

94. Umamidierungsreaktionen an offenkettigen Amino-amid-Systemen

1. Mitteilung über Umamidierungsreaktionen

von Armin Guggisberg, Bolesław Dabrowski, Urs Kramer, Christian Heidelberger, Manfred Hesse und Hans Schmid †

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

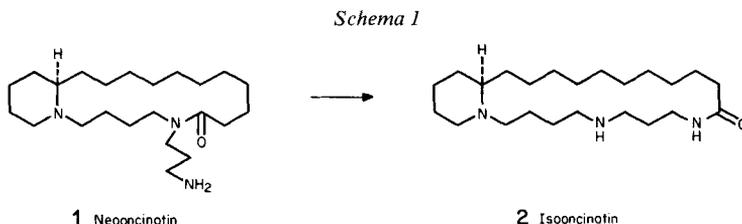
(27.XII.77)

Transamidation Reaction of Open Chain Amino-amides

Summary

Amino-amides of type **11** with a primary amino and a *N,N*-disubstituted amide group isomerize under base catalysis completely to amino-amides **16** with a secondary amino and a *N*-monosubstituted amide group (see *Scheme 3*). Amino-amides having a secondary instead of the primary amino group are under base catalysis in equilibrium with the corresponding isomeres (*Scheme 4*). The opening of the proposed tetrahedral intermediate **13** (*Scheme 3*) takes place under stereo-electronic control (*Schemes 5 and 6*).

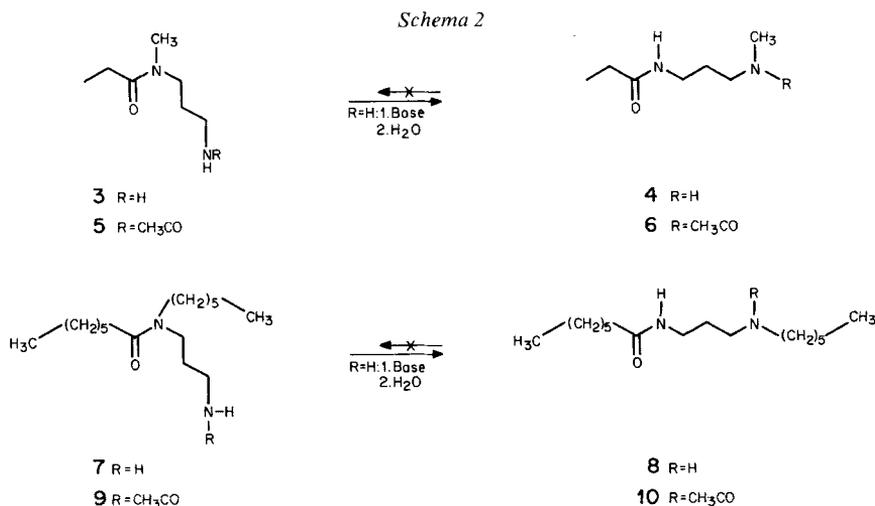
Wie früher berichtet wurde, liess sich das aus *Oncinotis nitida* BENTH. (Familie *Apocynaceae*, Subfamilie *Echitoideae*) erhaltene Spermidin-Alkaloid Neoocincotin (**1**) thermisch und basenkatalysiert in das ebenfalls natürlich vorkommende Isomere Isoocincotin (**2**) umlagern (*Schema 1*) [1] [2]. Angeregt durch diese Isomerisierung wurden in der Folge Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, das allgemeine Reaktionsprinzip näher zu studieren.



Gegenstand dieser Mitteilung ist der Bericht über derartige Umamidierungsreaktionen mit offenkettigen Systemen, die eine *N*-Acyl-1,3-propandiamin-Gruppe enthalten. Die Synthese der Reaktanden sind am Schluss zusammengefasst¹⁾.

¹⁾ Im exper. Teil werden zuerst die Synthesen der Reaktanden (1. bis 4.) und anschliessend die Umamidierungsreaktionen (5.) beschrieben.

Bei der Behandlung des Amino-amids **3**²⁾ mit primärer Aminogruppe mit Natriumäthanolat in Toluol entstand als einziges Produkt das isomere *N*-[3-(Methylamino)propyl]-propionamid (**4**) (*Schema 2*). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde aus **4** kein **3** gebildet. Beim längeren Stehenlassen³⁾ von reinem **3** in Substanz entstand ebenfalls **4**. Die beiden Isomeren unterscheiden sich deutlich in ihren IR.-Spektren [**3**: 1630 cm^{-1} (*N,N*-disubstituiertes Amid), **4**: 1660 und 1520 cm^{-1} (*N*-monosubstituiertes Amid)], im dünnschichtchromatographischen Verhalten und in der Farbreaktion gegenüber dem Fluram-Reagens [**3**]³⁾. Während die MS. von **3** und **4** nicht signifikant voneinander verschieden sind (eventuell thermische Isomerisierung), unterscheiden sich ihre *N*-Acetylverbindungen **5** und **6** charakteristisch in ihren $[M - \text{Acyl}]^+$ -Signalen, vgl. [4].



Auch die zu **3** homologe Verbindung **7** liess sich mit Kalium-3-aminopropylamid (= KAPA) [5] in 1,3-Propandiamin⁴⁾ in 80proz. Ausbeute zu **8** (Smp. 38–40°) isomerisieren. **7** und **8** sowie deren *N*-Acetyl-Derivate **9** und **10** sind charakteristisch voneinander verschieden (IR.- und Massenspektren, Verhalten im DC. und gegenüber dem Fluram-Reagens).

Eine mechanistische Erklärung für die Isomerisierung ist in *Schema 3* dargestellt (vgl. [6]): Entfernung eines Protons aus dem Amino-amid **11** führt zum Amin-Anion **12**, welches sich *via* das sechsgliedrige Zwischenprodukt **13**⁵⁾ und **14** in das isomere resonanzstabilisierte Amid-Anion **15** umlagert. Die Rückreaktion **15** → **12**

2) Falls nicht anders vermerkt, handelt es sich bei allen beschriebenen Derivaten um farblose Öle.

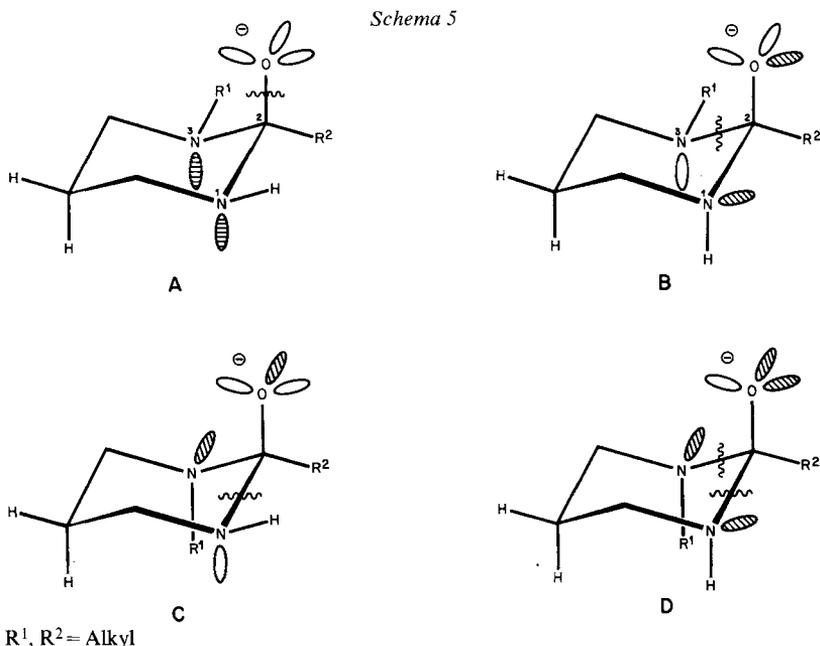
3) Vgl. exper. Teil.

4) Im Laufe der Untersuchungen wurden die anfänglich benutzten Alkoholate durch die bessere Ausbeuten ergebende Base Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Propandiamin (= KAPA-Reagens) ersetzt.

5) Untersuchungen über das Verhalten von Amino-amiden, die sich von Homologen des 1,3-Propandiamins ableiten, sowie über den Einfluss des Acylrestes, sind zur Zeit in unserem Laboratorium im Gange.

Betrachtungen zur stereoelektronischen Kontrolle der Umamidierungsreaktion. -

Die von *Deslongchamps* [8] aufgestellte stereoelektronische Theorie über die Spaltung tetraedrischer Zwischenprodukte bei der Hydrolyse von Estern und Amiden lässt sich auch auf das für die Umamidierungsreaktion von **3** und **7** postulierte Zwischenprodukt **13** anwenden (*Schema 3*), welches zwischen den beiden Stickstoffatomen ein tetraedrisches Kohlenstoffatom besitzt. Die für den Ablauf der Reaktion unter stereoelektronischer Kontrolle relevanten Invertomeren [9] **A-D** von **13** sind in *Schema 5* dargestellt⁷⁾.



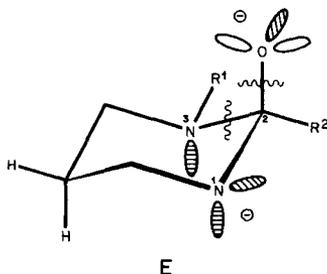
Die invertomeren Formen **C** und **D** haben im Gegensatz zu **A** und **B** an N(3) einen axialen Alkylsubstituenten, so dass sie wegen der diaxialen Wechselwirkung vernachlässigt werden können. Die beiden am stärksten bevölkerten Invertomeren **A** und **B** reagieren nach [8] folgendermassen weiter: Die Orbitale der beiden freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen N(1) und N(3) von **A** sind axial und parallel angeordnet und stehen zur C(2), O[⊖]-Bindung antiperiplanar. Zu den anderen, für eine Ringöffnung in Betracht zu ziehenden Bindungen N(1), C(2) und N(3), C(2), steht jeweils nur *ein* Orbital eines freien Elektronenpaares an O[⊖] antiperiplanar, so dass in **A** die C(2), O[⊖]-Bindung am leichtesten zu brechen sein sollte. Wegen der negativen Ladung am O-Atom ist dies aber unwahrscheinlich.

In **B** stehen nur zur C(2), N(3)-Bindung zwei Orbitale freier Elektronenpaare antiperiplanar, nämlich das äquatoriale an N(1) und eines an O[⊖]. Dies sollte zur

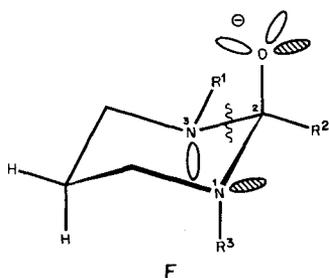
⁷⁾ Die nachfolgenden Betrachtungen gelten auch für die hier nicht aufgeführten Enantiomeren von **A-D**. - Ferner werden Konformere mit axialer Alkylkette an C(2) wegen der grossen diaxialen Wechselwirkung nicht berücksichtigt.

bevorzugten Ringöffnung an der C(2), N(3)-Bindung führen. Tatsächlich wurde nach der Aufarbeitung ausschliesslich das Produkt dieser Spaltung, nämlich **16** (Schema 3), isoliert. **B** dürfte deshalb die reaktive Species sein.

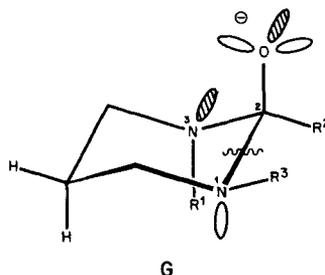
Es ist denkbar, dass bei Verwendung sehr starker Basen (z. B. der «Superbase» KAPA) nicht die invertomeren Anionen **A-D**, sondern die beiden ihnen entsprechenden *N,O*-Dianionen vorliegen. Wiederum kann die Bevölkerung des Dianions mit axialem Alkyl-Rest an N(3) als gering angenommen werden. Im am stärksten bevölkerten Dianion **E** ist aufgrund der stereoelektronischen Kontrolle der Bruch der Bindungen C(2), O[⊖] und C(2), N(3) in Betracht zu ziehen, wobei die Ringöffnung wiederum ausschliesslich durch die Spaltung der letzteren erfolgen dürfte.



F und **G** sind die relevanten invertomeren Formen für das Zwischenprodukt, welches bei der Umamidierung der offenkettigen *N*-[3-(Alkylamino)propyl]alkylamide **17** und **19** auftritt (Schemata 4 und 6). Zur Ringöffnung muss einer der *N*-Alkyl-Substituenten (R¹ oder R³) axial stehen. Für **17** (R¹ = C₅H₁₁, R³ = CH₃) dürfte dies aus sterischen Gründen bevorzugt R³ sein, weshalb sich **18** über **F** bilden wird. Die Öffnung des weniger begünstigten Invertomeren **G** mit axialem R¹ führt zum Reaktand **17** zurück. Die Lage des oben erwähnten Gleichgewichtes **17** ⇌ **18** spiegelt also das Verhältnis der Bevölkerungsdichte der Invertomeren **F** und **G** wieder. Das Verhältnis **19** zu **20** von 1:1 im Gleichgewicht bestätigt dies (ähnliche sterische Beanspruchung von R¹ = C₅H₁₁ und R³ = C₂H₅).



Schema 6

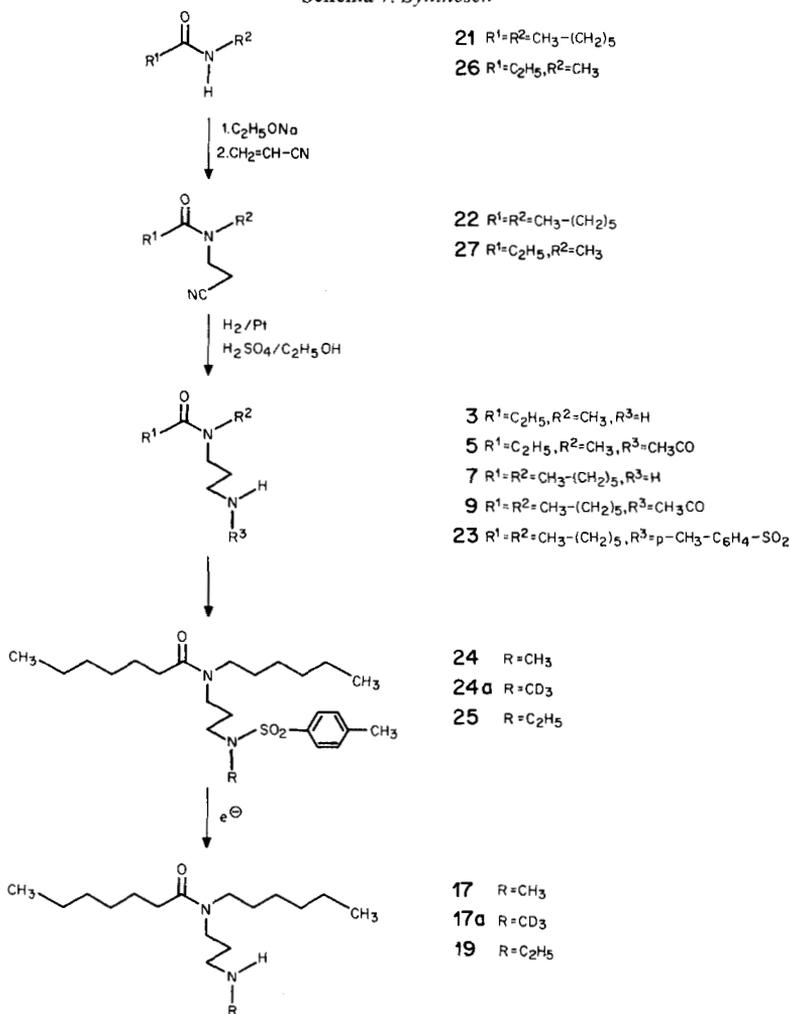


R¹, R², R³ = Alkyl, vgl. Schema 4

Synthesen. - Das primäre Amino-amid **7** (M = 270) wurde aus dem *N*-monosubstituierten Amid **21** über das Cyano-amid **22** hergestellt (vgl. Schema 7 und exper. Teil) und durch sein *N*-Acetylderivat **9** (M = 312) charakterisiert. **9** zeigt im

IR.-Spektrum (CHCl_3) neben der *N,N*-disubstituierten Amidgruppierung (1620 cm^{-1}) die Amid-I- und -II-Banden für ein *N*-monosubstituiertes Amid (1650 und 1523 cm^{-1}).

Schema 7. Synthesen



Die Reaktion von **7** (als Hydrogensulfat) mit Tosylchlorid in Gegenwart von K_2CO_3 lieferte die Tosylverbindung **23** ($M=424$), die sich in Dimethylformamid mit NaH und Alkyljodid *N*-alkylieren liess. So entstand mit CH_3I aus **23** die *N*-Methylverbindung **24** ($M=438$), mit CD_3I **24a** ($M=441$) und mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ **25** ($M=453$). Für die Abspaltung des Tosylrestes eignete sich die elektrolytische Reduktion unter Potentialkontrolle in Gegenwart von $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}/\text{CH}_3\text{OH}$ bei 20° (Kathode: Hg, Anode: Elektrographit), wobei sich **17**, **17a** bzw. **19** in 78–95proz. Ausbeute bildeten.

Die Synthese des Amino-amids **3** (M=144) gelang in entsprechender Weise aus **26**, über **27** und wurde ebenfalls durch sein *N*-Acetyl-Derivat **5** (M=186) charakterisiert.

B. D. dankt der *World Health Organisation* (WHO) für ein Stipendium. Frau Dr. *Annalaura Lorenzi* und Herrn *N. Bild* danken wir für Massenspektren, Herrn *H. Frohofer* für IR.-Spektren und dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die gewährte Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Falls nicht anders angegeben gelten: Die Smp. wurden auf dem *Mettler-FP2*-Gerät bestimmt. - IR.-Spektren in CHCl_3 . - NMR.-Spektren in CDCl_3 , Angaben in δ (ppm); Kopplungskonstanten *J* in Hz; *s* = Singulett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multipllett. Die Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. - Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer (RV). - Chromatographie an Kieselgel (*Merck*; 0,05-0,2 mm), präp. Dünnschichtchromatographie (DC.) an Kieselgel 60 PF_{254} (*Merck*) bzw. analytische DC. an Kieselgel HF_{254} (*Merck* nach *Stahl*) und an Aluminiumoxid GF_{254} (*Merck* nach *Stahl*). Zur Sichtbarmachung der Flecken diente das Kaliumjodoplatinat-Reagens (Amine) bzw. Kaliumjodoplatinat-Reagens gefolgt von Cer(IV)-sulfat-Besprühung (Amide, Nitrile, Sulfonamide). Alle Verbindungen mit primären und sekundären Aminogruppen wurden mit dem Fluram-Reagens (*Roche*, 4-Phenylspiro[furan-2(3),1'-phthalan]-3,3-dion) [3] besprüht: Sekundäre Amine zeigen unter der 360-nm-Lampe eine Auslöschung, die primären Amine eine starke hellgrüne Fluoreszenz. - Rf-Werte vgl. *Tabelle*. - Destillationen²⁾ erfolgten im Kugelrohr (Luftbad). - Massenspektren (MS.) durch Direkteinlass (70eV, 8 KV) auf *CEC* - 21 110B bzw. *Varian MAT 711*⁸⁾, Angabe der Signalschwerpunkte in *m/e* (rel. %). - Abkürzungen: br. = breit, DMF = Dimethylformamid, i. V. = im Vakuum, HV. = Hochvakuum.

1. *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-hexyl-heptanamid (**7**). - 1.1. *N*-Hexyl-heptanamid (**21**). Zu einer Lösung von 40,4 g (0,4 mol) Hexylamin in 200 ml abs. Toluol wurde unter Rühren bei 20° eine Lösung von 29,6 g (0,2 mol) Heptansäurechlorid in 50 ml abs. Toluol getropft. Vom ausgefallenen Hexylaminhydrochlorid wurde abfiltriert, die Toluollösung mit je 100 ml 2proz. wässriger Na_2CO_3 -Lösung und anschliessend mit Wasser gewaschen und eingedampft. Durch Destillation (181-185°/11 Torr) resultier-

Tabelle. Rf-Werte von **3-10** und **17-20** (Kieselgel, HF_{254} Typ 60, *Merck*)

Verbindung	Nr.	Laufsystem ^{a)}	Rf
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	3	I	0,19
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$	4	I	0,06
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CON}((\text{CH}_2)_5\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	7	I	0,36
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	8	I	0,42
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CON}((\text{CH}_2)_5\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_3$	17	I	0,45
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	18	I	0,64
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CON}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NHC}_2\text{H}_5$	19	II	0,19
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	20	II	0,31
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CON}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$	5	II	0,26
$\text{C}_2\text{H}_5\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$	6	II	0,27
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CON}((\text{CH}_2)_5\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$	9	III	0,60
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{COCH}_3)(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	10	III	0,65

a) I: CHCl_3 /Methanol/25proz. Ammoniak 95:5:10, untere Phase; II: CHCl_3 ges. mit 25proz. Ammoniak; III: CHCl_3 /Methanol 9:1.

8) Eine Diskussion der Massenspektren erfolgt später.

ten 27,4 g **21**, Smp. 45–46° (CH₃OH). - IR.: 3460, 3340 (HN), 1652, 1515 (Amid I und II). - MS.: 213 (M⁺, 23), 184 (20), 170 (42), 156 (48), 143 (100), 128 (44), 114 (60), 100 (54), 87 (33), 86 (55), 85 (40), 73 (54).

C₁₃H₂₇NO (213,37) Ber. C 73,18 H 12,76 N 6,57% Gef. C 73,51 H 12,59 N 6,57%

1.2. N-(2-Cyanoäthyl)-N-hexyl-heptanamid (**22**). 20 g **21** wurden mit 44 ml äquimol. äthanolischer NaOC₂H₅-Lösung (2,4 g Na) versetzt und bei 120° i.V. 15 Min. getrocknet. Der Rückstand wurde in 150 ml abs. Toluol gelöst und tropfenweise mit 64 ml (ca. 10facher Überschuss) Acrylonitril versetzt, wobei die Temp. unter 30° gehalten wurde. Es wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst, erneut filtriert und das Filtrat eingedampft. Der ölige Rückstand, 20,3 g **22** ist DC.-einheitlich. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert (110–130°/0,001 Torr). - IR. (CCl₄): 2250 (CN), 1650 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 266 (M⁺, 10), 237 (3), 223 (6), 209 (15), 196 (25), 181 (34), 156 (18), 139 (5), 126 (16), 114 (35), 113 (38), 97 (13), 83 (60), 55 (25), 43 (100).

C₁₆H₃₀N₂O (266,43) Ber. C 72,13 H 11,35 N 10,52% Gef. C 72,31 H 11,10 N 10,70%

1.3. N-(3-Aminopropyl)-N-hexyl-heptanamid (**7**). 5 g (18,8 mmol) **22** gelöst in 200 ml C₂H₅OH und 3,68 g (37,6 mmol) konz. Schwefelsäure wurden in Gegenwart von 200 mg PtO₂ (Heraeus) 8 Std. bei 20°/3,75 atm H₂ in der Parr-Apparatur hydriert. Dann wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. von C₂H₅OH befreit, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit K₂CO₃ alkalisch gestellt, mit CH₂Cl₂ ausgezogen und der Extrakt eingedampft: 4,6 g **7**. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert (110–120°/0,001 Torr). - IR.: 1628 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 270 (M⁺, 40), 240 (5), 227 (5), 214 (30), 185 (20), 170 (40), 157 (100), 142 (50), 128 (85), 114 (85), 87 (25).

C₁₆H₃₄N₂O (270,46) Ber. C 71,05 H 12,67% Gef. C 70,82 H 12,86%

N-[(3-Acetamidopropyl)]-N-hexyl-heptanamid (**9**). Eine Probe **7** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 (16 Std., 20°) acetyliert und zur Analyse destilliert (160–180°/0,001 Torr). - IR.: 3445, 3350 (HN), 1650, 1620, 1523 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 312 (M⁺, 5), 269 (2), 240 (4), 226 (7), 199 (100), 185 (6), 170 (5), 158 (5), 140 (60), 129 (38), 114 (20), 100 (43).

C₁₈H₃₆N₂O₂ (312,50) Ber. C 69,18 H 11,61% Gef. C 69,40 H 11,26%

2. N-[(3-Methylamino)propyl]-N-hexyl-heptanamid (**17**). - 2.1. N-[(3-Tosylamino)propyl]-N-hexyl-heptanamid (**23**). Zu einer Lösung von 3,5 g K₂CO₃ in 50 ml Wasser wurden innerhalb 30 Min. bei 60° unter Vibromischung 1,5 g Hydrogensulfat von **7** in 150 ml Wasser getropft und gleichzeitig portionenweise 5,3 g Tosylchlorid gegeben. Nach weiteren 45 Min. wurde CH₃OH bis zur homogenen Lösung zugefügt und diese mit überschüssigem K₂CO₃ versetzt. Nach Verdampfen von CH₃OH i.V. wurde die wässrige Lösung mit CH₂Cl₂ extrahiert und der Extrakt zur Trockne gebracht. Das Rohprodukt **23** wurde direkt weiterverarbeitet. Zur Analyse wurde eine Probe durch präp. DC. (Kieselgel, Benzol/Essigester 1:1) gefolgt von Destillation (220–240°/0,001 Torr) gereinigt. - IR.: 1618 (N,N-disubst. Amid), 1358, 1158, 1090 (Sulfonamid). - MS.: 424 (M⁺, 4), 339 (12), 311 (48), 269 (18), 241 (45), 214 (100), 199 (10), 198 (9), 184 (5), 170 (8), 155 (15), 140 (12), 128 (28), 114 (68), 91 (32).

C₂₃H₄₀N₂O₃S (424,66) Ber. C 65,05 H 9,49% Gef. C 65,34 H 9,59%

2.2. N-[(3-Methyltosylamino)propyl]-N-hexyl-heptanamid (**24**). 2,3 g (5,42 mmol) rohes **23** in 20 ml abs. DMF wurden unter Rühren mit 0,312 g (6,5 mmol) 50proz. NaH/Öl-Dispersion versetzt. Nach 30 Min. war eine klare Lösung entstanden, zu der 3,38 ml (54 mmol) CH₃I gegeben wurden (1 Std., 40°). Die Lösung wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert, eingedampft, der Rückstand mit Pentan gewaschen, in Wasser aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der nach Verdampfen des CH₂Cl₂ erhaltene Rückstand **24** wurde direkt weiterverarbeitet. Eine Probe wurde zur Analyse an Kieselgel (Benzol/Essigester 1:1) chromatographiert und destilliert (230–250°/0,001 Torr). - IR.: 1625 (N,N-disubst. Amid), 1340, 1159, 1088 (Sulfonamid). - MS.: 438 (M⁺, 0,5), 353 (0,8), 327 (2), 325 (4), 283 (53), 255 (6), 254 (6), 240 (5), 214 (32), 198 (6), 184 (5), 170 (5), 155 (8), 140 (4), 128 (14), 114 (27), 91 (15), 70 (100).

C₂₄H₄₂N₂O₃S (438,68) Ber. C 65,71 H 9,65% Gef. C 65,73 H 9,32%

2.3. *N*-[3-(Methylamino)propyl]-*N*-hexyl-heptanamid (17). Eine Lösung von 1,46 g rohem **24**, 10 g $(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ und 105 ml CH_3OH wurde unter Rühren bei 20° 60 Min. elektrolysiert (Kathode: Hg, Anode: Elektrographit; Potential: -2,2 V (Potentiostat) bezogen auf ges. Kalomel-Elektrode, vgl. [2]). Dann wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit K_2CO_3 alkalisch gestellt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, eingedampft und der Rückstand chromatographiert (50 g Kieselgel, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 99:1:10$): 896 mg (95%) DC.-einheitliches **17**. - IR.: 1628 (*N,N*-disubst. Amid). - NMR.: 3,6-0,4 (*m* überlagert von *s* bei 2,41 $\text{CH}_3\text{-N}$); 2,97 (br. *s*, HN; Signal verschwindet nach D_2O -Zugabe). In $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ ist das Verhältnis des Integrals der Region 3,6-2,85 (2 $\text{CH}_2\text{-NCO}$) zu demjenigen der Region 2,85-2,01 (CH_2N , $\text{CH}_3\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-CON}$) ca. 4:7,5 (theor.: 4:7). - MS.: 284 (M^+ , 25), 254 (15), 241 (6), 227 (15), 214 (22), 184 (31), 171 (25), 170 (25), 156 (36), 142 (31), 128 (50), 114 (56), 101 (16), 87 (16), 70 (40), 58 (100).

2.4. *N*-[3-(Trideuteriomethyl)tosylamino]propyl-*N*-hexyl-heptanamid (24a). Entsprechend 2.2 wurde aus 194 mg **23** und 1 ml CD_3I (Merck, D-Gehalt mindestens 99%) DC.-einheitliches **24a** in quantitativer Ausbeute erhalten. - MS.: 442 ($(M+1)^+$, 1), 384 (0,3), 356 (0,5), 330 (1), 328 (3), 286 (26), 269 (1), 258 (5), 254 (4), 240 (4), 214 (22), 201 (4), 155 (9), 140 (7), 128 (8), 114 (20), 91 (28), 73 (100).

2.5. *N*-[3-(Trideuteriomethylamino)propyl]-*N*-hexyl-heptanamid (17a). 201 mg **24a** wurden entsprechend 2.3 enttosyliert und aufgearbeitet. 111 mg (85%) **17a**. - IR.: 3320, 1628. - NMR.: 3,6-2,9 (*m*, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{-NCO}$); 2,9-2,01 (*m*, 4 H, CH_2N , $\text{CH}_2\text{-CON}$); 2,0-0,4 (*m*, darin *s* bei 1,6 (HN), welches nach D_2O -Zugabe verschwindet). - MS.: 288 ($(M+1)^+$, 3), 287 (M^+ , 7), 254 (2), 240 (1), 230 (3), 184 (4), 170 (4), 156 (5), 142 (6), 128 (9), 114 (11), 113 (9), 73 (10), 61 (28), 47 (100), 43 (75).

3. *N*-[3-(Äthylamino)propyl]-*N*-hexyl-heptanamid (19). - 3.1. *N*-[3-(Äthyltosylamino)propyl]-*N*-hexyl-heptanamid (25). Entsprechend 2.2 wurde aus 197 mg **23** und 1 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ DC.-einheitliches **25** in quantitativer Ausbeute erhalten. - MS.: 453 ($(M+1)^+$, 1), 297 (43), 283 (1), 269 (3), 254 (7), 240 (3), 214 (21), 155 (25), 128 (13), 115 (19), 91 (60), 84 (100).

3.2. *N*-[3-(Äthylamino)propyl]-*N*-hexyl-heptanamid (19). 209 mg **25** wurden analog 2.3 enttosyliert und aufgearbeitet. 108 mg (78%) DC.-einheitliches **19**. - IR.: 3300 br. (HN), 1628 (*N,N*-disubst. Amid). - NMR.: 3,6-2,9 (*m*, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{-NCO}$); 2,9-2,05 (*m*, 6 H, 2 CH_2N , $\text{CH}_2\text{-CON}$); 2,05-0,5 (*m*, darin br. *s* bei 1,47 (HN), welches nach D_2O -Zugabe verschwindet). - MS.: 298 (M^+ , 12), 283 (4), 269 (2), 254 (6), 241 (6), 214 (9), 198 (5), 184 (7), 170 (10), 156 (11), 142 (8), 128 (15), 114 (20), 85 (18), 72 (60), 58 (70), 43 (100).

4. *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-methyl-propionamid (3). - 4.1. *N*-(2-Cyanoäthyl)-*N*-methyl-propionamid (27). 4,35 g frisch destilliertes *N*-Methylpropionamid (**26**) [10] in ca. 1,3proz. $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -Lösung wurden tropfenweise mit 2,9 g Acrylonitril bei 5° versetzt. Nach 12stdg. Stehen bei 20° wurde das Gemisch mit 5proz. Schwefelsäure neutralisiert und i.V. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mehrmals mit CHCl_3 ausgezogen, die Auszüge eingedampft und der Rückstand destilliert (170°/11 Torr), 3,8 g **27**. - IR.: 2260 (CN), 1645 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 140 (M^+ , 21), 111 (14), 100 (22), 87 (8), 68 (5), 57 (84), 44 (100).

4.2. *N*-(3-Aminopropyl)-*N*-methyl-propionamid (3). **27** wurde katalytisch wie in 1.3 zu 1,32 g $3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ hydriert. Die daraus in üblicher Weise bereitete freie Base **3** wurde zur Analyse bei 65-70°/0,001 Torr destilliert. - IR.: 3380 (HN), 1630 (*N,N*-disubst. Amid). - MS.: 144 (M^+ , 15), 115 (8), 101 (16), 87 (11), 71 (8), 58 (40), 44 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (144,22) Ber. C 58,29 H 11,18 N 19,43% Gef. C 58,10 H 11,36 N 19,59%

3 als freie Base in Substanz wandelt sich bei 20° langsam in **4** um.

Eine Probe **3** wurde wie üblich zu *N*-(3-Acetamidopropyl)-*N*-methyl-propionamid (**5**) acetyliert. Destillation bei 120-130°/0,001 Torr. - IR.: 3450, 3350 (HN), 1660, 1635, 1528 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - NMR. ($\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$ 9:1): 7,3 (br. *s*, HN); 3,6-2,7 (*m* und *s* bei 2,96, 7 H, 2 $\text{CH}_2\text{-NCO}$ bzw. $\text{CH}_3\text{-NCO}$); 2,6-1,3 (*m* und *s* bei 1,86, 7 H, $\text{CH}_2\text{-CON}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ bzw. $\text{CH}_3\text{-CON}$); 1,05 (*t*, $J=7$, CH_3CH_2). - MS.: 186 (M^+ , 12), 157 (3), 129 (37), 115 (10), 114 (10), 101 (17), 100 (16), 87 (10), 70 (63), 58 (55), 44 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (186,26) Ber. C 58,04 H 9,74 N 15,04% Gef. C 57,88 H 9,85 N 15,04%

5. **Umamidierungsreaktionen.** - 5.1. *N*-[3-(Hexylamino)propyl]-heptanamid (**8**) aus **7**. Zu 30 ml KAPA-Reagens (Stammlösung: 25 mmol KH in 360 mmol 1,3-Propandiamin [5]) wurden 900 mg trockenes **7** unter Argon bei 20° gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei 20° wurden 15 ml Wasser zugefügt, die Lösung i.V. bei 70-100° so weit als möglich eingedampft, der ölige Rückstand in 20 ml 5 N KOH aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Abdampfen des Extraktes wurde der Rückstand in CH₃OH/H₂O 19:1 aufgenommen, die Lösung mit Pentan extrahiert (Entfernung des Öles der KH/Öl-Dispersion) und die methanolische Lösung eingedampft. Der Rückstand (717 mg), welcher nach DC kein **7** enthielt, wurde aus Pentan umkristallisiert, 541 mg **8**, Smp. 38-40°. - IR.: 3440, 3290 (HN), 1660, 1519 (Amid I und II). - MS.: 270 (*M*⁺, 4), 231 (3), 227 (2), 213 (3), 199 (100), 170 (52), 156 (5), 140 (8), 128 (14), 126 (11), 114 (48), 100 (30), 87 (18), 70 (20), 55 (44).

C₁₆H₃₄N₂O (270,46) Ber. C 71,06 H 12,67 N 10,36% Gef. C 70,98 H 12,54 N 10,17%

N-[3-(Hexylacetamido)propyl]-heptanamid (**10**) wurde aus 50 mg **8** nach üblicher Acetylierung gefolgt von Destillation (160-180°/0,001 Torr) gewonnen. - IR.: 3350 br. (HN), 1651, 1628, 1521 (*N,N*-disubst. und *N*-monosubst. Amid). - MS.: 312 (*M*⁺, 5), 269 (38), 199 (12), 170 (25), 140 (55), 128 (17), 114 (15), 100 (10), 85 (9), 70 (10), 56 (20), 43 (100).

C₁₈H₃₆N₂O₂ (312,50) Ber. C 69,18 H 11,61% Gef. C 69,50 H 11,60%

5.2. *N*-[3-(Hexylamino)propyl]-*N*-methyl-heptanamid (**18**) aus **17**. 114 mg trockenes **17** wurden entsprechend 5.1 mit 10 ml KAPA-Stammlösung bei 20° 10 Min. umgesetzt und aufgearbeitet. Der Rückstand (106 mg) ergab nach präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 95:5:10) 71 mg **18** und 8 mg⁹⁾ **17**. Physikalische Daten von **18**: IR.: 3380 br. (HN), 1630 (*N,N*-disubst. Amid). - NMR.: 3,6-3,1 (2 sich überlagernde *t*, 2 H, CH₂-NCO); 2,93, 2,86 (2 *s*, 3 H, CH₃-NCO; es liegen zwei Konformere im Verhältnis von ca. 7:3 vor); 2,78-1,98 (*m*, ca. 7 H, 2 CH₂N, CH₂-CON, überlagert von *s* bei 2,08, HN, verschwindet nach D₂O-Zugabe); 1,98-0,5 (*m*). - MS.: 284 (*M*⁺, 8), 255 (3), 227 (5), 213 (100), 184 (44), 170 (20), 144 (12), 128 (35), 114 (35), 101 (20), 100 (18), 87 (10), 70 (19).

88 mg trockenes **18** wurden den gleichen basischen Bedingungen ausgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert: 52 mg⁹⁾ **18** und 8 mg⁹⁾ **17**, identifiziert mittels DC. und IR.

5.3. *N*-[3-(Hexylamino)propyl]-*N*-trideuteriomethyl-heptanamid (**18a**) aus **17a**. 108 mg **17a** wurden entsprechend 5.1 behandelt und geeignet. Neben wenig **17a** wurden 61 mg⁹⁾ **18a** erhalten, welches das gleiche DC.-Verhalten wie **18**, sowie ähnliche IR. (Unterschiede nur in der Region der (C-D)-Banden (2000-2300)) und NMR. (es fehlen die 2 *s* bei 2,93 und 2,86) zeigte. - MS.: 287 (*M*⁺, 13), 258 (2), 244 (1), 230 (2), 216 (100), 202 (4), 187 (15), 173 (5), 147 (7), 128 (15), 114 (12), 104 (15), 61 (32), 43 (99).

5.4. *N*-[3-(Hexylamino)propyl]-*N*-äthyl-heptanamid (**20**) aus **19**. Die Umsetzung von 105 mg **19** mit KAPA-Reagens entsprechend 5.1 ergab 97 mg Rückstand, der durch präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 95:5:10) gereinigt wurde. Es wurden 37 mg⁹⁾ **19** und 37 mg⁹⁾ **20** isoliert.

20. - IR.: 3360 br. (HN), 1628 (*N,N*-disubst. Amid). - NMR.: Abgesehen von der Lage des HN-*s* bei 2,91 (verschwindet bei Zugabe von D₂O) weist das Spektrum keine wesentlichen Unterschiede zu demjenigen von **19** auf. - MS.: 298 (*M*⁺, 18), 269 (2), 241 (6), 227 (100), 198 (18), 184 (10), 170 (7), 158 (7), 128 (43), 114 (24), 101 (10), 85 (15), 72 (23), 58 (40).

5.5. *N*-[3-(Methylamino)propyl]-propionamid (**4**) aus **3**. 180 mg frisch destilliertes **3** wurden zu einer Lösung von 15 ml abs. Toluol und 360 mg frisch sublimiertem Kalium-*t*-butylat unter Ar gegeben. Nach 3 Std. Kochen unter Rückfluss wurde mit 1 N HCl neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig H₂O aufgenommen, mit K₂CO₃ alkalisch gestellt und erschöpfend mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phase, 150 mg (83%) **4**, wurde zur Analyse bei 85-95°/0,001 Torr destilliert: - IR.: 3450, 3320 (HN), 1660, 1520 (Amid I und II). - NMR.: 7,06 (br. *s*, H-NCO); 3,30 (*qa*, *J* = 7, CH₂-NCO); 2,90

⁹⁾ Diese Mengenangaben erlauben keine quantitativen Aussagen bezüglich der Lage des Gleichgewichtes⁶⁾. Neben **17** und **18**, **17a** und **18a** bzw. **19** und **20** wurden noch polare Produkte gebildet, bei denen es sich vermutlich um offenkettige Reaktionsprodukte des 1,3-Propandiamins und der Amide handelt.

(*s*, HN); 2,67 (*t*, $J=6$, CH_2N); 2,43 (*s*, CH_3N); 2,35-1,95 (*m*, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,73 (*qa*, $J=7$, $\text{CH}_2\text{-CON}$); 1,11 (*t*, $J=7$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); nach D_2O -Zugabe verschwinden die *s* bei 7,06 und 2,90, das *qa* bei 3,30 \rightarrow *t* ($J=7$). - MS.: 144 (M^+ , 7), 129 (2), 115 (3), 101 (8), 87 (9), 70 (10), 58 (24), 44 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (144,22) Ber. C 58,29 H 11,18 N 19,43% Gef. C 58,52 H 11,30 N 19,25%

4 wurde unter den gleichen basischen Bedingungen nicht verändert. - Mit einer äquimol. Menge Natriumäthanolat in Toluol (3 Std. unter Rückfluss) liess sich **3** ebenfalls in guter Ausbeute zu **4** isomerisieren. - Auf Umamidierungsreaktionen mit KAPA-Reagens wurde wegen der schwierigen Abtrennung des Produktes von 1,3-Propandiamin verzichtet.

Eine Probe **4** wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 (16 Std., 20°) zu N-*3*-(Methylacetamido)propyl]-propionamid (**6**) acetyliert und zur Analyse destilliert (115-125°/0,001 Torr). - IR.: 3360 (HN), 1655, 1632, 1526 (*N,N*-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 187 ($(M+1)^+$, 5), 186 (M^+ , 10), 171 (7), 157 (8), 143 (100), 129 (28), 115 (27), 114 (26), 100 (50), 87 (50), 86 (32), 70 (99), 58 (98).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (186,26) Ber. C 58,04 H 9,74 N 15,04% Gef. C 57,82 H 9,60 N 14,82%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 57, 414 (1974).
- [2] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider & K. Bernauer, *Helv.* 59, 3013 (1976).
- [3] S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhlen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigle, *Science* 178, 871 (1972).
- [4] H. J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse, *Helv.* 54, 653 (1971).
- [5] C. A. Brown, *Chem. Commun.* 1975, 222.
- [6] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, *Angew. Chem.* 89, 899 (1977).
- [7] R. Schlecker & D. Seebach, *Helv.* 60, 1459 (1977).
- [8] P. Deslongchamps, *Tetrahedron* 31, 2463 (1975).
- [9] H. B. Kagan, «Organische Stereochemie», Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1977, S. 128.
- [10] G. F. D'Alenio & E. E. Reid, *J. Amer. chem. Soc.* 59, 109 (1977).