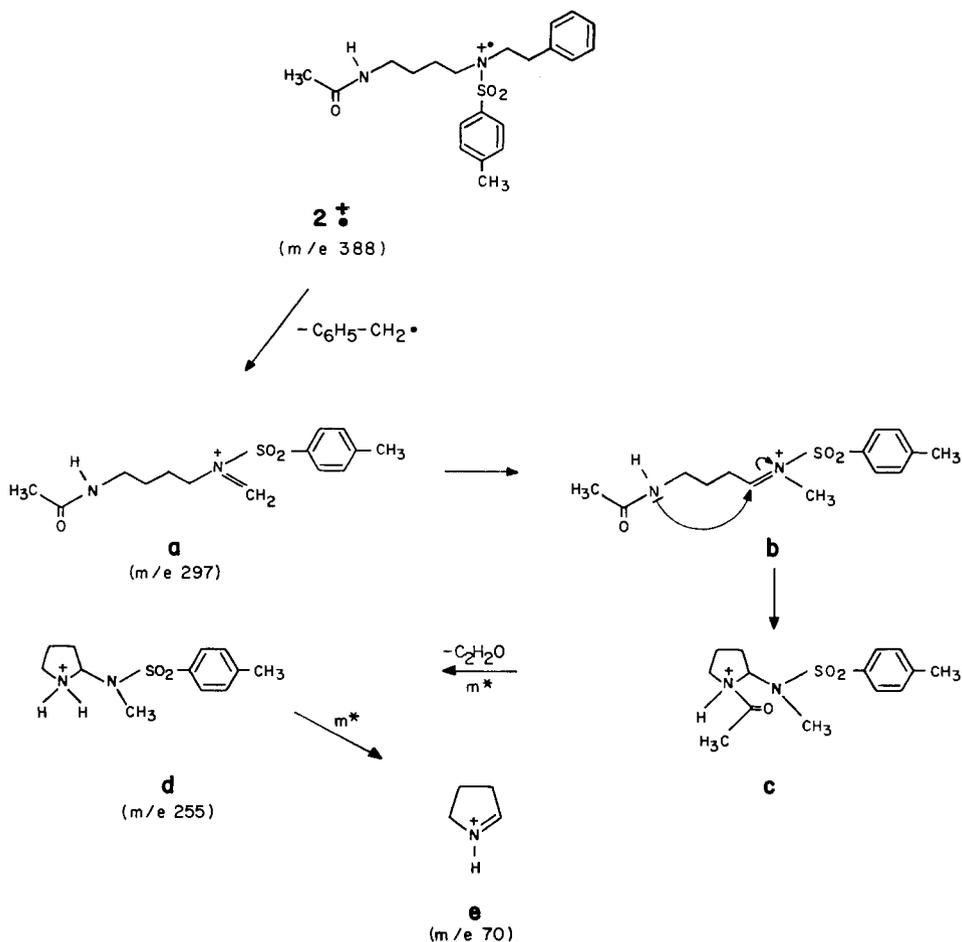
Fig. 1. Massenspektrum von *N*-Phenäthyl-*N*-(4-acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid (**2**)⁴⁾Fig. 2. Massenspektrum von *N*-Phenäthyl-*N*-(δ -acetamidooctyl)-*p*-toluolsulfonamid (**4**)⁴⁾

4) Die in Fig. 1 und 2 dargestellten Spektren sind automatisch gemittelte Spektren aus 2 bzw. 4 Einzelspektren.

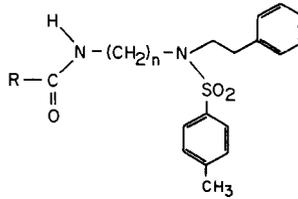
Von besonderem Interesse im Massenspektrum von **2** sind die Ionen m/e 297, 255 und m/e 70.

1. Ketaneliminierung aus dem $[M - C_6H_5-CH_2]^+$ -Ion. – Wie aus der Messung eines metastabilen Übergangs-Ions nach der Defokussierungstechnik hervorgeht, wird das Ion 255 aus m/e 297, dem Produkt der α -Spaltung aus dem Molekular-Ion, gebildet. Bei diesem Prozess wird C_2H_2O (Keten) eliminiert, was durch hochauflösende Massenspektrometrie bestätigt wird. Dieser Befund ist insofern von Bedeutung, als im Ion m/e 297 die Ladung nach der α -Spaltung an dem den Tosylrest tragenden N-Atom lokalisiert ist. Bei der Ketenabspaltung aus der Acetylgruppe muss hingegen die Ladung von diesem quartären auf das sekundäre N-Atom übertragen werden; denn Fragmentkationen, also Ionen, die bereits ein Radikal abgespalten haben, können nur dann Keten eliminieren, wenn sich die Ladung und die Acetylgruppe am gleichen N-Atom befinden (vgl. [5]).

Schema 1. Massenspektrometrische Fragmentierung von *N*-Phenäthyl-*N*-(4-acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid (**2**)



Aufgrund der weiteren, nachfolgend angeführten Argumente wird für die Keteneleminierung der in *Schema 1* angegebene Fragmentierungsmechanismus vorgeschlagen.



- | | |
|--|---|
| 1: R = CH ₃ , n = 3 | 4: R = CH ₃ , n = 8 |
| 2: R = CH ₃ , n = 4 | 5: R = CH ₃ , n = 10 |
| 2a: R = CD ₃ , n = 4 | 6: R = CH ₃ , n = 16 |
| 3: R = CH ₃ , n = 6 | 7: R = C ₆ H ₅ , n = 6 |

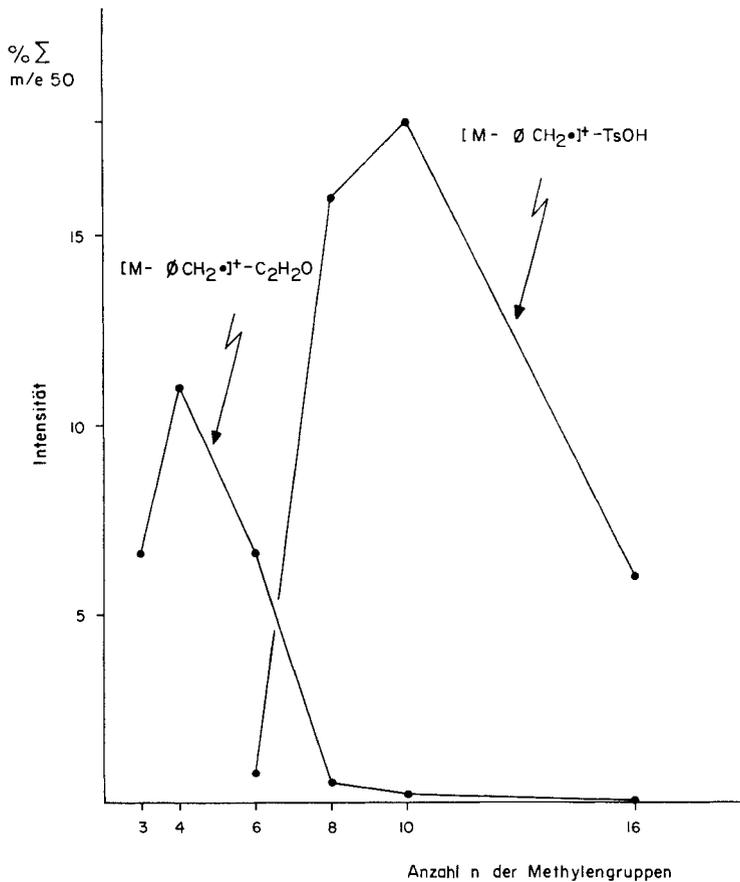
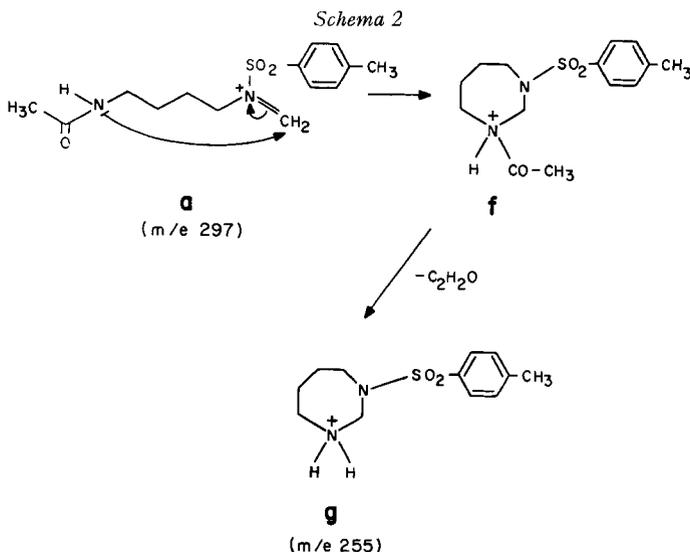


Fig. 3. Graphische Darstellung des Einflusses der Länge der Polymethylenkette auf die Hauptfragmentierungen von $H_3CCON(H)(CH_2)_nN(Ts)(CH_2)_2C_6H_5^5)$

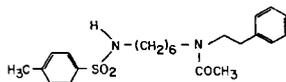
⁵⁾ Die Reproduzierbarkeit der Messwerte liegt bei ca. $\pm 0,2\%$ Σ_{50} .

Zur Abklärung der Ketenabspaltung wurden verschiedene Homologe von **2** synthetisiert (s. später) und massenspektrometrisch untersucht⁶⁾. Die Verbindungen mit drei (**1**) und sechs (**3**) Methylengruppen zwischen den beiden N-Atomen zeigen ebenso wie **2** den Verlust von C₂H₂O aus dem [M – C₆H₅–CH₂•]⁺-Ion. (Das Homologe mit fünf Methylengruppen wurde nicht untersucht). Hingegen lässt sich in den Spektren der höheren Homologen **4**, **5** und **6** mit acht, zehn bzw. sechzehn Methylengruppen diese Reaktion nur noch zu einem vernachlässigbar kleinen Anteil registrieren. Der jeweilige Anteil am Total-Ionenstrom ab *m/e* 50 (% Σ₅₀) ist in Fig. 3 graphisch dargestellt. Daraus lässt sich erkennen, dass das Intensitätsmaximum dieser Reaktion bei Verbindungen mit vier (eventuell auch mit fünf) Methylengruppen liegt. Wird beim massenspektrometrischen Zerfall difunktioneller aliphatischer Verbindungen einer homologen Reihe ein Intensitätsmaximum einer bestimmten Ionensorte festgestellt, so deutet dieser Befund auf eine cyclische Struktur dieser Ionensorte hin. Ein solches Verhalten wurde bei mehreren Verbindungstypen festgestellt, (vgl. [1] [2] [6]). In diesen Fällen wurde das Intensitätsmaximum bei fünf- oder sechsgliedrigen cyclischen Ionen gefunden.

Auch im Falle der homologen Verbindungen **1** bis **6** ist demzufolge eine cyclische Struktur für das Keteneliminierungsson anzunehmen. Würde man jedoch **a** (*m/e* 297) aus **2** (vgl. *Schema 1*) als direkte Vorstufe für ein cyclisches Ion annehmen, welches unter Ketenabspaltung in *m/e* 255 übergeht, so müsste dieses Ion die Struktur **f** besitzen (*Schema 2*). Das Ion **f** enthält einen siebengliedrigen Ring, das Homologe **3**



⁶⁾ Die zu **3** isomere Verbindung **8** ist von letzterer eindeutig unterscheidbar (dünn-schicht-



chromatographisch, IR.-Spektrum). Die Massenspektren beider Verbindungen weisen signifikante Intensitätsunterschiede auf (vgl. exper. Teil).

müsste demzufolge ein neungliedriges, zu **f** analoges Ion bilden. Die Intensität des zuletzt genannten Ions im Spektrum von **3** (6,6% Σ_{50}) ist jedoch so gross, dass in Analogie zu Literaturbeispielen (vgl. [6]) die bevorzugte Bildung eines neungliedrigen Ringes äusserst unwahrscheinlich ist.

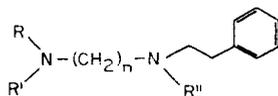
Ferner spricht auch die Bildung des Folge-Ions m/e 70 aus m/e 255 gegen eine Struktur des Ions m/e 255, die einen Ring mit zwei N-Atomen enthalten würde: Aus m/e 255 wird N-Methyl-*p*-toluolsulfonamid abgespalten, was durch einen metastabilen Pik bei m/e 19,2 angezeigt wird⁷⁾. Zur Überprüfung dieser Zuordnung wurde durch Deuterioacetylierung von **2** mit $(\text{CD}_3\text{CO})_2\text{O}$ gefolgt von Hydrolyse (2 N wässrige Salzsäure) ein ca. 1:1-Gemisch von **2** und **2a** [N-Phenäthyl-N(4-trideuterioacetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid] hergestellt. Das Massenspektrum dieses Gemisches zeigt nun zwei Übergangssignale bei m/e 19,2 (entsprechend m/e 255 \rightarrow 70 aus **2** und m/e 256 \rightarrow 70 aus **2a**) und bei m/e 19,7 (m/e 256 \rightarrow 71 aus **2a**) mit einem Intensitätsverhältnis von ca. 3:1.

Aus diesen Befunden folgt, dass im Ion 255 das N-Atom der Sulfonamidgruppe exocyclisch, wie in **d**, angeordnet sein muss (Schema 1). Dies hat jedoch zur Folge, dass im Ion **a** (m/e 297) vorgängig der Ringbildung zu **c** eine Doppelbindungsisomerisierung entsprechend **b** anzunehmen ist (vgl. Schema 1).

Mit der Struktur **d** für m/e 255 in Übereinstimmung steht das erwähnte Intensitätsmaximum dieser Keteneeliminierungsreaktion (Fig. 3), was mehr für das fünf- als für ein siebengliedriges cyclisches Ion spricht.

Bezüglich einer Anwendung dieser Keteneeliminierungsreaktion bei der Strukturzuordnung entsprechender Alkanpolyamin-Derivate vgl. [7].

2. *p*-Toluolsulfonsäure-Abspaltung aus dem $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2]^+$ -Ion. – Die Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure aus dem primären Fragment-Ion, welches durch Verlust des Benzylradikals aus dem Molekular-Ion entstanden ist, ist der zweite aussergewöhnliche Prozess, der beim Zerfall der oben erwähnten difunktionalen Verbindungen auftritt und näher untersucht wurde. Diese Reaktion wird bei den Derivaten mit drei und vier Methylengruppen nicht beobachtet (vgl. Fig. 3). Bei der Verbindung **3** mit sechs Methylengruppen macht sie nur (0,8% Σ_{50} aus⁸⁾. Hingegen erreicht sie bei den Verbindungen **4** und **5** Werte von 16 bzw. 18% Σ_{50} . Im Massenspektrum der Verbindung **6** mit sechzehn Methylengruppen beträgt die In-



- 4a:** R = H, R' = COCD₃, R'' = SO₂-C₆H₄-CH₃(*p*), n = 8
4b: R = D, R' = COCH₃, R'' = SO₂-C₆H₅, n = 8
9: R = H, R' = COCH₃, R'' = SO₂-C₆H₅, n = 8
10: R = H, R' = COCH₃, R'' = CO-C₆H₅, n = 8
11: R = H, R' = R'' = CO-C₆H₅, n = 8
12: R = H, R' = R'' = SO₂-C₆H₄-CH₃(*p*), n = 16

⁷⁾ Im Falle der Verbindung **3** wird ein metastabiler Pik bei m/e 34,0 (m/e 283 \rightarrow m/e 98) registriert.

⁸⁾ Dieser Anteil wird auch dann nicht wesentlich verändert, wenn anstelle der Acetyl- eine Benzoylgruppe eingeführt wird (Verbindung **7**).

tensität dieses Signals noch 6% Σ_{50} . Ganz offensichtlich handelt es sich bei der Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure um eine Reaktion, die erst bei einer grösseren Anzahl von CH₂-Gruppen zwischen den beiden Stickstoffatomen möglich ist, die jedoch bei sehr langkettigen Homologen an Bedeutung zu verlieren scheint. Zur Abklärung des dieser Reaktion zugrunde liegenden Zerfallsmechanismus wurde Verbindung **4** [N-Phenäthyl-N(8-acetamidooctyl)-*p*-toluolsulfonamid] mit acht Methylengruppen zwischen den beiden N-Atomen untersucht (vgl. Fig. 2).

a) Wie aus den Hochauflösungsdaten hervorgeht, wird beim Übergang $[M - C_6H_5CH_2]^+(i) \rightarrow k$ (*m/e* 181) tatsächlich (*p*)H₃C-C₆H₄-SO₃H abgespalten (vgl. *Schema 3*).

b) Zusätzlich zum Tosyl-Rest, der am tertiären N-Atom haftet, müssen ein Sauerstoff- und ein Wasserstoffatom mit entfernt werden. Beim O-Atom handelt es sich zweifelsfrei um dasjenige des Acetyl-Restes, da kein weiterer Sauerstoff in der Molekel vorhanden ist. Das H-Atom ist dasjenige am N-Atom, welches die Acetylgruppe trägt, wie durch Messung der monodeuterierten Substanz **4b** gezeigt werden konnte.

Die Trideuterioacetylverbindung **4a** spaltet nur (undeuterierte) *p*-Toluolsulfonsäure ab. Dieser Befund wird indirekt auch dadurch bestätigt, dass **k** (*m/e* 181) unter Verlust von Acetonitril in **1** (*m/e* 140), vgl. *Schema 3*, übergeht. (Acetonitril enthält kein O und trägt am N-Atom kein H).

c) Der Übergang **h** \rightarrow **k** (vgl. *Schema 3*) wird durch ein metastabiles Signal angezeigt, d. h. *m/e* 353 ist die direkte Vorstufe von *m/e* 181.

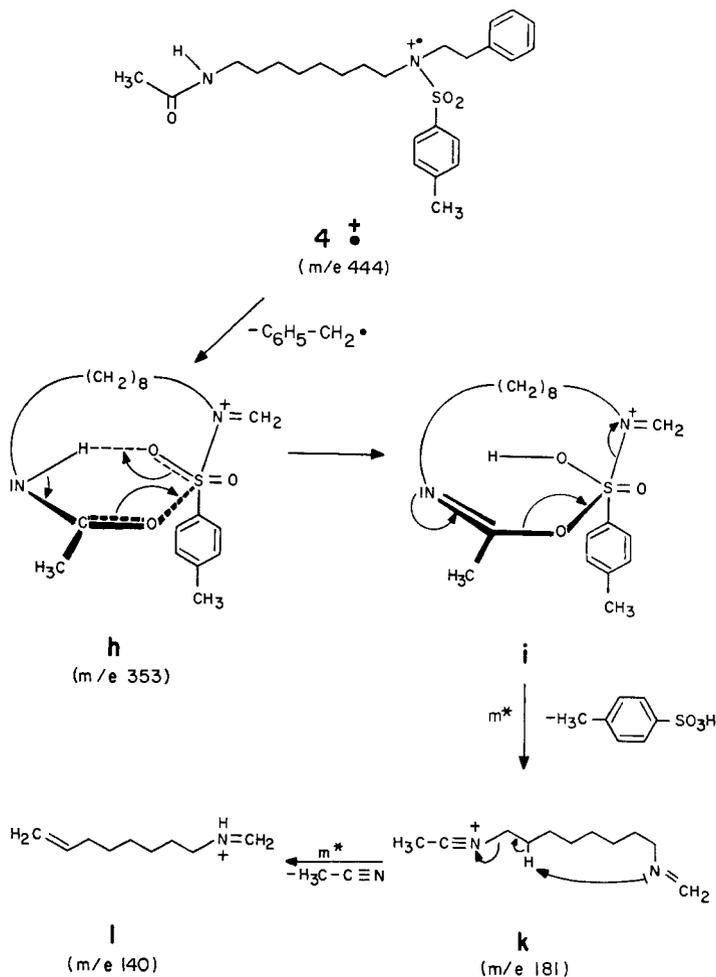
d) Der Einfluss, den die beiden Säurereste der Amidgruppen auf die Reaktion ausüben, wird durch Variation dieser Substituenten veranschaulicht. Durch Ersatz des Tosyl- in **4** durch den Benzolsulfonyl-Rest (**9**) oder den Benzoyl-Rest (**10**) wird dieser Zerfallsprozess nicht beeinflusst, ausser dass anstelle von *p*-Toluolsulfonsäure (aus **4**) Benzolsulfonsäure (aus **9**) bzw. Benzoesäure (aus **10**) abgespalten werden.

Auch der Ersatz der Acetylgruppe in **10** durch einen Benzoyl-Rest (z.B. **11**) verhindert diese Fragmentierungsreaktion nicht. Sind jedoch beide N-Atome mit je einem *p*-Toluolsulfonylrest besetzt, wie z.B. beim Hexadecyl-Derivat **12**, so ist im Massenspektrum die Intensität des Signals, das dem Verlust von *p*-Toluolsulfonsäure aus dem $[M - C_6H_3-CH_2]^+$ -Ion entspricht, sehr klein (*m/e* 405 = 0,3% Σ_{50} ; Hochauflösungsdaten liegen nicht vor).

Aus den hier angeführten experimentellen Daten ist zu schliessen, dass zwischen der sekundären Amidgruppe einerseits und dem am tertiären Amid-N-Atom gebundenen Säurerest andererseits ein Übergangszustand ausgebildet wird. An diesem Übergangszustand beteiligt sind das O-Atom der Acetylgruppe, das H-Atom der Amidgruppe sowie das S-Atom der Sulfonamidgruppe. Durch diesen Übergangszustand muss einerseits die Übertragung der beiden Atome (O und H) auf den Tosyl-Rest und andererseits die Ladungsverschiebung von dem einen zum anderen N-Atom unter Verlust von *p*-Toluolsulfonsäure erklärt werden. Aufgrund dieser Forderungen erscheint die Annahme eines sechsgliedrigen Übergangszustandes zwischen den beiden funktionellen Gruppen naheliegend.

Das Vorliegen eines solchen Übergangszustandes wird auch dadurch nahegelegt, dass – wie bereits erwähnt – die Homologen mit drei und vier Methylene-Resten die

Schema 3. Massenspektrometrische Fragmentierung von *N*-Phenäthyl-*N*-(8-acetamidoctyl)-*p*-toluol-sulfonamid (4)



Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure nicht zeigen. Ein Übergangszustand in derartigen Systemen wird durch die Anzahl der den Sechsring überbrückenden Kettenglieder beeinflusst. Ähnlich wie die Stabilität der Ansa-Verbindungen mit kleiner werdender Zahl von Kettengliedern abnimmt [8], scheint auch die Realisierung des bicyclischen Übergangszustandes vom Typ **h** (Schema 3) durch die Zahl der Kettenglieder begrenzt zu sein.

Im Gegensatz zu der oben erwähnten Keteneeliminierung, bei der ein cyclisches Fragment-Ion gebildet wird, ist bei dieser Reaktion, der Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure, nur ein cyclischer Übergangszustand zu durchlaufen. Cyclische Übergangszustände bei massenspektrometrischen Zerfallsprozessen scheinen von der

Ringgrösse weniger abhängig zu sein, als die Bildung cyclischer Ionen, wie durch Untersuchungen an verschiedenen Klassen von Verbindungen gezeigt wurde⁹⁾. Als Erweiterung zu den bisher bekannten Literaturbeispielen wird im vorliegenden Fall ein bicyclischer Übergangszustand bei der massenspektrometrischen Fragmentierung gefordert, der eine Neuheit darstellt.

3. Synthesen. – Die Verbindungen **1** bis **5** wurden wie folgt synthetisiert: Ausgehend von den käuflichen Alkandiaminodihydrochloriden erhielt man durch Acetylierung (Acetanhydrid in H₂O) gefolgt von Tosylierung (Tosylchlorid in H₂O) die korrespondierenden N-Acetyl-N'-tosylalkandiamine. Letztere geben bei der Behandlung mit NaH in Dimethylformamid und β -Phenäthylbromid die gewünschten Produkte. – Hexadecandicarbonsäurediamid wurde durch LiAlH₄-Reduktion zu 1,16-Hexadecandiamin reduziert und dieses ähnlich dem oben angegebenen Verfahren in **6** übergeführt. Als Nebenprodukt fiel **12** an. – Ausgehend von **3** erhielt man nach Umsetzung mit Benzoylchlorid die entsprechende N-Benzoyl-N-acetyl-Verbindung, aus der mit 2N wässriger Salzsäure **7** entstand. – Die Darstellung von **10** gelang durch elektrolytische Spaltung des Sulfonamid-Restes in **9** (Tetramethylammoniumchlorid/CH₃OH/24 V/0° C) [11] [12] und nachfolgende Benzoylierung. – Die Dibenzoylverbindung **11** konnte durch Kombination oben beschriebener Verfahren gewonnen werden.

Unser Dank gilt Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und den Herren *N. Bild* und *Dipl.-chem. H. Süess* (Universität Zürich) für massenspektrometrische Messungen und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Extrakte wurden vor dem Abdampfen der Lösungsmittel mit Na₂SO₄ getrocknet. Sämtliche synthetisierten Endprodukte sind Öle ausser **2**, dessen Smp. mit dem Gerät *Mettler* FP-2 gemessen wurde. Präp. Chromatographic und Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (*Merck* PF₂₅₄ bzw. HF₂₅₄) und *Alox* (*Merck* PF₂₅₄ bzw. HF₂₅₄); Laufmittel CHCl₃ mit 3 bis 30% CH₃OH. Aufnahme der Massenspektren (MS.) bei 70 eV, Hochauflösungen (HA.) nach der «peak-matching»-Methode. Messung metastabiler Ionen nach der Defokussierungstechnik mit *Varian*-Massenspektrometer MAT 711 (1) oder *CEC* 21-110B (2)¹⁰⁾. Angaben in *m/e* (rel. %) ab *m/e* 80 ($\geq 5\%$, ausser *M*⁺). Infrarotspektren (IR.) in CHCl₃, Angaben in cm⁻¹. Abkürzungen: DMF = Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran.

1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung von N-(ω -Acetamidoalkyl)-*p*-toluolsulfonamiden ($\omega = 3, 4, 6, 8, 10$) [13]. – Ausgangsmaterialien waren die käuflichen

⁹⁾ Z. B. bei α, ω -Di(trimethylsilyloxy)-alkanen wurden massenspektrometrisch bis zu 49-gliedrige Übergangszustände nachgewiesen [9]. Über massenspektrometrische Keto-Trimethylsilyloxy-Wechselwirkungsreaktionen, bei denen sehr grosse cyclische Übergangszustände durchlaufen werden, wurde auch an anderen Stellen berichtet [6a] [10].

¹⁰⁾ Die mit dem Massenspektrometer (2) erhaltenen Spektren der Verbindungen **1, 2, 3, 4, 5** und **6** weisen im Unterschied zu denjenigen, die mit (1) gemessen wurden, zusätzliche intensive Signale entsprechend dem Verlust von C₇H₆SO₂ aus [*M* – C₆H₅CH₂·]⁺ auf. Untersuchungen zur Abklärung dieser Reaktion sind zur Zeit in unserem Laboratorium im Gange. Ferner wurden Arbeiten zur Strukturaufklärung weiterer Ionen aus den Verbindungen **1** bis **6** in Angriff genommen.

Alkandiamine (*Fluka*), die als Dihydrochloride (Umkristallisation aus Methanol/Diisopropyläther) eingesetzt wurden. Bei 55 bis 60° wurde zu einer Lösung von 10 mmol des Dihydrochlorids in 50 ml H₂O 3 g (22 mmol) CH₃CO₂Na · 3H₂O und tropfenweise unter Rühren innerhalb von 15 Min. 1,1 g (11 mmol) Acetanhydrid zugegeben. Es wurde anschliessend mit 6 g (40 mmol) Na₂CO₃ · H₂O alkalisch gestellt, die Lösung portionenweise während 15 Min. mit 1,9 g (10 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt und 3,5 Std. unter Rühren bei 55 bis 60° gehalten. Aus der erkalteten Lösung wurde der Niederschlag abfiltriert und dieser mit C₂H₅OH ausgezogen. Die äthanolische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel gereinigt und durch IR.-Spektroskopie charakterisiert: 3450 (Carboxamid, N–H), 3390 (Sulfonamid, N–H), 1670 (Amid I), 1520 (Amid II), 1330 und 1160 (Sulfonamid). Die Ausbeuten lagen zwischen 30 und 40%.

2. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung von N-Phenäthyl-N-(ω -acetamidoalkyl)-*p*-toluol-sulfonamiden ($\omega = 3, 4, 6, 8, 10, 16$) [13]. – Unter Feuchtigkeitsabschluss wurde zu einer Suspension von 110 mg (ca. 2,1 mmol) NaH (*Fluka, pract.*, 55 bis 60% in Öl) in 25 ml DMF eine Lösung von 2 mmol N-(ω -Acetamidoalkyl)-*p*-toluolsulfonamid (Abschnitt 1) in 10 ml DMF gegeben. Durch 1stdg. Rühren bei 20° wurde die Lösung klar, 460 mg (2,5 mmol) 2-Phenäthylbromid in 5 ml DMF wurden zugegeben und die Lösung 3 Std. auf nicht mehr als 100° erhitzt. DMF wurde anschliessend abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Aus dem Eindampfrückstand der organischen Phase erhielt man nach präp. Schichtchromatographie an Kieselgel und nachfolgender Destillation bei 180 bis 250°/0,01 Torr das gewünschte Produkt als farbloses Öl (Ausnahme $\omega = 4$) in Ausbeuten zwischen 20 und 60%. Die IR.-Spektren sind im Vergleich zu jenen der Edukte in der Lage der Hauptsignale unverändert (vgl. Abschnitt 1).

2.1. *N-Phenäthyl-N-(3-acetamidopropyl)-p-toluolsulfonamid (1)*. – NMR. (CDCl₃, Varian-Gerät T-60 und Tetramethylsilan als internem Standard): $\delta = 7,7$ ppm [*d*, *J* = 9, 2 arom. H *o*-ständig zu SO₂N], ca. 7,2 [*d* und *s*, *J* = 9, 7 arom. H], 6,4 (br. *s*, 1 H, –NH–CO–), 3,5–2,5 [br. *m*, 8 H, 3CH₂ neben Amid + 1 benzyl. CH₂], 2,35 (*s*, 3 H, arom. CH₃), 1,9 (*s*, 3 H, CH₃CON–), ca. 1,6 (*m*, 2 H, C–CH₂–C). – MS. (1): 374 (*M*⁺; 0,1), 283 (23), 242 (6), 241 (42), 219 (22), 198 (28), 184 (5), 160 (23), 155 (26), 124 (6), 105 (16), 104 (7), 100 (34), 92 (12), 91 (100), 90 (5), 89 (8), 79 (7), 78 (6), 77 (11), 72 (9), 70 (40), 68 (9), 65 (29), 63 (6), 58 (6), 56 (16).

2.2. *N-Phenäthyl-N-(4-acetamidobutyl)-p-toluolsulfonamid (2)*. – Smp. 77–79° (nach Destillation). – MS. (1): vgl. Fig. 1; HA.: 297 (C₁₄H₂₁N₂O₃S), 255 (C₁₂H₁₉N₂O₂S), 233 (C₁₄H₂₁N₂O), 84 (C₅H₁₀N).

2.3. *N-Phenäthyl-N-(6-acetamidohexyl)-p-toluolsulfonamid (3)*. – MS. (1): 416 (*M*⁺; 0,5), 326 (10), 325 (48, C₁₆H₂₅N₂O₃S), 284 (9), 283 (51, C₁₄H₂₃N₂O₂S), 261 (9, C₁₆H₂₅N₂O), 198 (17, C₉H₁₂NO₂S), 155 (29, C₇H₇O₂S), 153 (6), 140 (14, C₈H₁₄NO), 132 (7), 124 (8), 113 (6), 112 (70, C₇H₁₄N), 110 (9), 105 (15, C₈H₈), 104 (7), 98 (25, C₆H₁₂N), 92 (12), 91 (100), 84 (6), 83 (5).

2.4. *N-Phenäthyl-N-(8-acetamidooctyl)-p-toluolsulfonamid (4)*. – MS. (1): vgl. Fig. 2, HA.: 353 (C₁₈H₂₉N₂O₃S), 311 (C₁₆H₂₇N₂O₂S), 289 (C₁₈H₂₉N₂O), 198 (C₉H₁₂NO₂S), 181 (C₁₁H₂₁N₂), 140 (C₉H₁₈N), 126 (C₈H₁₆N).

2.5. *N-Phenäthyl-N-(10-acetamidodecyl)-p-toluolsulfonamid (5)*. – MS. (1): 472 (*M*⁺; 0,1), 381 (6, C₂₀H₃₃N₂O₃S), 339 (2), 317 (13, C₂₀H₃₃N₂O), 210 (15), 209 (100, C₁₉H₂₅N₂), 198 (9), 169 (7), 168 (56, C₁₁H₂₂N), 155 (21), 105 (17), 98 (8), 95 (5), 92 (8), 91 (75), 84 (11), 81 (5).

2.6. *N-Phenäthyl-N-(16-acetamidohexadecyl)-p-toluolsulfonamid (6)*. 2.6.1. *Hexadecandicarbonsäurediamid*. 5 g (17,5 mmol) Hexadecandicarbonsäure wurden in 20 ml (270 mmol) SOCl₂ gelöst und nach Zugabe von 3 Tropfen DMF 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde auf das halbe Volumen eingengt und die Lösung unter Eiskühlung langsam zu 75 ml konz. wässrigem Ammoniak gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus CH₃OH umkristallisiert (Smp. 179–183°). Ausbeute 3,6 g. IR. (KBr): 3390 und 3190 (Amid N–H), 1650 (Amid C=O).

2.6.2. *1,16-Hexadecandiamin-dihydrochlorid*. 2,5 g (8,8 mmol) Hexadecandicarbonsäurediamid (vgl. 2.6.1) wurden in 150 ml THF nach Zugabe eines Überschusses (2 g) LiAlH₄ unter starkem

Rühren 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde nach Abkühlen mit 500 ml Diäthyläther verdünnt und der Überschuss an LiAlH_4 abfiltriert. Den Rückstand der zur Trockne eingedampften Ätherlösung versetzte man anschliessend vorsichtig mit Wasser, dann folgte Ansäuern mit 2N Salzsäure. Nach Eindampfen der wässrigen Lösung wurde der Rückstand aus Methanol/Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute 2,12 g. – IR. (KBr): 1610 ($\text{H}_3\text{N}^{\oplus}$). – MS. (2): 257 (11), 256 (52), [$M - 2\text{HCl}$] $^+$, 255 (18), 241 (21), 240 (100), 228 (15), 227 (85), 226 (31), 213 (15), 212 (73), 199 (11), 198 (52), 185 (11), 184 (54), 171 (10), 170 (35), 157 (8), 156 (42), 143 (8), 142 (36), 129 (7), 128 (30), 115 (9), 114 (28), 112 (9), 111 (6), 101 (10), 100 (46), 98 (13), 97 (18), 96 (14), 95 (10), 87 (20), 86 (69), 85 (6), 84 (18), 83 (29), 82 (14), 81 (14).

2.6.3. *N*-(16-Acetamidohexadecyl)-*p*-toluolsulfonamid. – In der ersten Synthesestufe wurde 1,16-Hexadecandiamin (vgl. 2.6.2) monoacetyliert [14]: Zu einer Lösung von 760 mg (3 mmol) des Diamins in 100 ml Eisessig wurden während 2 Std. bei 55 bis 60° 294 mg (2,9 mmol) Acetanhydrid getropft und weitere 2 Std. bei dieser Temp. stehen gelassen. Die Lösung wurde bei 40°/0,01 Torr eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit gesättigter K_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt. Anschliessend wurde mit CH_2Cl_2 , dem 10% CH_3OH zugesetzt war, ausgeschüttelt und die organische Phase eingedampft. Der Rückstand (810 mg) wurde zur Tosylierung in 200 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gelöst, das 50 ml Wasser und 640 mg Na_2CO_3 enthielt. Es folgte bei 60° die portionenweise Zugabe von 1,14 g (6 mmol) Tosylchlorid während 20 Min. Anschliessend wurde 2 Std. bei dieser Temp. weitergerührt. Nach Zugabe von 100 ml Wasser zu der erkalteten Lösung wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert. Durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel erhielt man neben 96 mg des *N,N'*-Diacetamids und 471 mg des *N,N'*-Di-*p*-toluolsulfonamids 341 mg des gewünschten Produktes (Ausbeute 26% bzgl. des Diamins).

2.6.4. *N*-Phenäthyl-*N*-(16-acetamidohexadecyl)-*p*-toluolsulfonamid (6). – Aus 136 mg *N*-(16-Acetamidohexadecyl)-*p*-toluolsulfonamid (vgl. 2.6.3) wurden entsprechend Abschnitt 2 40 mg 6 erhalten. – MS. (1): 513 (M^+ ; 1), 465 (2), 423 (2), 402 (6), 401 (19), 311 (4), 293 (95), 282 (6), 256 (15), 253 (14), 252 (66), 242 (9), 239 (6), 238 (11), 224 (5), 219 (6), 198 (23), 196 (6), 184 (30), 156 (6), 155 (67), 154 (5), 132 (6), 126 (6), 112 (13), 106 (5), 105 (38), 104 (15), 100 (6), 99 (5), 98 (17), 97 (12), 96 (7), 95 (10), 92 (13), 91 (100), 87 (6), 86 (7), 85 (9), 84 (26), 83 (17), 82 (9), 81 (12).

3. Deuterierte Verbindungen. – 3.1. *N*-Phenäthyl-*N*-(4-trideuterioacetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid (2a). 8 mg 2 wurden in 1 ml Hexadeuterioacetanhydrid (*Fluka, purum*, Deuterierungsgrad mind. 99%) gelöst und 5 Std. auf 100° erhitzt. Anschliessend wurde das Acetanhydrid grösstenteils abgedampft, der Rückstand mit 2 ml 2N Salzsäure versetzt und 10 Min. auf 70° erwärmt. Es folgte erneutes Eindampfen, präp. Schichtchromatographie an Kieselgel und Destillation bei 0,01 Torr und ca. 200°. Es wurden 4 mg eines Gemisches aus 2 und 2a erhalten. – MS. (2): 391 (M^+ ; 0), 302 (5), 301 (14), 300 (65), 299 (9), 298 (15), 297 (65), 258 (6), 257 (19), 256 (82), 255 (83), 236 (20), 233 (20), 155 (16), 132 (5), 117 (11), 115 (12), 114 (11), 112 (11), 105 (17), 104 (5), 92 (13), 91 (100), 90 (5), 85 (7), 84 (80), 77 (6), 72 (7), 71 (14), 70 (29), 65 (17), 56 (5), 55 (7). Durch Vergleich mit dem MS. (2) der undeuterten Verbindung wurde der D-Gehalt berechnet zu: 49% d_0 , 1% d_1 , 1% d_2 , 49% d_3 .

3.2. *N*-Phenäthyl-*N*-(8-trideuterioacetamidooctyl)-*p*-toluolsulfonamid (4a). Analog 3.1. erhielt man aus 3 mg 4 1 mg eines Gemisches von 4a und 4. – MS. (2): 447 (M^+ ; 0,5), 444 (M^+ ; 0,5), 357 (13), 356 (55), 355 (7), 354 (14), 353 (52), 312 (5), 311 (6), 293 (7), 292 (32), 290 (9), 289 (31), 288 (9), 203 (7), 202 (44), 201 (5), 200 (22), 199 (43), 198 (25), 197 (14), 185 (15), 184 (100), 183 (8), 182 (17), 181 (96), 173 (5), 170 (5), 156 (10), 155 (51), 147 (11), 141 (15), 140 (125), 139 (14), 138 (6), 134 (10), 132 (14), 126 (21), 124 (7), 106 (7), 105 (53), 104 (17), 103 (10), 98 (12), 93 (6), 92 (54), 91 (320), 90 (13), 89 (12), 85 (5), 84 (17), 83 (5), 82 (6), 81 (6). Durch Vergleich mit dem MS. (2) der undeuterten Verbindung 4 wurde der D-Gehalt berechnet zu: 48% d_0 , 1% d_1 , 1% d_2 , 50% d_3 .

4. N-Phenäthyl-*N*-(6-benzamidohexyl)-*p*-toluolsulfonamid (7). – 10 mg 3 wurden in 1 ml abs. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,5 ml Benzoylchlorid 30 Min. auf 70° erwärmt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand in wenig CH_3OH gelöst, mit 0,5 ml 2N Salzsäure ver-

setzt und wiederum auf 65° erwärmt (1 Std.). Es folgte erneutes Eindampfen, Aufnehmen des Rückstands in wenig gesättigter K₂CO₃-Lösung und Ausschütteln mit CH₂Cl₂. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand durch präp. Schichtchromatographie und Destillation bei 0,01 Torr gereinigt; Ausbeute: 6 mg **7**. – IR.: 3450 (N–H), 1660 (Amid I), 1525 (Amid II), 1340 und 1160 (Sulfonamid). – MS. (1): 478 (M⁺; 0,1), 387 (15), 356 (5), 323 (7), 233 (5), 215 (6), C₁₄H₁₉N₂, 203 (5), 202 (25), 198 (10), 155 (15), 139 (11), 124 (13), 112 (45), 106 (10), 105 (95), 104 (16), 103 (30), 92 (19), 91 (100), 89 (7).

5. N-Phenäthyl-N-(6-*p*-toluolsulfonamidoethyl)-acetamid (8). – Zu einer Lösung von 1,23 g (10,6 mmol) 1,6-Hexandiamin in 125 ml CH₃OH wurde während 30 Min. 2,02 g (10,6 mmol), in 25 ml CH₃OH gelöstes *p*-Toluolsulfonsäurechlorid bei 60° getropft und anschliessend 3 Std. bei 60° gehalten. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Aufnehmen des Rückstandes in 2N wässriger Salzsäure wurde das Produkt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Hieraus erhielt man nach Einengen und Kühlen (0°) einen Niederschlag, der nach Umkristallisation aus Methanol/Diisopropyläther 0,6 g N-*p*-Toluolsulfonyl-1,6-hexandiamin-hydrochlorid ergab [Smp. 161°, M⁺ = 270 (M⁺ – HCl)]. Zur Phenäthylierung am freien Stickstoffatom wurde diese Substanz zu einer Lösung von 0,5 g NaHCO₃ in 150 ml C₂H₅OH gegeben. Nach Versetzen mit 0,37 g (2 mmol) β-Phenäthylbromid wurde 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach Abfiltrieren des NaHCO₃ und Eindampfen der Lösung nahm man den Rückstand in Wasser auf und extrahierte das Produkt mit CH₂Cl₂. Die Acetylierung des nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstandes wurde mit 3 g Acetanhydrid/5 ml Pyridin (5 Std. bei 20°) ausgeführt. Der Eindampfrückstand wurde anschliessend chromatographiert. Nach Destillation bei 0,01 Torr/200° erhielt man 190 mg **8**. – IR.: 3380 (N–H), 1630 (tert. Acetamid), 1330 und 1160 (Sulfonamid). – MS. (1): 416 (M⁺; 0,3), 325 (18), 285 (7), 284 (20), 283 (100), 261 (2), 155 (10), 134 (5), 112 (7), 105 (10), 104 (6), 98 (7), 92 (6), 91 (33).

6. N-Phenäthyl-N-[8-(N'-deuterio)-acetamidoethyl]-benzolsulfonamid (4b). – 5 mg des analog zu Abschnitt 1. und 2. unter Verwendung von Benzolsulfonsäurechlorid erhaltenen N-Phenäthyl-N-(8-acetamidoethyl)-benzolsulfonamids (**9**) [MS. (2): 430 (M⁺; 0,1), 340 (10), 339 (46), 297 (6), 290 (6), 289 (31), 199 (16), 197 (8), 184 (24), 182 (14), 181 (100), 170 (11), 141 (28), 140 (60), 132 (8), 128 (5), 126 (15), 125 (6), 106 (5), 105 (40), 104 (9), 98 (9), 92 (7), 91 (45), 84 (13)] wurden in 1 ml CH₃OD (*Merck*, Deuterierungsgrad mind. 99%) gelöst und 1 Std. auf 40° erwärmt. Nach Eindampfen wurde diese Operation wiederholt, der Rückstand mit CH₃OD in eine Ampulle gespült und nach Eindampfen der Lösung in Gegenwart eines Keramikstabes (Probenträger des Direkteinlaßsystems des Massenspektrometers (2)) zur Messung gebracht. Das Massenspektrometer war zuvor mehrmals *via* das Gaseinlaßsystem mit CH₃OD-Gas gespült worden. – MS. (2): 431 (M⁺; 0,1), 341 (7), 340 (29), 339 (21), 298 (3), 297 (2), 290 (16), 289 (11), 201 (4), 200 (5), 199 (3), 198 (3), 197 (2), 184 (19), 182 (17), 181 (100), 171 (3), 170 (4), 141 (17), 140 (48), 132 (5), 126 (6), 105 (21), 104 (5), 91 (21), 84 (6). – Durch Vergleich mit dem MS. (2) der undeuterierten Verbindung wurde der D-Gehalt berechnet zu: 43% d₀, 57% d₁.

7. N-Phenäthyl-N-(8-acetamidoethyl)-benzamid (10). – Zur selektiven Abspaltung der Benzolsulfonylgruppe durch Elektrolyse [11] [12] wurden 34 mg **9** (vgl. 6.) und 3,3 g Tetramethylammoniumchlorid in 35 ml CH₃OH gelöst. Die Elektrolyse (Kathode: Quecksilber; Anode: Graphit in H₂O) erfolgte bei 0° und 24 V während 35 Min., wobei die Stromstärke von 0 auf 1100 mA anstieg. Anschliessend wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Durch Verdampfen des Lösungsmittels wurden 23 mg Rohprodukt gewonnen, welches in 1 ml Pyridin gelöst und bei 0° mit 0,5 ml Benzoylchlorid versetzt wurde. Nach 5 Min. wurde auf Eis gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und das Produkt mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach präp. Schichtchromatographie und Destillation bei 0,01 Torr erhielt man 15 mg **10**. – IR.: 3450 (N–H), 1670 (Amid I), 1625 (tert. Benzamid), 1520 (Amid II). – MS. (1): 394 (M⁺; 3), 393 (4), 303 (10), 289 (4), 261 (3), 182 (13), 181 (100), 141 (6), 140 (44), 126 (6), 106 (14), 105 (175), 91 (5), 84 (5).

8. N-Phenäthyl-1,8-octandiamin-dibenzamid (11). – 26 mg **9** wurden analog Vorschrift 7 in 17 mg N-(8-Phenäthylaminoethyl)-acetamid übergeführt. Daraus erhielt man nach

Vorschrift 4 11 mg **11**. – IR.: 3450 (N–H), 1655 (Amid I), 1620 (tert. Benzamid), 1515 (Amid II). – MS. (2): 456 (M^+); 3), 365 (6), 351 (2), 261 (16), 259 (5), 244 (5), 243 (25), 140 (4), 134 (5), 106 (14), 105 (100), 104 (7), 91 (12).

9. N-Phenäthyl-1,16-hexadecandiamin-di-*p*-toluolsulfonsäureamid (12). – Aus 170 mg 1,16-Hexadecan-di-*p*-toluolsulfonsäureamid (vgl. 2.6.3) wurden entsprechend 2. 35 mg **12** erhalten. – IR.: 3370 (N–H), 1335 und 1160 (Sulfonamid). – MS. (1): 668 (M^+ ; 0,1), 577 (7), 513 (1), 437 (7), 423 (2), 419 (4), 405 (3), 263 (5), 252 (1), 212 (31), 199 (5), 198 (36), 184 (6), 156 (5), 155 (48), 139 (5), 124 (22), 106 (5), 105 (16), 104 (6), 98 (5), 97 (7), 96 (5), 95 (6), 93 (6), 92 (17), 91 (100), 89 (6), 84 (9), 83 (9), 82 (5), 81 (8).

Anmerkung während der Korrektur: In der Zwischenzeit wurde das fehlende N-Phenäthyl-N-(7-acetamido-hephtyl)-*p*-toluolsulfonamid synthetisiert und vermessen: das $[M - C_6H_5 - CH_2 \cdot - TsOH]^+$ -Ion hat eine Intensität von 8,3% Σ_{50} und liegt damit auf der Kurve (Fig. 3), während der $[M - C_6H_5 - CH_2 \cdot - C_2H_5O]^+$ -Pik zu 1,5% Σ_{50} gefunden wurde.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Mayerl & M. Hesse, *Helv.* **59**, 127 (1976).
 [2] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* **54**, 633 (1971).
 [3] E. Dynesen, S.-O. Lawesson, G. Schroll, J. H. Bowie & R. G. Cooks, *J. chem. Soc. B* **1968**, 15.
 [4] P. A. Weibel & M. Hesse, *Helv.* **56**, 2460 (1973).
 [5] vgl. Lehrbücher der Massenspektrometrie; z. B. H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D. H. Williams, «Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds», Holden-Day Inc., San Francisco 1967.
 [6] a) H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* **86**, 256 (1974); *Int. Ed.* **13**, 252 (1974) und darin zitierte Arbeiten; b) H. Budzikiewicz & R. Pesch, *Org. Mass Spectrometry* **9**, 861 (1974); c) M. A. Winnik, *ibid.* **9**, 920 (1974); d) H. Schwarz, *ibid.* **10**, 384 (1975).
 [7] A. Guggisberg, R. W. Gray & M. Hesse, *Helv.* in Vorbereitung.
 [8] V. V. Kane, A. D. Wolf & M. Jones, *J. Amer. chem. Soc.* **96**, 2643 (1974).
 [9] E. White, S. Tsuboyama & J. A. McCloskey, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 6340 (1971).
 [10] G. E. Tarr & H. K. Schnoes, *Arch. Biochemistry Biophysics* **158**, 288 (1973); S. J. Gaskell, A. G. Smith & C. J. W. Brooks, *Biomedical Mass Spectrometry* **2**, 148 (1975).
 [11] L. Horner & H. Neumann, *Chem. Ber.* **98**, 1715 (1965); **98**, 3462 (1965).
 [12] A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, *Helv.* in Vorbereitung.
 [13] J. R. Piper & T. P. Johnston, *J. org. Chemistry* **33**, 636 (1968).
 [14] C. W. Tabor, H. Tabor & W. Bachyach, *J. biol. Chemistry* **239**, 2194 (1964).