

13. Massenspektrometrische Identifizierung und Synthese isomerer und homologer Spermidin- und Spermin-Derivate

25. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen¹⁾

161. Mitteilung über Alkaloide²⁾

von Armin Guggisberg, Robert W. Gray und Manfred Hesse

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

(12. X. 76)

Synthesis of isomeric and homologous spermidine and spermine derivatives and their identification by mass spectrometry.

Summary

The structure of homologous and isomeric spermidines and spermines follows from mass-spectroscopical analysis of their peracetyl (see text, footnote 3) (Table 1) or tosyl-acetyl (Table 2) derivatives. In the case of the peracetyl compounds, triads of peaks are recorded which, according to the number of methylene groups between the nitrogen atoms, show mass numbers characteristic for each of the substances (*Scheme 1*, ions **b**, **d**, **e** and **c**).

On the basis of cyclic ions of type **f** (*Scheme 2*), occurring in the mass spectra of *N*-acetyl derivatives, tosylated on a secondary amino nitrogen atom, deductions can be drawn as to the number of methylene groups between neighbouring tosylated and acetylated nitrogen atoms in these compounds.

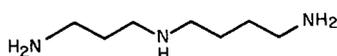
1. Einleitung. – Bei Untersuchungen über die Strukturen macrocyclischer Spermidin- und Spermin-Alkaloide erweist sich die massenspektrometrische Analyse als wertvolles Hilfsmittel. Die hydrolytische Spaltung der Alkaloide oder/und ihrer Derivate führt meistens in guter Ausbeute zu den den Alkaloiden zugrunde liegenden Basen, die in acylierter, meistens in acetylierter Form der massenspektrometrischen Untersuchung zugeführt werden können. Auf diese Weise wurden für die Alkaloide Oncinotin, Neooncinotin und Isooncinotin [3] [4], Inandenin-12-on und Inandenin-13-on [4] [5], Chaenorhin [4] [6], Periphyllin [7] und Celacinnin [8] wichtige Struktur-aussagen gemacht. Ausser Spermidin (1) und Spermin (2) kommt natürlich auch

¹⁾ 24. Mitt. s. [1].

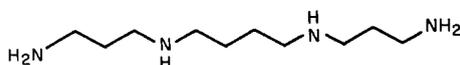
²⁾ 160. Mitt. s. [2].

sym.-Homospermidin (**3**), unsubstituiert [9] und in Form der Derivate Solapalmitenin und Solapalmitin [10], vor. Somit ist es – zumindest im gegenwärtigen Moment – nicht ausgeschlossen, dass ausser den genannten Basen **1**, **2** und **3** auch andere dazu isomere und homologe Verbindungen in Naturprodukten entdeckt werden.

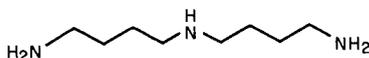
Ferner können bei chemischen Abbaureaktionen (z.B. als Folge des *Schmidt*-Abbaus von natürlichen Keton-Derivaten von Spermidin-Alkaloiden) homologe Tetramin-Derivate vom Typ des Spermins (**2**) gebildet werden. Die eindeutige Charakterisierung und Identifizierung dieser Substanzen ist zur Strukturableitung der ursprünglichen Alkaloide notwendig, vgl. z.B. Strukturen von Inandeninonen [2] [4]. Die Synthese und massenspektrometrische Untersuchung der Isomeren und Homologen war deshalb notwendig, vgl. [4]. Für die massenspektrometrische Analyse besonders geeignet erscheinen zwei Typen von Derivaten, nämlich die N-peracetylierten³⁾ und die N-acetylierten N'-tosylierten Polyamine.



1, Spermidin



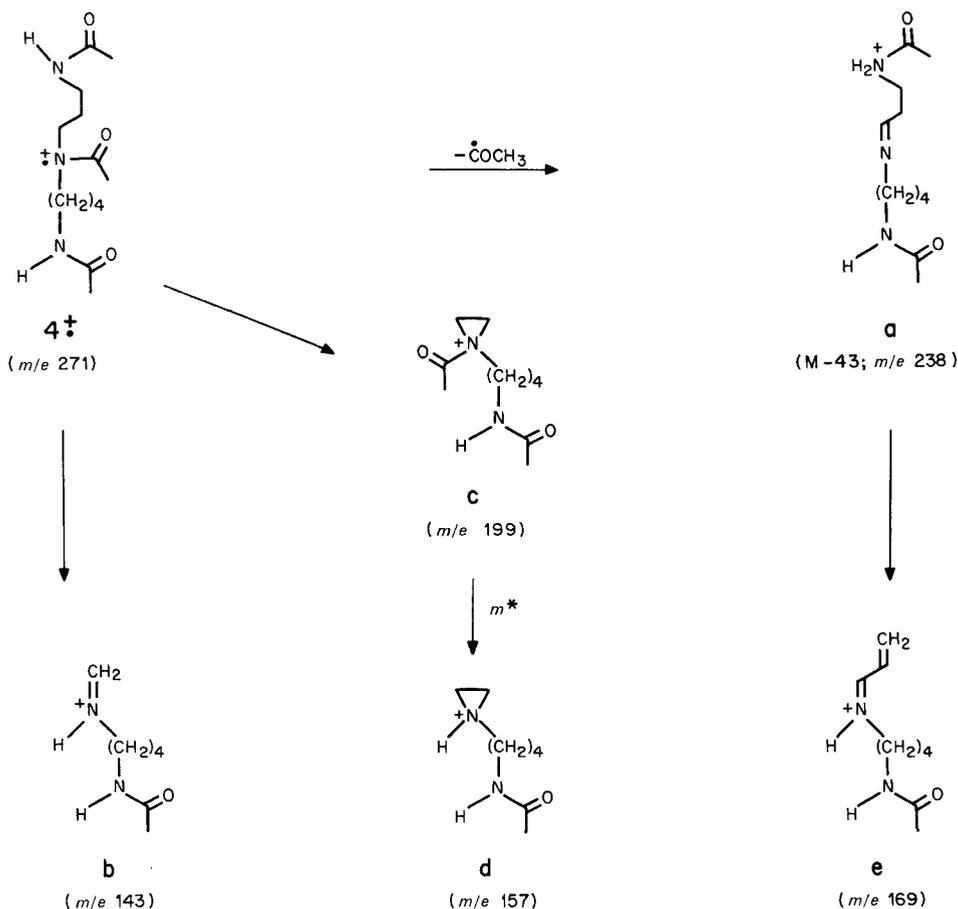
2, Spermin



3, *sym.*-Homospermidin

2. Massenspektrometrische Analyse von N-Acetyl-Derivaten homologer und isomerer Spermine und Spermidine. – In *Schema 1* ist die charakteristische Hauptfragmentierung des N,N',N''-Triacetyl-spermidins (**4**) dargestellt. Die Schlüsselbruchstück-Ionen sind **b** (m/e 143), **d** (m/e 157) und **e** (m/e 169). Der Vorläufer von **d** ist **c** (m/e 199), welcher durch Kettenverlust in ersteres übergeht. Der Verlust von 43 Masseneinheiten (COCH_3) aus dem Molekular-Ion ist typisch für bifunktionelle α, ω -Diacetamidoalkane [11]. Während das Signal bei m/e 143 formal durch α -Spaltung zum mittleren, ladungstragenden Stickstoffatom, gefolgt von Keten-Eliminierung, entsteht, ist das Auftreten der drei Signale m/e 143, 157 und 169 (mit den Massendifferenzen 14 und 12) – im folgenden als Piktriade bezeichnet – typisch für N,N',N''-Triacetylspermidin (**4**). Die genannten drei Ionen entstehen durch den Zerfall der 1,3-Diacetamidopropan-Einheit. Das Fragmentierungsmuster bleibt auch dann erhalten, wenn dieses Bauelement beidseitig substituiert ist oder mehrfach in einer Molekel vorkommt. Je nach der Masse der Substituenten wird die Pik-Triade bei gleichen oder um die Substituentenmassen verschobenen Masseneinheiten registriert.

³⁾ Als N-peracetyliert werden in dieser Arbeit Acetylderivate bezeichnet, die an jedem Stickstoffatom eine Acetylgruppe tragen (die angewandten Acetylierungsmethoden ergeben keine an den endständigen primären Aminogruppen doppelt acetylierten Derivate).

Schema 1. Massenspektrometrische Hauptfragmentierung von *N,N',N''*-Triacetylspermidin (4)

Ergeben sich aufgrund der Struktur mehrere Möglichkeiten für derartige Pik-Triaden, so werden alle beobachtet. Die gleichzeitig anwesende 1,4-Diacetamidobutan-Einheit geht ausser der erwähnten α -Spaltung mit Ketenabsplattung keine Reaktion ein, die zu einer Pik-Triade führt. Damit verhält sie sich wie ein Alkylrest [8]. Bezüglich der Fragmentierungsmechanismen vgl. [12] [13].

In Tabelle 1 sind die Stellen angegeben, bei denen die Pik-Triaden in den Spektren der acetylierten Polyamine registriert werden. Es sei noch hervorgehoben, dass die beiden schwereren Ionen der Pik-Triade von ähnlicher Intensität in den Spektren sein müssen, um als solches gewertet zu werden; vgl. z.B. *N,N*-Bis(4-acetamidobutyl)-acetamid (6). Die Auswertung der in Tabelle 1 angegebenen Ionen erlaubt eine eindeutige Zuordnung zu den Strukturen der entsprechenden Polyamine. Zur Illustration und für etwaige Vergleiche sind die Massenspektren der vier isomeren bzw. homologen

Tabelle 1. Zusammenstellung der charakteristischen Pik-Triaden in den Spektren peracetylierter^{a)} Tri- und Tetramine^{a)}

Verbindungen	M^+		Pik-Triade		Basis-pik ^{b)}	
	m/e	rel. %	m/e	(rel. %)	m/e	
<i>Triamin-Derivate</i>						
	5	257	1	129 (36), 143 (40), 155 (58)	185	100 (7)
	4	271	3	143 (92), 157 (18), 169 (14)	199	129 (3)
	6	285	2	[143 (69), 157 (13), 169 (1)] ^{c)}	199	70 (1)
<i>Tetramin-Derivate</i>						
	9	370	3	242 (12), 256 (23), 268 (28)	298	100 (6)
	10	370	1	129 (33), 143 (67) ^{d)} , 155 (56), 143 (67) ^{d)} , 157 (35), 169 (55), 242 (8), 256 (14), 268 (21)	185	70 (13) 199 (20) 298 (5)
	7	384	0,3	143 (46), 157 (41), 169 (73)	199	70 (13)
	8	384	4	256 (23), 270 (30), 282 (34)	312	70 (8)

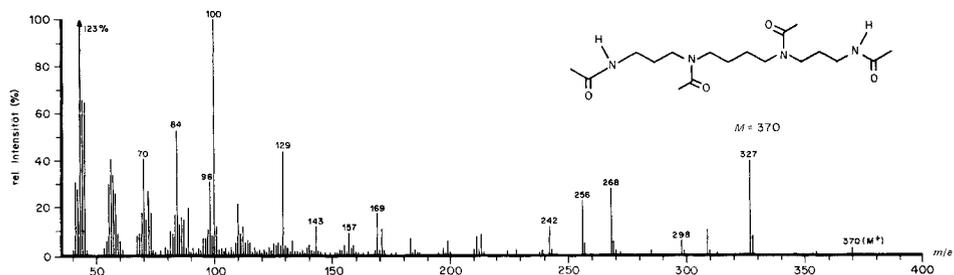
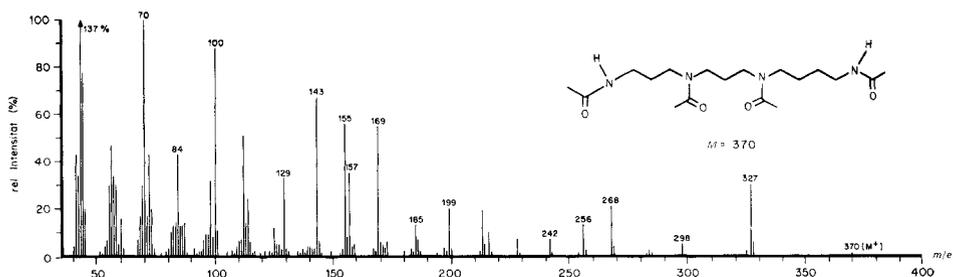
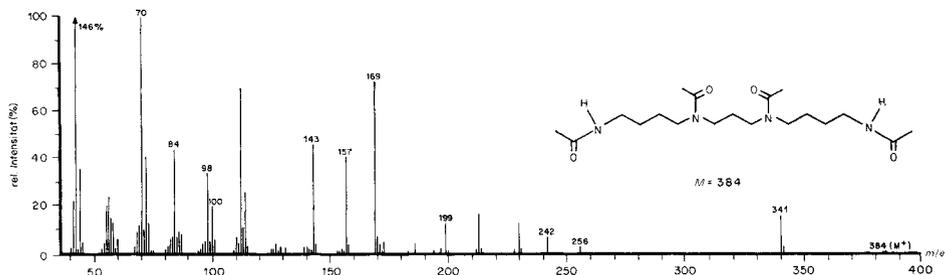
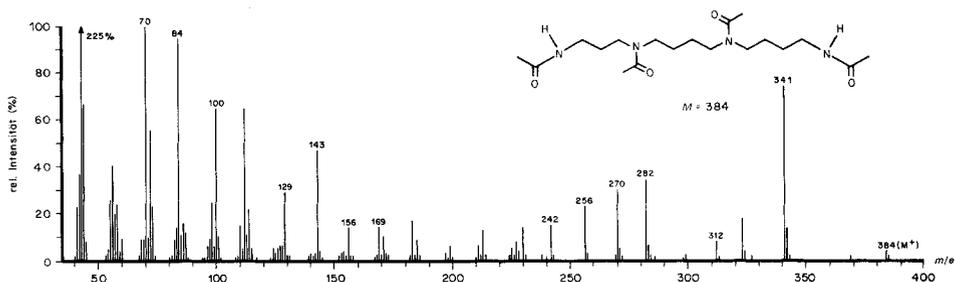
a) Signale im unteren Teil des Massenspektrums ($< m/e$ 100) wurden infolge verschiedenartigster Bildungsmöglichkeiten nicht angeführt.

b) Als Basispik wurden solche oberhalb m/e 44 gewählt.

c) Im Spektrum von Bis-N-(4-acetamidobutyl)-acetamid (6) treten auch Signale bei m/e 143, 157 und 169 auf, die zu einer Verwechslung mit einer Pik-Triade führen könnten. Jedoch ist die Intensität des Ions bei m/e 169 gegenüber m/e 157 zu gering, um als solches gewertet zu werden.

d) Signale gleicher Zusammensetzung, jedoch verschiedener Genese sind doppelt angeführt.

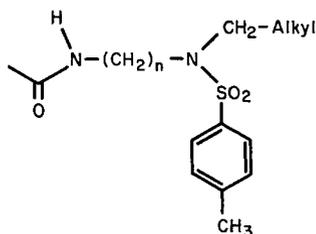
Tetramin-Derivate abgebildet (Fig. 1–4). Sind beide Stickstoffatome im 1,3-Diaminopropan-Teil gleich substituiert wie im *N,N'*-Bis(4-acetamidobutyl)-1,3-diacetamidopropan (7) (Fig. 3), so wird nur *eine* Pik-Triade – im Falle von 7 bei m/e 143, 157 und 169 – registriert. Tragen hingegen die Stickstoffatome der 1,3-Diaminopropan-Einheit verschiedene schwere Substituenten, so werden zwei Pik-Triaden registriert. Dies wird nachgewiesen im Massenspektrum von *N,N',N''*-Triacetyl-spermidin (4) [5] bei (a)

Fig. 1. Massenspektrum von *N,N',N'',N'''*-Tetraacetylspermin (9) nach [12]Fig. 2. Massenspektrum von *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N'*-(3-acetamidopropyl)-1,3-diacetamidopropan (10)Fig. 3. Massenspektrum von *N,N'*-Bis(4-acetamidobutyl)-1,3-diacetamidopropan (7)Fig. 4. Massenspektrum von *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N'*-(3-acetamidopropyl)-1,4-diacetamidobutan (8)

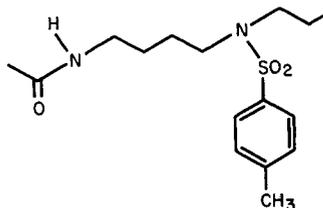
m/e 143, 157 und 169 und (b) *m/e* 30, 44 und 56 und von *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N'*-(3-acetamidopropyl)-1,4-diacetamidobutan (**8**) (Fig. 4) bei (a) *m/e* 256, 270 und 282 und (b) 30, 44 und 56. [Die Signalgruppen bei *m/e* 30, 44 und 56 in den Spektren von **4** und **7** sind in Tabelle 1 nicht angeführt, weil in dieser Massenregion auch Ionen gleicher Massen aus anderen Prozessen registriert werden und damit eine genaue Analyse der zur Diskussion stehenden Triade nicht möglich ist]. Enthält ein acetyliertes Polyamin zwei 1,3-Diaminopropan-Einheiten, so können je nach Substitution der relevanten Stickstoffatome bis zu vier Triaden auftreten. Beim *N,N',N'',N'''*-Tetraacetylspermin (**9**) [12] (Fig. 1) wird infolge Symmetrie der Molekel nur *eine* Triade (*m/e* 242, 256 und 268) registriert; bezüglich *m/e* 30, 44, 56 siehe oben. Dagegen treten im Spektrum von *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N'*-(3-acetamidopropyl)-1,3-diacetamidopropan (**10**) (Fig. 2) drei Triaden auf, nämlich bei (a) *m/e* 129, 143 und 155, (b) *m/e* 143, 157 und 169, (c) *m/e* 242, 256 und 268.

Wie aus diesen Beispielen hervorgeht, lassen sich isomere acetylierte Polyamine aufgrund der Verschiebungen der Pik-Triaden massenspektrometrisch leicht unterscheiden, obwohl die Intensität der Molekel-Ionen nicht immer eine eindeutige Molekulargewichtsbestimmung erlaubt. Als Ersatz dafür, bzw. als zusätzliche Hilfe, kann der stets recht intensive [*M*–43]-Pik herangezogen werden.

3. Massenspektren von N-Acetyl-*N'*-tosyl-Derivaten isomerer und homologer Spermine und Spermidine. – In den Spektren der Verbindungen vom Typ **11** sind stets Signale mittlerer Intensität bei *m/e* 241 (*n*=3) oder 255 (*n*=4) vorhanden. So wird z.B. im Falle der Verbindung **12** (*M*=326) ein Äthylradikal aus der *N*-Propylgruppe



11, *n*=3 oder 4



12

abgespalten, und aus dem so gebildeten Kation (*m/e* 297) wird unter Verlust von Keten (*m*^{*}) das Ion *m/e* 255 erzeugt. Bei diesem Prozess muss die Ladung im Ion 297 vom quartären auf das sekundäre Stickstoffatom übertragen werden, denn das Keten wird aus der *N*-Acetylgruppe am zunächst nicht ladungstragenden Stickstoffatom gebildet. Detaillierte Untersuchungen über diesen Prozess haben zur Ableitung der Struktur für das Ion der Masse 255 geführt [14], vgl. *Schema 2*.

Die Länge und Art der *N*-Alkylsubstituenten in der Verbindung **11** haben keinen Einfluss auf den Ablauf der oben beschriebenen Reaktion. Die Reaktion wird auch dann noch beobachtet, wenn am zentralen, den Tosylrest tragenden Stickstoffatom anstelle der Alkylgruppe ein Acetamidoalkyl-Rest gebunden ist, also eine Situation wie sie z.B. bei Derivaten des Spermidins (**1**) oder auch Spermins (**2**) gegeben ist.

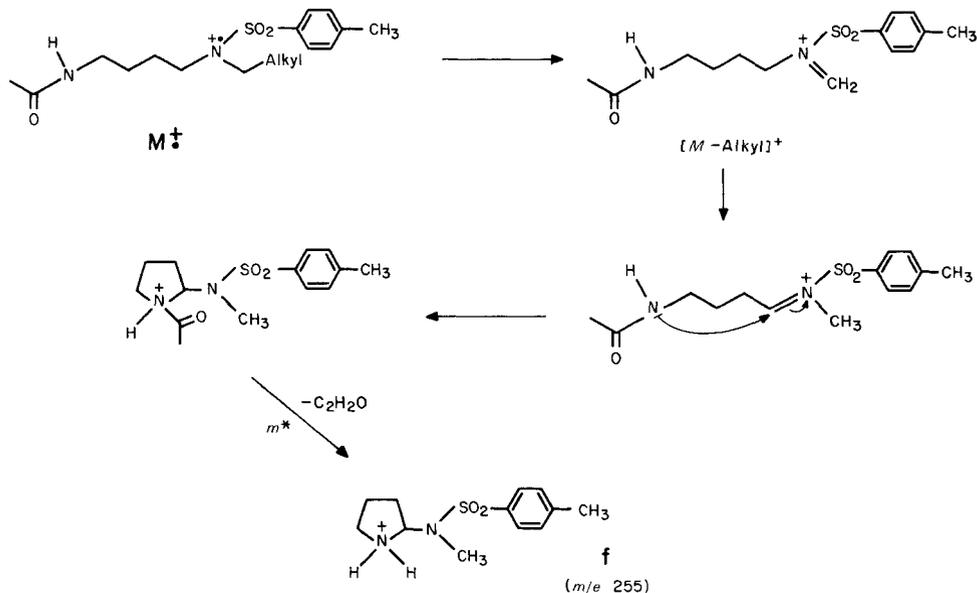
Schema 2. Fragmentierungsschema zur Bildung des Ions m/e 255

Tabelle 2 gibt Auskunft über das Auftreten von Ionen mit den Massen 255 (**f**) und 241 in den Massenspektren verschiedener isomerer und homologer Derivate von Spermidin und Spermin.

Daraus geht hervor, dass jeweils die vom Sulfonamid-Rest zur sekundären Acetamido-Gruppe führende Alkyliden-Kette für das Auftreten der Ionen mit den Massen 241 und 255 verantwortlich ist.

Die zu diesen Ionen führende Primärreaktion ist eine α -Spaltung zum Stickstoffatom des Sulfonamid-Restes, die entweder in einer der beiden Acetamidoalkyl-Ketten erfolgt (Triamin-Derivate **13** bis **15**), wobei anschliessend unter Verlust von Keten die Ionen der Massen 241 und 255 gebildet werden, oder die Primärsplattung erfolgt in der Kette zwischen den beiden Sulfonamid-Resten (Tetramin-Derivate **16** bis **19**) und führt dann zu den gleichen Ionen⁴). Sind die mittelständigen Sulfonamid-Reste von zwei gleichen Acetamidoalkyl-Resten flankiert, so wird nur eines der beiden zur Diskussion stehenden Ionen registriert: bei den Verbindungen **13** und **16** nur m/e 241, bei **15** und **18** nur m/e 255. Sind jedoch zwei verschiedene Reste vorhanden (Beispiele **14**, **17**, **19**), so treten die für jeden Rest typischen Fragment-Ionen (für den Acetamidopropyl-Rest m/e 241, für den Acetamidobutyl-Rest m/e 255) gemeinsam auf.

Es sei noch erwähnt, dass der Tosyl-Rest für das Auftreten der Ionen vom Typ **f** nicht unbedingt erforderlich ist; er kann z.B. auch durch einen Benzoyl-Rest ersetzt werden, ohne die Fragmentierungsreaktion zu beeinträchtigen. Allerdings werden die entstehenden Ionen entsprechend dem anderen Substituentengewicht massenmässig verschoben.

⁴) Bei den Tetramin-Derivaten **16** bis **19** wird auch eine Spaltung der Acetamidoalkyl-Kette als Primärreaktion beobachtet, jedoch führt diese Reaktion nicht zu den Ionen der Massen 241 und 255, da der Tosyl-Rest eine mit dem Acetyl-Rest vergleichbare Abspaltung von 154 Masseneinheiten ($H_2C-C_6H_4-SO_2$) nicht zeigt.

Tabelle 2. Zusammenstellung der strukturcharakteristischen Signale m/e 241 und 255 in den Massenspektren N-acetylierter und N'-tosylierter Tri- und Tetraminderivate

Verbindungen	M^+		m/e 241 rel. %	m/e 255 rel. %	Basis- pik m/e	
	m/e	rel. %				
<i>Triamin-Derivate</i>						
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	13	369	0,01	3	0	155
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	14	383	0,05	6	5	169
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	15	397	0,1	0	14	112
<i>Tetramin-Derivate</i>						
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	16	594	0,2	8	0	91
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	17	594	0,3	7	14	91
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	18	608	0,07	0	23	70
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \quad \quad \diagdown \\ \text{Ac} \quad \text{Ts} \quad \text{Ts} \quad \text{Ac} \end{array}$	19	608	0,3	3	6	91

4. Resultate. – Die Strukturbestimmung von Triaminen (Typ Spermidin) und Tetraminen (Typ Spermin), die natürlich vorkommen oder vorkommen können, ist spektroskopisch sehr schwierig. Jedoch ist es massenspektrometrisch relativ einfach, die peracetylierten³⁾ (Typen 4 bis 10) oder die Acetyl-tosyl-Derivate (Typen 13 bis 19) zu analysieren. Die isomeren und homologen Verbindungen geben charakteristisch unterschiedliche Spektren. Fast immer sind die Molekel-Ionen von so geringer Intensität, dass die massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung unsicher ist. Man muss also eine Methode finden, die es erlaubt, aus der Struktur der Fragment-Ionen auch auf das Molekulargewicht zu schliessen.

Die peracetylierten³⁾ Amine bilden die in Tabelle 1 angeführten Pik-Triaden, die durch Zerfall der Trimethylen-Einheiten zustande kommen. Aus der Anzahl und der Lage der Pik-Triaden lassen sich strukturanalytisch eindeutige Rückschlüsse ziehen. Als Hilfe für die Molekulargewichtsbestimmung kann der stets vorhandene und intensive $[M - 43]$ -Pik herangezogen werden.

Gleiche Resultate liefern die Spektren der *N*-Tosyl-*N'*-acetyl-Derivate, wenn die charakteristischen Ionen *m/e* 241 und 255 herangezogen werden (vgl. Tab. 2). Auch bei diesen Beispielen kann das intensive $[M - 155]^+$ -Ion (Abspaltung von Tosyl) zur Molekulargewichtsbestimmung herangezogen werden.

Die Synthese der vorangehend beschriebenen Verbindungen erfolgte nach Verfahren, die ausführlicher in [15] diskutiert sind (s. exper. Teil).

Unser Dank gilt dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit. Die Massenspektren verdanken wir Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *N. Bild*.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von **Christian Heidelberger**)

Allgemeine Bemerkungen. – IR.-Spektren in CHCl_3 , Angaben in cm^{-1} . Massenspektren (MS.) auf CEC-21 110B (Direkteinlass, 70 eV). *Dünnschichtchromatogramme* (DC.) mit Kieselgel HF₂₅₄ (Typ 60, *Merck*), präp. DC. mit Kieselgel 60 PF₂₅₄ (*Merck*). Zur Sichtbarmachung der Flecke diente das Kaliumjodoplatinat-Reagenz. RF-Werte vgl. Tab. 3. *Abkürzung*: DMF = Dimethylformamid.

1. Synthese der Triamin-Derivate 13, 14, 15. – 1.1. *N,N*-Bis(3-acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (**13**). 100 mg (0,369 mmol) *N*-(3-Acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid [15], in 3 ml DMF gelöst, wurden mit 20 mg 55proz. NaH-Öl-Dispersion (0,46 mmol NaH) versetzt und 0,5 Std./20° gerührt. Dazu wurde eine Lösung von 99 mg (0,369 mmol) *N*-(3-Brompropyl)-phthalimid (*Fluka*) in 5 ml DMF getropft, das Gemisch 2 Std. bei 100° gehalten, zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch präp. DC. (Kieselgel; $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) gereinigt. Das erhaltene ölige *N*-(3-Acetamidopropyl)-*N*-(3-phthalimidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (81 mg = 48%) wurde in 5 ml abs. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gelöst und mit 20 mg (0,4 mmol) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde aufgearbeitet: mit 2 *N* Salzsäure angesäuert, 0,5 Std. gekocht, eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, vom ausgefallenen Phthalsäurehydrazid abfiltriert, mit K_2CO_3 ausgeschüttelt, die CHCl_3 -Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Die Acetylierung des entstandenen öligen *N*-(3-Acetamidopropyl)-*N*-(3-aminopropyl)-*p*-toluolsulfonamids erfolgte mit Acetanhydrid/Pyridin 15 Std./20°. Totalausbeute an **13**: 50 mg = 34%; Smp. 167–168° ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{Äther}$). – IR.: 3440, 3330 (NH), 1665 (Amid I), 1602 (Aromat), 1522 (Amid II), 1333, 1160, 1091 (Sulfonamid). – MS.: 369 (M^+ ; 0,01), 255 (0), 241 (3), 214 (35), 198 (3), 155 (100), 139 (4), 129 (7), 100 (50), 91 (55), 70 (26).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (369,49) Ber. C 55,26 H 7,37% Gef. C 55,11 H 7,52%

1.2. *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*-(3-acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (**14**). 100 mg *N*-(4-Acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid [15] und 95 mg *N*-(3-Brompropyl)-phthalimid ergaben entsprechend Vorschrift 1.1 in 55% Ausbeute *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*-(3-phthalimidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid, aus dem nach der gleichen Vorschrift in quantitativer Ausbeute **14** bereitet wurde. Smp. 121–122° ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{Äther}$). – IR.: 3445, 3340, 1662, 1600, 1525, 1335, 1160, 1091. – MS.: 384 (0,2), 383 (M^+ ; 0,05), 283 (0,5), 255 (5), 241 (6), 228 (30), 198 (4), 169 (100), 155 (10), 143 (5), 139 (3), 112 (55), 100 (27), 91 (74), 84 (23), 72 (22), 70 (91).

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (383,51) Ber. C 56,37 H 7,62% Gef. C 56,62 H 7,86%

1.3. *N,N*-Bis(4-acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid (**15**). Die Umsetzung von 100 mg *N*-(4-Acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid [15] und 100 mg *N*-(4-Brombutyl)-phthalimid [16] führte gemäss Vorschrift 1.1 über *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*-(4-phthalimidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid (75% Ausbeute) zu **15** (Öl) in 90% Ausbeute. – IR.: 3450, 3328, 1657, 1600, 1518, 1334, 1156, 1089. – MS.: 398 (0,2), 397 (M^+ ; 0,1), 382 (0,2), 354 (0,2), 297 (1), 255 (14), 242 (22), 241 (0), 224 (1), 183 (6), 169 (1), 155 (5), 143 (5), 140 (2), 139 (3), 131 (15), 124 (3), 112 (100), 91 (46), 84 (37), 72 (17), 70 (89).

2. Synthese der Tetraminderivate 16 und 19. – 2.1. *N,N'*-Bis(3-acetamidopropyl)-*N,N'*-bis(*p*-toluolsulfonyl)-1,4-diaminobutan (**16**). 87,5 mg (0,31 mmol) *N*-(3-Acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid [15] in 5 ml DMF wurden mit 20 mg 55 proz. NaH-Öl-Dispersion versetzt, 0,5 Std./20° gerührt

und 125 mg (0,308 mmol) *N*-(3-Acetamidopropyl)-*N*'-(4-brombutyl)-*p*-toluolsulfonamid [16], gelöst in 3 ml DMF, zugegeben. Nach 2,5stdg. Rühren bei 100° wurde das Lösungsmittel bei 0,01 Torr abgedampft, der Rückstand in CHCl₃ gelöst, NaBr abfiltriert, CHCl₃ abgedampft und der Rückstand durch präp. DC. (Kieselgel; CHCl₃/CH₃OH 9:1) gereinigt. Ausbeute 110 mg (59%); Smp. 126–127° (CH₃OH/Äther). – IR.: 3420 (NH), 1660 (Amid I), 1600 (Aromat), 1520 (Amid II), 1331, 1154, 1087 (Sulfonamid). – MS.: 595 (3), 594 (*M*⁺; 0,2), 439 (19), 380 (70), 368 (1), 354 (2), 295 (1), 281 (3), 255 (0), 241 (8), 214 (3), 198 (5), 169 (17), 155 (21), 139 (7), 129 (6), 110 (54), 100 (82), 91 (100), 84 (48), 72 (16), 70 (45).

C₂₈H₄₂N₄O₆S₂ (594,80) Ber. C 56,54 H 7,11% Gef. C 56,54 H 7,38%

2.2. *N*-(3-Acetamidopropyl)-*N*'-(4-acetamidobutyl)-*N,N'*-bis(*p*-toluolsulfonyl)-1,4-diaminobutan (19). Entsprechend Vorschrift 2.1 wurden 77,2 mg *N*-(4-Acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid mit 110 mg *N*-(3-Acetamidopropyl)-*N*'-(4-brombutyl)-*p*-toluolsulfonamid zu 125 mg (75,5%) 19 (Öl) umgesetzt. – IR.: 3446, 3400, 1660, 1601, 1521, 1332, 1155, 1090. – MS.: 608 (*M*⁺; 0,3), 453 (23), 394 (38), 342 (9), 295 (1), 255 (6), 241 (3), 224 (2), 198 (3), 183 (8), 169 (10), 155 (17), 143 (3), 139 (7), 124 (3), 112 (43), 110 (23), 100 (35), 91 (100), 84 (58), 72 (21), 70 (72).

3. Synthese der Tetraminderivate 17 und 18. – 3.1. *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*'-(3-acetamidopropyl)-*N,N'*-bis(*p*-toluolsulfonyl)-1,3-diaminopropan (17). Die Reaktion von 101 mg *N*-(3-Acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid und 150 mg *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*'-(3-brompropyl)-*p*-toluolsulfonamid [15] ergab gemäss Vorschrift 2.1 in 80% Ausbeute 160 mg der öligen Verbindung 17. – IR.: 3446, 3401, 1660, 1600, 1520, 1332, 1153, 1088. – MS.: 595 (0,4), 594 (*M*⁺; 0,3), 439 (7), 380 (31), 328 (10), 297 (2), 283 (2), 255 (14, C₁₂H₁₉N₂O₂S), 241 (7, C₁₁H₁₇N₂O₂S), 224 (2), 210 (2), 198 (10), 169 (13), 155 (25), 143 (5), 139 (5), 129 (3), 125 (5), 112 (38), 100 (27), 91 (100), 84 (27), 72 (16), 70 (67).

3.2. *N,N'*-Bis(4-acetamidobutyl)-*N,N'*-bis(*p*-toluolsulfonyl)-1,3-diaminopropan (18). Aus 70 mg *N*-(4-Acetamidobutyl)-*p*-toluolsulfonamid und 100 mg *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*'-(3-brompropyl)-*p*-toluolsulfonamid wurden analog Vorschrift 2.1 118 mg (79%) 18 als Öl gewonnen. – IR.: 3445, 3395, 1660, 1600, 1520, 1332, 1154, 1086. – MS.: 609 (0,1), 608 (*M*⁺; 0,07), 453 (4), 394 (2), 342 (22), 297 (4), 281 (2), 255 (23), 241 (0), 224 (1), 210 (1), 198 (10), 184 (1), 169 (20), 157 (7), 155 (20), 143 (9), 139 (6), 124 (6), 112 (85), 91 (97), 84 (42), 72 (17), 70 (100).

4. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Überführung der Acetyl-tosyl-Derivate 13, 15, 17, 18, 19 in die Acetyl-Derivate 5 bis 8, 10. (Bezüglich der Verbindungen 4 und 9 vgl. [6] bzw. [14]). – 0,2 mmol der Acetyl-tosyl-Derivate 13, 15, 17, 18, 19 wurde in 40 ml flüssigem NH₃ gelöst und bei –33° portionenweise so lange Na-Metall zugegeben, bis die blaue Farbe der Lösung 30 Min. erhalten blieb (ca. 10 Äqu. Na)⁵⁾ [15] [17]. Danach wurde das NH₃ verdampft, der Rückstand in Benzol/Eisessig aufgenommen und eingedampft. Die Acetylierung des Rückstandes erfolgte mit CH₃COONa/(CH₃CO)₂O. Nach dem Eindampfen zur Trockne wurde in Wasser aufgenommen, mit K₂CO₃ versetzt, mit CHCl₃ extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch präp. DC. (Kieselgel; CHCl₃/CH₃OH 4:1) gereinigt. Ausbeuten zwischen 60 und 99%. Ausser 9 konnten die Acetylverbindungen noch nicht kristallisiert werden. Rf-Werte vgl. Tab. 3.

4.1. *N,N*-Bis(3-acetamidopropyl)-acetamid (5). Destilliert bei 200–220°/0,001 Torr/Kugelrohr. – IR.: 3450, 3338 (NH), 1663 (Amid I), 1631 (tert. Amid), 1520 (Amid II). – MS.: 258 (1), 257 (*M*⁺; 1), 214 (36), 185 (7), 184 (9), 171 (8), 155 (58), 143 (40), 129 (36), 100 (100).

4.2. *N,N*-Bis(4-acetamidobutyl)-acetamid (6). Destilliert bei 210–230°/0,001 Torr/Kugelrohr. – IR.: 3450, 3330, 1663, 1625, 1522. – MS.: 285 (*M*⁺; 2), 270 (2), 242 (37), 213 (3), 172 (3), 171 (3), 169 (1), 157 (13), 143 (69), 131 (11), 114 (25), 112 (87), 84 (56), 72 (40), 70 (100).

4.3. *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*'-(3-acetamidopropyl)-1,3-diacetamidopropan (10). Destillation bei 250–280°/0,001 Torr/Kugelrohr. – IR.: 3455, 3330, 1660, 1630, 1520. – MS.: s. Fig. 2.

4.4. *N,N'*-Bis(4-acetamidobutyl)-1,3-diacetamidopropan (7). Destilliert bei 280–290°/0,001 Torr/Kugelrohr. – IR.: 3450, 3320, 1663, 1630, 1520. – MS.: s. Fig. 3.

4.5. *N*-(4-Acetamidobutyl)-*N*'-(3-acetamidopropyl)-1,4-diacetamidobutan (8). Destilliert bei 250–280°/0,001 Torr/Kugelrohr. – IR.: 3450, 3335, 1662, 1630, 1528. – MS.: s. Fig. 4.

⁵⁾ Die Tosylgruppe kann auch elektrolytisch entfernt werden, vgl. [15].

Tabelle 3. *R_f*-Werte von acetylierten Polyaminen
(Kieselgel HF₂₅₄ Typ 60, Merck; CHCl₃/CH₃OH 17:3)

Verbindungs-Nr.	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N} \\ & / & \diagdown \\ \text{Ac} & & \text{Ac} \\ & & \\ & & \text{Ac} \end{array}$			<i>R_f</i> -Wert	<i>R_{TS}</i> -Wert ^{a)}
	<i>m</i>	<i>n</i>			
5	3	3		0,18	1,14
4	3	4		0,24	1,52
6	4	4		0,25	1,56

Verbindungs-Nr.	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown & / & & / \\ & \text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-(\text{CH}_2)_o-\text{N} \\ & / & \diagdown & / & \diagdown \\ \text{Ac} & & \text{Ac} & & \text{Ac} \\ & & & & \\ & & \text{Ac} & & \text{Ac} \end{array}$				<i>R_f</i> -Wert	<i>R_{TS}</i> -Wert ^{a)}
	<i>m</i>	<i>n</i>	<i>o</i>			
9	3	4	3	0,15	1	
10	3	3	4	0,13	0,83	
7	4	3	4	0,14	0,96	
8	3	4	4	0,16	1,11	

^{a)} *R_{TS}*-Wert = Wanderungsgeschwindigkeit der geprüften Substanzen/Wanderungsgeschwindigkeit von N,N',N'',N'''-Tetraacetylspermin (9).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Longoni, P. Berntsson, N. Bild & M. Hesse, *Helv.* 60, 103 (1977).
- [2] A. Guggisberg, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 59, 3026 (1976).
- [3] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 51, 1813 (1968); A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 57, 414 (1974).
- [4] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johné, I. Kompiš, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Pure appl. Chemistry* 33, 81 (1973).
- [5] H. J. Veith, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 53, 1355 (1970).
- [6] H. O. Bernhard, I. Kompiš, S. Johné, D. Gröger, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 56, 1266 (1973).
- [7] R. Hocquemiller, M. Lebœuf, B. C. Das, H.-P. Husson, P. Potier & A. Cavé, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. C* 278, 525 (1974).
- [8] S. M. Kupchan, H. P. J. Hintz, R. M. Smith, A. Karim, M. W. Cass, W. A. Court & M. Yatagai, *J. chem. Soc., Chem. Commun.* 1974, 329.
- [9] R. Kuttan, A. N. Radhakrishnan, T. Spande & B. Witkop, *Biochemistry* 10, 361 (1971).
- [10] S. M. Kupchan, A. P. Davies, S. J. Barboutis, H. K. Schmoes & A. L. Burlingame, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 5718 (1967); *J. org. Chemistry* 34, 3888 (1969).
- [11] A. Guggisberg, H. J. Veith & M. Hesse, *Tetrahedron Letters* 1970, 3639; H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 54, 653 (1971).
- [12] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 56, 124 (1973).
- [13] H. Bosshardt, H. J. Veith & M. Hesse, *Org. Mass Spectrometry* 6, 325 (1972); E. Lerch & M. Hesse, *Helv.* 55, 1883 (1972); H. Bosshardt & M. Hesse, *Angew. Chem.* 86, 256 (1974).
- [14] E. Schöpp & M. Hesse, *Helv.* 59, 1553 (1976).
- [15] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, *Helv.* 59, 3013 (1976).
- [16] N. L. Drake & J. A. Garman, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2425 (1949).
- [17] V. du Vigneaud & O. K. Behrens, *J. biol. Chemistry* 117, 27 (1937).