

Hans Achenbach, Kurt Klemm und Erhard Langenscheid

Massenspektrometrische Strukturfestlegung von Syntheseprodukten, II¹⁾

Synthese von *N*-Phenyl-*N'*-[*p*-acetoxy-phenyl]-*N'*-trifluoroacetylhydrazin und seine massenspektrometrische Strukturfestlegung

Aus den Forschungslaboratorien der BYK-GULDEN Lomberg Chemische Fabrik GmbH, 7750 Konstanz,

und aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br. (H. A.)

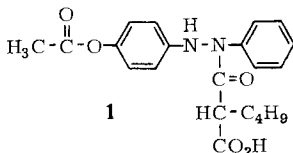
(Eingegangen am 23. Dezember 1970)

Durch Behandlung von *p*-Acetoxy-hydrazobenzol mit Trifluoressigsäureanhydrid erhält man ein Gemisch der Isomeren **2** und **3**, deren Strukturzuordnung massenspektrometrisch erfolgte.

Synthesis of *N*-(*p*-Acetoxyphenyl)-*N'*-phenyl-*N*-(trifluoroacetyl)hydrazine and Determination of its Structure by Mass Spectrometry

Trifluoroacetylation of *p*-acetoxyhydrazobenzene yields a mixture of **2** and **3**. The structures of **2** and **3** were determined by mass spectrometry.

Für pharmakologische Untersuchungen wurde ein im Arylkern durch eine Acetoxygruppe substituiertes *N,N'*-Diphenyl-butylmalonsäure-monohydrazid **1** benötigt, das in Analogie zu einem bereits beschriebenen Verfahren²⁾ hergestellt wurde.

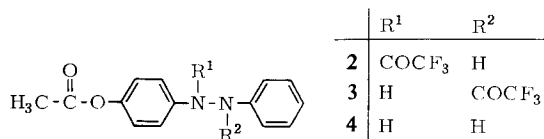


Die Synthesebedingungen erfordern, daß als Ausgangsprodukt ein mit einer leicht-abspaltbaren Trifluoroacetylgruppe am Stickstoff geschütztes Hydrazobenzol **2** verwendet wird.

2 entsteht im Gemisch mit **3** aus 4-Acetoxy-hydrazobenzol (**4**) durch Acylierung mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin. Durch Umkristallisieren aus 50proz. Äthanol oder Chloroform erhält man das Isomere **2** in reiner Form vom Schmp. 168–170°. Die Strukturzuordnung ergibt sich aus dem massenspektrometrischen Zerfall.

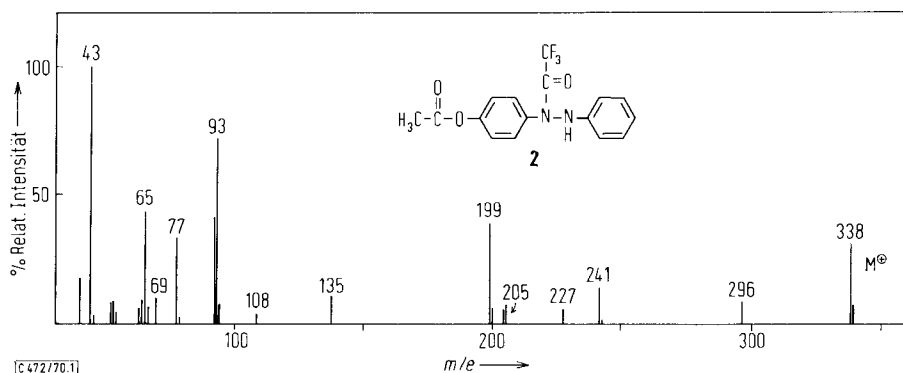
¹⁾ I. Mittel.: H. Achenbach, R. Haller und N. Hawlitzky, Chem. Ber. **103**, 677 (1970).

²⁾ BYK-GULDEN Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Konstanz (Erf. K. Klemm, W. Prüsse, E. Langenscheid, J. Vogel und W. Schoetensack), Dtsch. Bundes-Pat. 1257152, C. A. **66**, 2334 (1967).

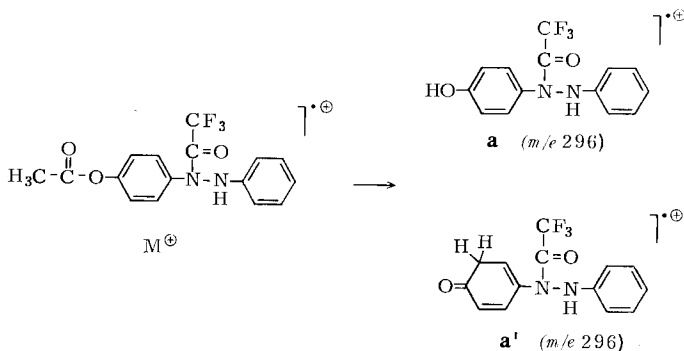
**2-4**

Im Massenspektrum von **2** (Abbild.) beobachtet man infolge der beiden leicht abspaltbaren Acylgruppen ein Molekül-Ion mittlerer Intensität.

Im mittleren und oberen Massenbereich dominieren Fragmente, die aus Spaltungsreaktionen an den Acylgruppen hervorgegangen sind: Aus der *O*-Acetylgruppe kann Keten eliminiert werden, wobei in einem metastabilen Übergang (metastabiles Signal



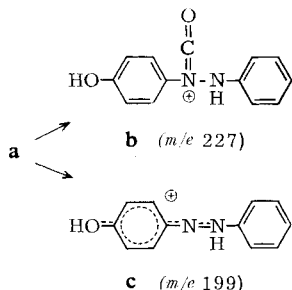
bei *m/e* 259.2) unter H-Transfer das Ion *m/e* 296 entsteht. Für dieses Fragment, das als Schlüsselbruchstück von Phenylacetaten anzusehen ist, wurden die Strukturen **a** und **a'** vorgeschlagen³⁾. Aufgrund der Ergebnisse neuerer Untersuchungen soll hier Struktur **a** der Vorzug gegeben werden⁴⁾.



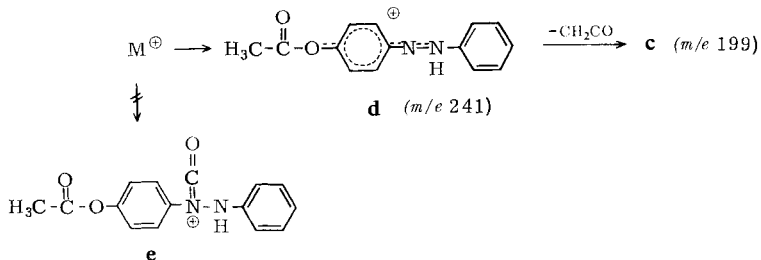
³⁾ R. H. Shapiro und K. B. Tomer, *Org. Mass Spectrom.* **2**, 579 (1969); R. G. Gillis, G. J. Long, A. G. Moritz und J. L. Occolowitz, ebenda **1**, 527 (1968); J. K. MacLeod und C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1840 (1966).

⁴⁾ A. A. Gamble, J. R. Gilbert und J. G. Tillett, *J. chem. Soc. [London]* **B 1970**, 1231.

Sekundärer Zerfall von **a** bzw. **a'** tritt an der *N*-Trifluoracetylgruppe ein und führt dann entweder unter Verlust von CF_3 zu **b** (m/e 227) oder aber durch Bruch der Amidbindung zu dem signifikanten Ion **c** (m/e 199):



Wie das Massenspektrum zeigt, kann **c** auch in einer anderen Zerfallssequenz entstehen, bei der aus dem Molekül-Ion primär die Trifluoracetylgruppe verlorengeht. Hier bildet sich zunächst das Ion **d** (m/e 241); im zweiten Schritt erfolgt dann Keten-Eliminierung aus **d** zu **c**. Entsprechende metastabile Signale treten bei m/e 171.9 ($\text{M}^{\oplus} \rightarrow \text{d}$) und m/e 164.3 ($\text{d} \rightarrow \text{c}$) auf. Eine Abspaltung von CF_3 aus dem Molekül-Ion zu **e** (m/e 269) wird nicht beobachtet. Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit MS-Untersuchungen an *N*-arylsubstituierten Trifluoracetamiden⁵⁾.



Erwartungsgemäß werden also die intensiven Fragmente des oberen und mittleren Massenbereichs ausschließlich durch die Acylgruppen induziert. Diese Fragmente besitzen für **2** und **3** die gleichen Massen und sind daher für eine Unterscheidung der Strukturen ungeeignet.

Um das gestellte Problem zu lösen, muß nach Ionen gesucht werden, deren Entstehung einen Bruch der N–N-Bindung einschließt. Besonderes Interesse verdient unter diesem Aspekt das Fragment m/e 135.

Seine elementare Zusammensetzung wurde — gemeinsam mit einigen anderen Fragmenten — durch „peak matching“ ermittelt (Tab.).

Wie die elementare Zusammensetzung des Ions m/e 135 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$) zeigt, ist hier nur noch ein Stickstoffatom vorhanden. Es muß also ein Bruch der N–N-Bindung erfolgt sein. Außerdem ist die Acetylgruppe verlorengegangen.

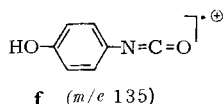
⁵⁾ M. J. Saxby, *Org. Mass Spectrom.* **2**, 835 (1969).

Exakte Massen wichtiger Fragment-Ionen von 2

| nominale Masse | exakte Masse | | element. Zusammensetzung |
|----------------|--------------|-----------|--------------------------------------------------------------|
| | gefunden | berechnet | |
| 205 | 205.0342 | 205.0350 | C ₈ H ₆ NO ₂ F ₃ |
| 204 | 204.0281 | 204.0290 | C ₈ H ₅ NO ₂ F ₃ |
| 135 | 135.0319 | 135.0320 | C ₇ H ₅ NO ₂ |
| 93 | 93.0579 | 93.0578 | C ₆ H ₇ N (75%) |
| | 93.0342 | 93.0340 | C ₆ H ₅ O |
| 92 | 92.0502 | 92.0500 | C ₆ H ₆ N |

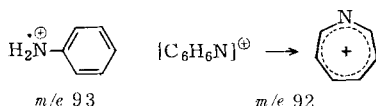
Von Wichtigkeit ist, daß dieses Ion noch zwei Sauerstoffatome des Moleküls enthält. Die Tatsache, daß ein Sauerstoffatom aus der Trifluoracetylgruppe stammt, während CF₃ abgespalten wurde, legt für m/e 135 eine Phenylisocyanat-Struktur nahe, wobei der Benzolring Träger des zweiten Sauerstoffatoms ist.

Im Ergebnis gelangt man zur Struktur **f**, die sich nur aus dem Isomeren **2** formulieren läßt und für das untersuchte Produkt Formel **3** ausschließt.



Im mittleren Massenbereich bestätigen die Fragmente m/e 205 und m/e 204, die ebenfalls nur noch ein Stickstoffatom enthalten, unsere Überlegungen: Das trifluoracetylierte Stickstoffatom ist mit einem hydroxylierten Benzolring substituiert.

Gut fügt sich in dieses Bild auch das Auftreten der intensiven Fragmente bei m/e 93 und m/e 92, denen wir aufgrund der elementaren Zusammensetzung folgende Strukturen zuordnen⁶⁾.



Die Bildung dieser Ionen (m/e 93 unter H-Transfer) spricht dafür, daß das nicht acylierte Stickstoffatom den unsubstituierten Benzolring trägt.

Für die Bestimmung der quantitativen Zusammensetzung des bei der Synthese anfallenden Isomere ngemisches aus **2** und **3** wurde die relative Intensität des Ions **f** (m/e 135) herangezogen: Relativ zum Total-Ionenstrom findet man im MS von reinem **2** für die Intensität dieses charakteristischen Ions 2% Σ_{25} . Der entsprechende Wert für das Isomere ngemisch beträgt 1.2% Σ_{25} , d. h., das Gemisch enthält 60% **2** und 40% **3**.

⁶⁾ K. L. Rinehart jr., A. C. Buchholz und G. E. Van Lear, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1073 (1968); A. V. Robertson und C. Djerassi, ebenda **90**, 6992 (1968).

Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit einem CH₄-Massenspektrometer der Firma Varian-MAT aufgenommen. Ionenquelle: TO4; Ionisierungsenergie: 70 eV; Einlaßsystem: direkt (Ofeneinsatz). Die elementare Zusammensetzung von Fragment-Ionen wurde ermittelt durch „peak matching“ mit einem hochauflösenden Massenspektrometer vom Typ SM1-B der Firma Varian-MAT bei einer Auflösung von $M/\Delta M = 12000$.

N(bzw. *N'*)-Phenyl-*N'*(bzw. *N*)-[4-acetoxy-phenyl]-*N'*-trifluoracetyl-hydrazin (**2** bzw. **3**): Zu einem Gemisch von 9.0 g 4-Acetoxy-hydrazobenzol, 4 ccm Pyridin und 50 ccm Chloroform werden innerhalb 2 Std. bei 0–5° 8.4 g Trifluoracetanhydrid getropft. Man rührt noch 30 Min. bei Raumtemp. nach, schüttelt die Chloroformphase zweimal mit 50 ccm Wasser, engt die organische Phase nach dem Trocknen auf 1/4 ein, versetzt mit 10 ccm Petroläther (40–70°) und läßt in der Kälte auskristallisieren. Ausb. 10.9 g (76.5%) Gemisch der Isomeren **2** und **3**, Schmp. 131–150°; nach der massenspektrometrischen Gehaltsbestimmung sind davon 6.5 g (60%) **2** und 4.4 g (40%) **3**.

N-Phenyl-*N'*-[4-acetoxy-phenyl]-*N'*-trifluoracetyl-hydrazin (**2**): 2.0 g des obigen Isomeren-gemisches von **2** und **3** werden aus 4 ccm Chloroform umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (35%), Schmp. 168–170°.

C₁₆H₁₃F₃N₂O₃ (338.3) Ber. C 56.80 H 3.88 N 8.28 Gef. C 57.20 H 4.03 N 8.47

[472/70]