

- [23] G. WEITZEL, F. SCHNEIDER, A. M. FRETZDORFF, K. SEYNSCHE & H. FINGER, *Z. physiol. Chem.* **336**, 271 (1964).
- [24] M. BAGGIOLINI, M. H. BICKEL & F. S. MESSIHA, *Experientia*, im Druck (1965).
- [25] H. AEBI, *Z. f. Präventivmedizin* **1**, 137 (1956); K. B. OLSON, G. HEGGEN, C. F. EDWARDS & L. W. GORHAM, *Science (New York)* **119**, 772 (1954); R. M. PARR & D. M. TAYLOR, *Biochem. J.* **97**, 424 (1964); TH. BERSIN, *Biochemie der Mineral- und Spurenelemente*, Akadem. Verlagsges., Frankfurt 1963.
- [26] G. BRÖCK, *Acta med. scand./Suppl.* **1949**, 226.
- [27] A. ÅKESON, G. V. EHRENSTEIN, G. HEVESY & H. THEORELL, *Arch. Biochem. Biophysics* **91**, 310 (1960).
- [28] F. S. MESSIHA, M. H. BICKEL & M. BAGGIOLINI, in Vorbereitung.

74. Das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen

I. Mitteilung

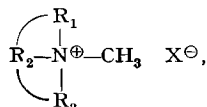
von M. Hesse, W. Vetter und H. Schmid

(8. III. 65)

Zur Aufnahme von Massenspektren organischer Verbindungen ist es notwendig, die Molekeln in der Gasphase einem Elektronenbeschuss auszusetzen. Im Falle von Substanzen, die in einem Molekelgitter kristallisieren, können die Molekeln als solche durch Zufuhr thermischer Energie an den Kristall in die Gasphase übergeführt werden, wobei vorausgesetzt wird, dass die zur Spaltung der Bindungen in einer Molekel erforderliche Energie weit über der zur Herauslösung aus dem Kristall nötigen Energie liegt. Bei solchen Verbindungen kann daher das Molekulargewicht massenspektrometrisch bestimmt werden.

Im Falle von Salzen, die im Kristallzustand ein Ionengitter bilden, ist eine Verdampfung von einzelnen Teilchen erst nach thermischer Umwandlung der Ionen in Neutralpartikel möglich. Hydrohalogenide organischer Basen zum Beispiel werden durch eine Protonenwanderung in die freie Base und Halogenwasserstoff zerlegt. Unabhängig voneinander gehen beide Teile in die Gasphase und geben die ihnen zukommenden Massenspektren, die sich natürlich überlagern. Das «Molekulargewicht» des Salzes, wenn man von einem solchen sprechen will, erhält man durch Addition der Massen der gefundenen Molekel-Ionen unter Berücksichtigung der Stöchiometrie.

Bei Quartärsalzen der Teilstruktur



die auch in vielen natürlichen quartären Alkaloiden enthalten ist, können verdampfbare Molekeln nicht auf diese einfache Weise erhalten werden. In solchen Fällen ist eine tiefer greifende Veränderung des Molekelskeletts nötig, die zu einem tertiären Amin unter gleichzeitiger Neutralisierung des Anions führen muss. Dies bedeutet jedoch, dass es unmöglich ist, das Massenspektrum einer quartären Stickstoffverbindung zu erhalten. Was im günstigsten Falle zu erwarten ist, sind die Massenspektren definierter thermischer Umwandlungsprodukte.

Es erschien interessant, die Frage zu untersuchen, inwieweit unter den Bedingungen, wie sie zur Aufnahme von Massenspektren schwerflüchtiger Verbindungen angewandt werden [1], Quartärsalze in definierte flüchtige Verbindungen umgewandelt werden können, und welche Schlüsse aus den resultierenden Massenspektren gegebenenfalls auf die ursprünglichen Verbindungen gezogen werden können.

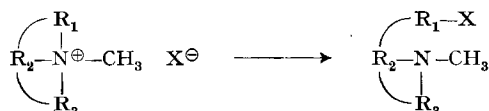
Im Hinblick auf die bedeutenden Beiträge der Massenspektrometrie an Strukturauflösungen von tertiären Indolalkaloiden [2] einerseits und das Fehlen jeglicher Anwendungsbeispiele aus der Gruppe der weit verbreiteten quartären Alkaloide [3] andererseits, lag es nahe, einige strukturell bekannte $N_{(b)}$ -methylierte quartäre Indolalkaloide zu untersuchen.

Es wurde wiederholt festgestellt, dass durch Pyrolyse von Chloriden (Jodiden) der $N_{(b)}$ -Methosalze von Alkaloiden im Hochvakuum die $N_{(b)}$ -demethylierten freien Basen (Nor-Verbindungen) entstehen. Durch Remethylierung lassen sich aus diesen tertiären Aminen die Ausgangssalze wieder bereiten. So konnten z. B. C-Fluorocurinchlorid in Norfluorocurin [4], C-Curarin-I-dichlorid in Norcurarin I [5], Melinonin-A-chlorid in Tetrahydroalstonin [6] übergeführt werden. Hingegen war es in anderen Fällen nicht möglich, die entsprechenden Nor-Verbindungen nach dieser Methode zu gewinnen; z. B. bei C-Mavacurinchlorid [4], C-Toxiferin-I-dichlorid [7], C-Calebassin-dichlorid [7]. Man kann vermuten, dass quartäre Alkaloidhalogenide durch drei Reaktionen in verdampfbare Produkte übergeführt werden können:

1) Angriff des Anions an der $N_{(b)}$ -Methylgruppe unter Bildung des tertiären Amins und des Methylhalogenids (Demethylierung).

2) Thermischer HOFMANN-Abbau unter Bildung des ungesättigten Amins und von Halogenwasserstoff. (Tertiärisierung unter Abspaltung von Halogenwasserstoff könnte unter anderem auch durch vinylogon HOFMANNschen Abbau, die STEVENSsche Ylid-Amin-Isomerisation, durch Fragmentierungsreaktionen und durch Um-methylierungsreaktionen bedingt sein. Diese Möglichkeiten sollen auch in Abhängigkeit vom Anion geprüft werden. Die in dieser Arbeit behandelten Fälle (S. 681) lassen sich am besten durch die Annahme eines einfachen HOFMANNschen Abbaus deuten).

3) Angriff des Anions an einem der drei anderen $N_{(b)}$ -Substituenten, unter Bildung eines tertiären Amins und Eintritt des Halogenatoms in dieses (Substitution).



Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Reaktionen 1 und 3 grundsätzlich nicht voneinander unterscheiden. Die Unterteilung und die gewählte Reihenfolge wurden aber auf Grund der heute vorliegenden experimentellen Befunde getroffen. Alle drei Reaktionen führen zu Basen mit verschiedenen Molekulargewichten, die nicht mit dem des ursprünglichen Kations, dessen Masse aus dem Massenspektrum erhalten werden soll, übereinstimmen:

Bei der Demethylierung tritt ein Verlust von 15 Masseneinheiten (15 u) gegenüber dem quartären Kation auf. Bei der Substitution wird die Masse des Anions zu der des Kations addiert; d. h. man erhält als Molekulargewichtspik denjenigen, der mit der Masse des Quartärsalzes übereinstimmt. Der HOFMANNsche Abbau schliesslich führt

zum Verlust von einem Wasserstoffatom aus dem Ammonium-Ion. Daraus geht hervor, dass ein Rückschluss auf die Masse des ursprünglichen Kations ohne Kenntnis der bei der Verdampfung abgelaufenen Reaktion nicht möglich ist. Es ist daher von grösster Bedeutung, den Reaktionstyp aus dem Spektrum sicher zu erkennen.

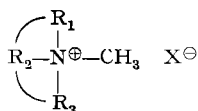
Für die Bestimmung des Typs der abgelaufenen thermischen Reaktion ergeben sich verschiedene Möglichkeiten. Die Analyse des Massenspektrums des Produktes, welches aus dem Anion entstanden ist, liefert eine sehr wichtige Information. Bei der Demethylierung entsteht, wie schon erwähnt, das Methylhalogenid, bei der Substitution ist das Halogenatom dem Kation einverleibt und beim HOFMANN-Abbau findet man Halogenwasserstoff. Im ersten und dritten Fall geben sich das Methylhalogenid und der Halogenwasserstoff durch die Anwesenheit intensiver Molekel-Ion-Pike zu erkennen, deren Massendefekt bei HBr und HJ und Isotopenverhältnis bei HBr und HCl sie klar von den Fragmentpiken des N-haltigen Restes unterscheiden. Bei der Substitutionsreaktion ist die Anwesenheit des Halogens in der Base an den Fragmentpiken und am Molekel-Ion-Pik ebenfalls durch die Isotopenverhältnisse und/oder den Massendefekt unzweideutig zu erkennen. Es ist zu erwarten, dass ein Salz nicht nur eine Abbaureaktion eingeht, sondern gleichzeitig zwei oder alle drei. Dieses Verhalten zeigt sich an den Molekel-Ionen der nach den drei diskutierten Zerfallsarten gebildeten tertiären Basen. Im Massenbereich der Molekularionen-Pike weist eine Differenz von 14 u darauf hin, dass es sich um die Pike der Nor- und der HOFMANN-Basen handelt¹⁾. Bei der Spektroskopie von Chloriden sind Differenzen von 36 u auf die Pike der HOFMANN-Base und des Substitutionsproduktes, von 50 u auf die Pike der Norbase und des Substitutionsproduktes zurückzuführen. Bei Jodiden sind 128 u bzw. 142 u zu erwarten. Einen weiteren Hinweis auf die Art des thermischen Zerfalls liefern die Pike, die dem Halogenwasserstoff bzw. dem Methylhalogenid zugehören.

Durch Aufnahme der Massenspektren von zwei Halogeniden desselben Alkaloid-Kations lässt sich in allen von uns untersuchten Fällen eine eindeutige Unterscheidung des Demethylierungs- und des HOFMANN-Abbau-Produktes treffen. Da maximal drei Molekel-Ionen im oberen Massenbereich und maximal zwei im unteren Massenbereich nebeneinander vorliegen können, erweist sich die Aufnahme eines Spektrums bei einer Ionisationsspannung, die nur wenige Volt über den Ionisationspotentialen der Verbindungen liegt, als sehr hilfreich, vgl. [8].

Das Fragmentierungsbild der Alkaloide wird natürlich durch die Art der thermischen Umwandlung ebenfalls stark beeinflusst.

Der einfachste Fall liegt vor, wenn Dequartärisierung durch Verlust der Methylgruppe eintritt. Die Spektren müssen dann weitgehend denjenigen der Tertiärbasen entsprechen (vom überlagerten CH_3X -Spektrum abgesehen).

Wesentlich anders ist der zweite Fall gelagert, da der HOFMANN-Abbau von quartären Salzen des Typs



¹⁾ Die Differenz von 14 u zwischen zwei Piken kann auch von einer sauerstoffhaltigen Verunreinigung (Lactam) des zu untersuchenden Alkaloids herrühren. Mit Hilfe des hochaufgelösten Massenspektrums kann aber vom +14 u-Pik die Summenformel bestimmt werden, womit sich zwischen den zwei Möglichkeiten entscheiden lässt.

grundsätzlich *drei* Produkte, je nach dem Angriffsort des Anions an R_1 , R_2 oder an R_3 , geben kann. Dieser Angriffsort wird u. a. durch die Struktur des Kations bestimmt, so dass man keine allgemeingültige Regel über den Charakter des Massenspektrums geben kann. Im günstigsten Fall ist infolge der Öffnung einer Ringbindung, verglichen mit der Norverbindung, ein leichter zu interpretierendes Spektrum der Base zu erwarten.

Der dritte Reaktionstyp wird Massenspektren zur Folge haben, die meist sehr stark von denen der entsprechenden Norverbindung abweichen.

Ausser den drei Grundtypen des reaktiven Verhaltens quartärer Stickstoffverbindungen, die zu flüchtigen Produkten führen können, lassen sich noch Reaktionen erwarten, die mit dem *eigentlichen* Dequartärisierungsprozess nichts zu tun haben. Decarboxylierungen, Dehydratisierungen, Retroaldolkondensationen und andere thermische Reaktionen sind z. B. unter gegebenen strukturellen Voraussetzungen bei den angewandten Temperaturen häufig. Die dabei entstehenden kleinen Spaltstücke CO_2 , H_2O , organische Verbindungen wie z. B. CH_2O usw., stören nur wenig, da sie zu Piken im niedrigen Massenbereich führen. Andererseits kann das Auftreten dieser Spaltstücke sowie der entsprechenden decarboxylierten, dehydratisierten usw. Basen wertvolle Hinweise für die Interpretation der Massenspektren liefern. Zu einer grossen Erschwerung der Interpretation können diese Reaktionen nur dann Anlass geben, wenn sie so rasch verlaufen, dass keines der Primärprodukte der verschiedenen Dequartärisierungsreaktionen die Dampfphase erreicht. In solchen Fällen kann für das Kation ein zu niedriges Molekulargewicht vorgetäuscht werden.

Andere Verbindungen, wie Polymerisate und ähnliches, stören nicht, da diese Produkte kaum flüchtig sind und daher im Massenspektrum nicht auftreten. Einzig Dimerisate thermischer Reaktionsprodukte können sich störend bemerkbar machen, jedoch lassen sich diese relativ leicht erkennen. Um eine sichere Feststellung der Masse des quartären Kations zu gewährleisten und ein Massenspektrum zu erhalten, aus dem die Fragmentierung der Molekel klar hervorgeht, ist es also *nicht* erforderlich, dass sich *ausschliesslich* die drei genannten Dequartärisierungsreaktionen während des Erhitzungsprozesses abspielen. Es genügt, wenn ein Teil der Quartärsalze nach obigen Mechanismen in tertiäre Amine umgewandelt werden, ohne dass allzu rasch weitere Reaktionen ablaufen.

Ergebnisse

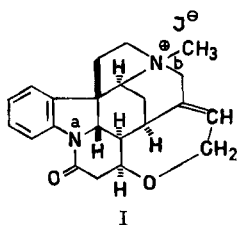
1) *Verbindungen, die hauptsächlich Demethylierung zeigen.* In Tabelle 1 wird eine Liste von Quartärsalzen angeführt, die im Massenspektrometer unter den angegebenen Bedingungen fast ausschliesslich am $N_{(b)}$ -demethyliert werden (Reaktionstyp 1). Die Spektren stellen Mischspektren des demethylierten Quartärsalzes und des Methylhalogenids dar. Zum Vergleich haben wir die Massenspektren der entsprechenden Norverbindungen unter denselben Bedingungen aufgenommen²⁾, jedoch bei einer der leichteren Flüchtigkeit entsprechenden niedrigeren Verdampfungstemperatur. In Tabelle 1 sind die Ionenquellentemperaturen der entsprechenden Paare angeführt.

Alle in Tabelle 1 angeführten Verbindungen zeigen gleiche Massenspektren wie die entsprechenden Norverbindungen. Zusätzlich treten noch, wie erwartet, die Pike bei

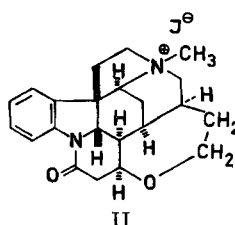
²⁾ Vgl. exper. Teil.

Tabelle 1. Ionenquellentemperaturen

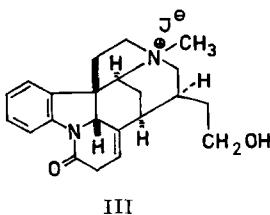
Verbindung	Formel-Nr.	Ionenquellentemp.	Norbase Ionenquellentemp.
Strychnin-CH ₃ J ³⁾	I	350°	280°
19,20-Dihydrostrychnin-CH ₃ J	II	400°	260°
19,20-Dihydro-isostrychnin-I-CH ₃ J	III	410°	260°
Melinonin-A-jodid	IV	350°	240°
Isoreserpilin-CH ₃ J ⁴⁾	V	320°	260°
Alkaloid AD-IV-CH ₃ J ⁵⁾	VI	380°	240°
Macusin-B-jodid ⁶⁾	VII	390°	260°
Lochneramjodid ⁷⁾	VIII	350°	270°



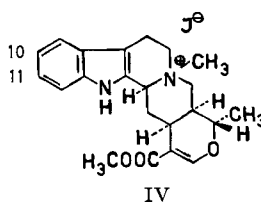
Strychnin-methojodid [3]



19,20-Dihydrostrychnin-methojodid [15]

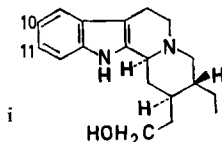


19,20-Dihydro-isostrychnin-I-methojodid [16]

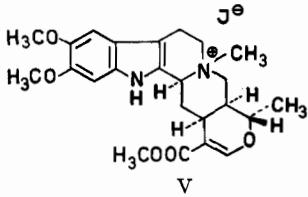


Melinonin-A-jodid [3]

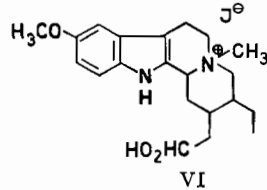
- ³⁾ Das Massenspektrum von Strychnin wurde bereits von BIEMANN [8] publiziert und stimmt mit dem von uns erhaltenen qualitativ überein.
- ⁴⁾ Isoreserpilin als 10,11-Dimethoxytetrahydroalstonin zeigt alle wesentlichen Pike von IV, diese jedoch um 60 u nach höheren Massen verschoben, was durch die beiden Methoxygruppen bewirkt wird.
- ⁵⁾ Das Alkaloid AD-IV [9] gibt ein dem des Dihydrocorynantheols (i) [10] vergleichbares Spektrum, wobei diejenigen Fragmente, die den aromatischen Kern enthalten, um 30 u nach höheren Massen verschoben sind.



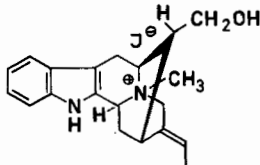
- ⁶⁾ Das von uns gewonnene Massenspektrum von Tombozin (\equiv Nor-macusin B [11]) unterscheidet sich praktisch nicht von dem von DJERASSI *et al.* publizierten Spektrum [12].
- ⁷⁾ Nor-lochneram [13] (= Lochnerin = Sarpagin-methyläther) gibt ein mit dem des Sarpagin-methyläthers (vgl. [14]) identisches Massenspektrum.



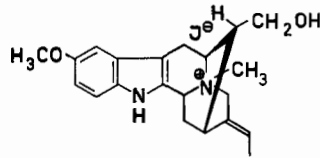
V
Isoreserpilin-methojodid [3]



VI
Alkaloid AD-IV-methojodid [3]



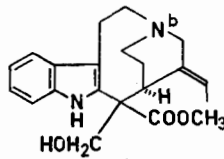
VII
Macusin-B-jodid [3]



VIII
Lochneramjodid [3]

m/e 127 (J^+) und *m/e* 142 (CH_3J^+) auf, deren Identifizierung auf Grund des Massendefektes leicht möglich ist. Das Spektrum einer quartären Verbindung, Melinin-A-jodid (IV), Fig. 1a [6], welches fast gänzlich mit demjenigen der entsprechenden Norbase (Tetrahydroalstonin, Fig. 1b) übereinstimmt⁸⁾, ist abgebildet.

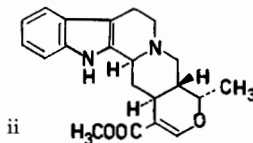
Im erwähnten Beispiel treten praktisch keine Intensitätsunterschiede in den Spektren der quartären und tertiären Basen auf. Solche können aber erwartet werden, da die Ionenquellentemperaturen bei der Aufnahme quartärer und tertiärer Verbindungen durchschnittlich um 130° differieren (vgl. Tab. 1). Ein Beispiel dafür stellt das Paar Strychnin-methojodid/Strychnin (Fig. 2a und 2b) dar. Die relativen Intensitätsunterschiede bewegen sich jedoch in bestimmten Grenzen. Die wichtigen Pike beider Spektren sind identisch, so dass das Spektrum der quartären Verbindung kaum Anlass zu einer Fehlinterpretation geben kann. Die beiden in Fig. 1 und 2 aufgeführten Beispiele stellen im Rahmen der von uns untersuchten Verbindungen Extreme in bezug auf Übereinstimmung und Verschiedenheit der Massenspektren quartärer und



IX: Stemmadenin

X: $-N^+-CH_3 J^+$, Stemmadenin-methojodid

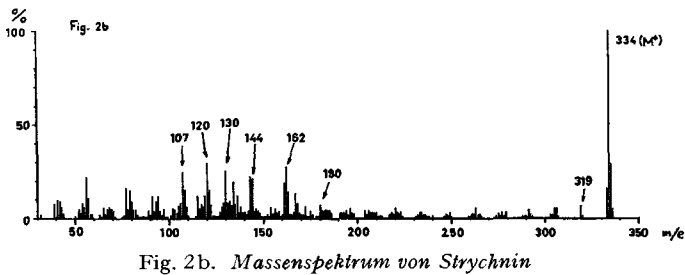
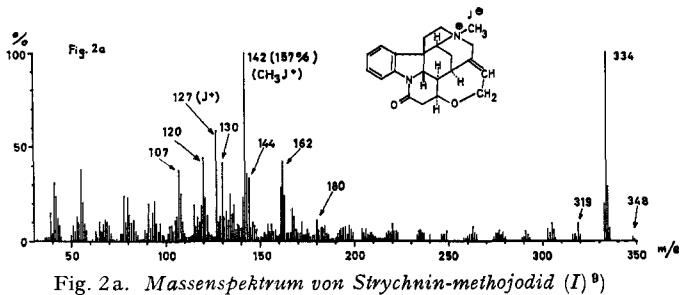
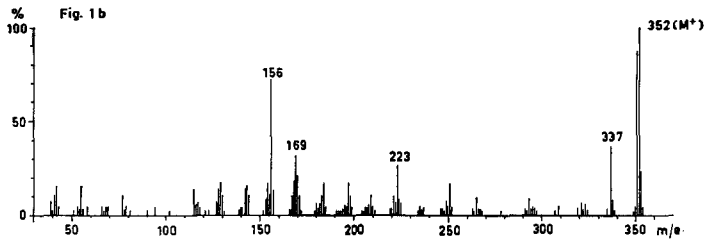
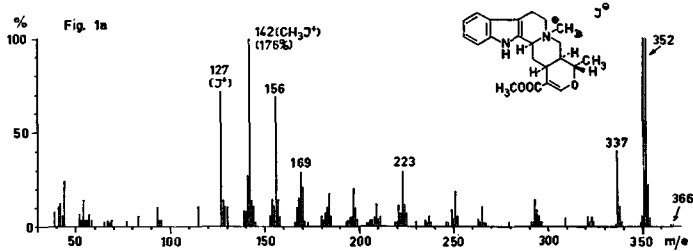
⁸⁾ Das Massenspektrum von Tetrahydroalstonin ist demjenigen des Ajmalicins (ii) [2] [12] sehr ähnlich; geringe Intensitätsunterschiede der charakteristischen Pike lassen sich auf verschiedene Stereochemie zurückführen [2].



ii

tertiärer Verbindungen dar. Im allgemeinen sind Abweichungen mittlerer Grösse gefunden worden.

Einen auffallenden Unterschied zeigen die Spektren von Stemmadenin (IX) und Stemmadenin-methojodid (X). Während IX den Molekulargewichtspik der Formel entsprechend bei m/e 354 (19,5%) zeigt (vgl. [17]), liegt im Spektrum der quartären

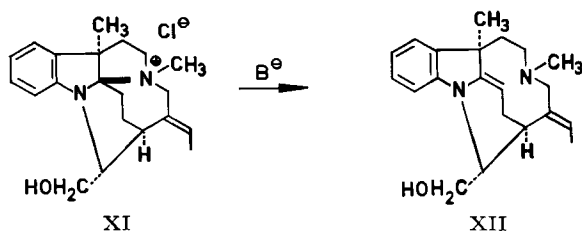


⁹⁾ Bei den Massenspektren von Alkaloid-methojodiden treten gewöhnlich die Pike m/e 127 (J^+), 128 (HJ^+) und m/e 142 (CH_3J^+) als höchste Pike auf. Zum besseren Vergleich werden diese Spitzen nicht als Bezugspike gewählt.

Verbindung X der Pik mit der grössten Masse bei m/e 324 (13,6%)¹⁰. Der IX entsprechende Pik wird also nicht beobachtet. Bei der Aufnahme von X trat somit nicht nur N-Demethylierung ein, sondern durch eine Retroaldol-Reaktion wurde gleichzeitig auch Formaldehyd (30 u) abgespalten. Das Spektrum von X wurde bei einer Ionenquellentemperatur von 370°, dasjenige von IX bei 280°, aufgenommen.

2) *Quartäre Verbindungen, die im Massenspektrometer thermisch einen HOFMANN-Abbau erleiden.* Das wesentliche Merkmal dieser Abbau-Reaktion ist das Auftreten von Piken bei den Massenzahlen des Halogenwasserstoffs einerseits und bei der um 1 u verminderten Masse des Kations andererseits. Letztere Pike liegen wie erwartet 14 u oberhalb der Massenzahl der Norbase. Die Fragmentierung der HOFMANN-Base lässt sich naturgemäss nicht mit dem der Norbase vergleichen. Die tiefgreifende Veränderung der Molekel, die ein HOFMANN-Abbau bewirkt, kann ein völlig verändertes Fragmentierungsbild zur Folge haben. Immerhin ist es möglich, dass das Produkt des thermischen HOFMANN-Abbaus strukturell identisch ist mit dem Produkt aus dem chemisch durchgeführten HOFMANN-Abbau. Dies sei an Hand eines ausgesuchten Beispiels erläutert:

ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid (XI) erleidet unter dem Einfluss von Base eine Dequartärisierung, die zur sog. α -Methylenindolinbase XII führt. Dieses HOFMANN-Abbau-Produkt entsteht als Hauptprodukt; es wurde strukturell durch chemische und spektroskopische Befunde gesichert [4], [18].



Im Massenspektrum von XI (Fig. 3a) ist der untere Massenbereich charakterisiert durch das Auftreten von Piken des Chlorwasserstoffs bei m/e 36 und 38¹¹).

Die Pike bei m/e 50 und 52 ($\text{CH}_3^{35}\text{Cl}^+$ und $\text{CH}_3^{37}\text{Cl}^+$) sind vernachlässigbar klein. Dies legt den Schluss nahe, dass bei der thermischen Reaktion hauptsächlich der HOFMANN-Abbau eingetreten ist, während die Demethylierungsreaktion vom Typ 1 nicht abgelaufen ist. Der höchste Pik im Massenspektrum von XI, bei m/e 324, muss also der Molekulargewichtspik des HOFMANN-Abbau-Produktes sein. Zur Prüfung der Frage, ob das Reaktionsprodukt des chemischen mit demjenigen des thermischen HOFMANN-Abbaus konstitutionell übereinstimmt, haben wir das Massenspektrum von XII (Fig. 3b) aufgenommen. Beide Spektren stimmen mit Ausnahme der Spitzen bei m/e 36 und 38 (HCl^+) überein (Fig. 3a)¹².

¹⁰) Stemmadenin zeigt bei m/e 324 ebenfalls einen Pik (12,7%), der dem Verlust von CH_2O (30 u) entspricht.

¹¹) Im Spektrum von XI ist das Verhältnis von m/e 36 zu m/e 38 = 3,15. Theoretisch ist ein solches von 3,13 zu erwarten [19]. Die geringe Differenz kommt dadurch zustande, dass aus beiden Piken der Fremdionenanteil nicht herausgesondert wurde.

¹²) Ionenquellentemperaturen: XI: 300°; XII: 260°.

In Tabelle 2 sind die genauen Massen und die Summenformeln der intensivsten Spitzen des Massenspektrums von XII angeführt¹³⁾.

Eine grosse Anzahl der von uns untersuchten Methochloride von Indolalkaloiden geben sehr charakteristische Spektren ihrer im Massenspektrometer thermisch entstandenen HOFMANN-Basen. Besonders Indolalkaloide nachfolgender Strukturtypen

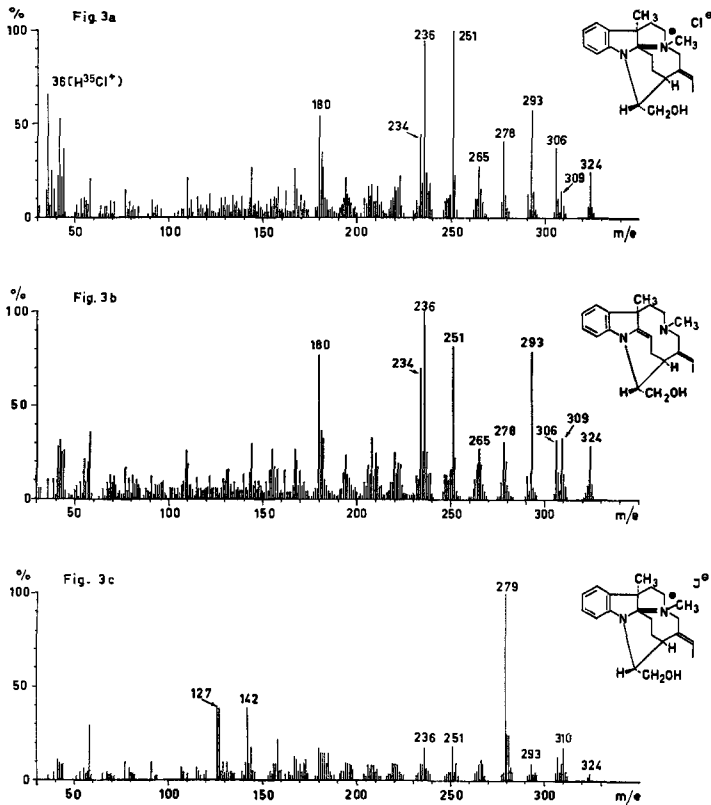


Fig. 3a. Massenspektrum von ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid (XI)

Fig. 3b. Massenspektrum der α -Methylenindolinbase XII

Fig. 3c. Massenspektrum von ϵ_2 -Dihydromavacurin-methojodid⁹⁾

scheinen zu diesem Abbau zu neigen [3]: Aspidosperma-Alkaloide (Pleiocarpin, Kopsinin)¹⁴⁾, Strychnos-Alkaloide (Strychnin (I), 19,20-Dihydrostrychnin (II), 19,20-Dihydro-isostrychnin-I (III)), Alkaloide vom Corynanthein-Typ (Melinonin B)¹⁵⁾, Cory-

¹³⁾ Trotz der Hochauflösung und Ermittlung der Summenformeln können über die Fragmente und damit über ihre Genszen zur Zeit keine sicheren Aussagen gemacht werden. Es ist geplant, das Problem anhand der Massenspektren deuterierter Verbindungen erneut zu studieren.

¹⁴⁾ Die in Klammern angegebenen Verbindungen wurden als Methochloride und -jodide massenspektrometrisch untersucht.

¹⁵⁾ Bei Melinonin A und B haben wir die Chloride untersucht.

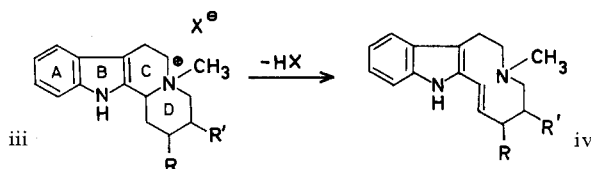
nantheidol, Dihydrocorynantheol, Alkaloid AD-VI, Alkaloid AD-IV (VI¹⁶ 17)), Alkaloide vom Ajmalicin-Typ (Reserpilin, Isoreserpilin (V), Melinonin A (IV¹⁵ 17)), Alkaloide vom Yohimbin-Typ (Yohimbin), sowie Hunterburnin-methochlorid¹⁸) und Echitaminchlorid¹⁹). Weniger klar liegen die Verhältnisse bei Alkaloiden vom Typ des Sarpagins (Lochnerin (VIII), Tombozin (VII)²⁰)).

Tabelle 2. *Hochaufgelöste Pike des Massenspektrums der α -Methylenindolinbase XII*

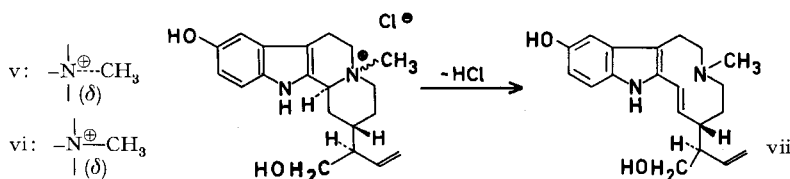
Gefundene Masse	berechnete Masse [20]	Summenformel
324,2195 \pm 16 $\times 10^{-4}$	324,2201	C ₂₁ H ₂₈ ON ₂
306,2085 \pm 18 $\times 10^{-4}$	306,2096	C ₂₁ H ₂₆ N ₂
293,2015 \pm 14 $\times 10^{-4}$	293,2018	C ₂₀ H ₂₅ N ₂
278,1787 \pm 16 $\times 10^{-4}$	278,1783	C ₁₉ H ₂₂ N ₂
265,1702 \pm 14 $\times 10^{-4}$	265,1704	C ₁₈ H ₂₁ N ₂
251,1674 \pm 13 $\times 10^{-4}$	251,1673	C ₁₈ H ₂₁ N
236,1436 \pm 12 $\times 10^{-4}$	236,1439	C ₁₇ H ₁₈ N
234,1282 \pm 10 $\times 10^{-4}$	234,1283	C ₁₇ H ₁₆ N
180,0812 \pm 11 $\times 10^{-4}$	180,0813	C ₁₃ H ₁₀ N

¹⁶) Herr N. DASTOOR (Zürich) danken wir für die Überlassung einiger Alkaloide dieser Reihe.

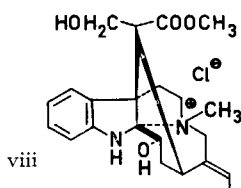
¹⁷) Bei den bisher untersuchten quartären Alkaloiden vom Corynanthein- und Ajmalicin-Typ (iii) [3] scheint eine Öffnung der Ringe C und D zu iv bevorzugt zu sein:



¹⁸) Es wurden Hunterburnin- α -methochlorid (v) und Hunterburnin- β -methochlorid (vi) untersucht [21] [22]. Beide Spektren zeigen nur unbedeutende Unterschiede. Fast ausschliesslich tritt HOFMANN-Abbau ein. Das Fehlen von Spitzen, die einem β -Carbolinderivat zuzuschreiben wären, lässt vermuten, dass der HOFMANN-Base die Struktur vii zukommt. Basispik in beiden Spektren ist m/e 255.

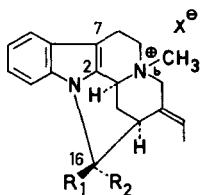


¹⁹) Echitaminchlorid (viii) [23] zeigt als Molekulargewichtspik m/e 384. Im unteren Massenbereich treten ausschliesslich Spitzen auf, die auf die Bildung von HCl und nicht von CH₃Cl hinweisen, was nur mit einem HOFMANN-Abbau vereinbar ist.



²⁰) Zur Zeit werden eine grössere Zahl quartärer Verbindungen auf ihr Verhalten im Massenspektrometer hin untersucht.

3) *Quartäre Alkaloide, die nach Typ 3 dequartärisiert werden.* Nach unseren bisherigen Beobachtungen scheint dieser Reaktionstyp selten zu sein. Wir fanden ihn nur bei Pleiocarpamin-methosalzen (XIII), Pleiocarpaminol-methosalzen (XIV) und den an C-16 epimeren Verbindungen (XV-Mavacurin (XVI)) [18].



- XIII: $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{H}$: $N_{(b)}$ -Methyl-pleiocarpamin
 XIV: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{H}$: $N_{(b)}$ -Methyl-pleiocarpaminol
 XV: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{COOCH}_3$: $N_{(b)}$ -Methyl-16-*epi*-pleiocarpamin
 XVI: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$: C-Mavacurin

Andere Derivate dieser Verbindungsklasse, wie z. B. 2,7-Dihydropleiocarpamin-methochlorid oder XV, reagieren hingegen nach den Reaktionstypen 1 und 2.

Die Massenspektren von Pleiocarpamin-methojodid (XIII, $X = \text{J}$) und Pleiocarpamin-methochlorid (XIII, $X = \text{Cl}$) sind in Fig. 4a und 5a abgebildet. XIII ($X = \text{J}$) gibt Anlass zu einem Pik bei m/e 464 (Alkaloid-Kation + J), das Chlorid zu einem solchen bei m/e 372 (Alkaloid-Kation + Cl).

Die aus XIII ($X = \text{J}$) entstandene jodierte Verbindung m/e 464 spaltet nun J ab, was zum Pik m/e 337 führt. Die Verbindung m/e 464 kann auch die Carbomethoxygruppe (59 u) verlieren, wobei ein Fragment mit m/e 405 resultiert. Eine Spitze bei

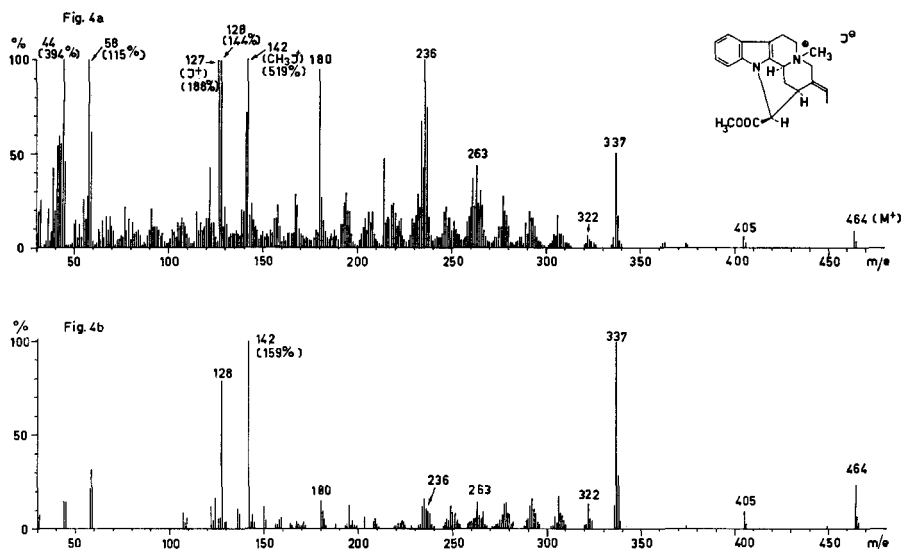


Fig. 4a. Massenspektrum von Pleiocarpamin-methojodid (XIII, $X = \text{J}$)⁹

Fig. 4b. Massenspektrum von Pleiocarpamin-methochlorid (XIII, $X = \text{J}$), Ionisierungsspannung 14 eV⁹

m/e 322 deutet darauf hin, dass Pleiocarpamin-methojodid zum Teil auch eine Demethylierungsreaktion vom Typ 1 erlitten hat²¹⁾.

Das Molekular-Ion der aus XIII ($X = J$) gebildeten HOFMANN-Base besitzt dieselbe Summenformel wie das Produkt, das durch Abspaltung von HJ aus der Verbindung mit m/e 464 resultiert, nämlich m/e 336. Man kann somit nicht sagen, ob Pleiocarpamin-methojodid (XIII, $X = J$) teilweise einen HOFMANN-Abbau eingegangen ist.

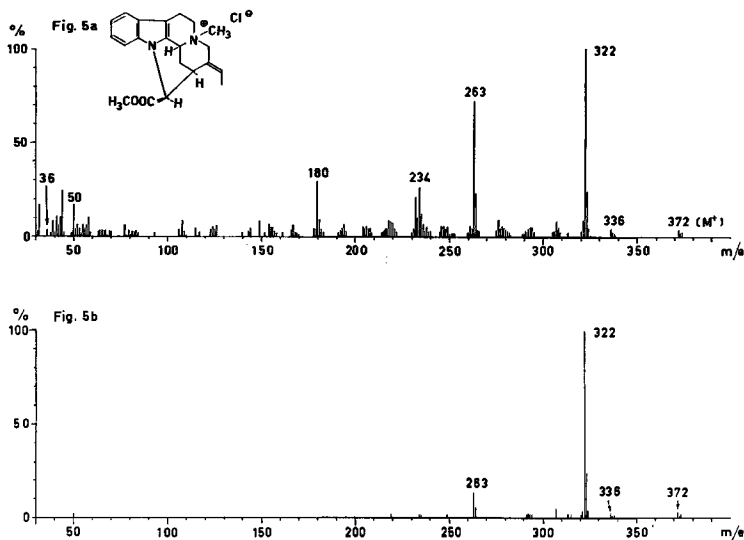


Fig. 5a. Massenspektrum von Pleiocarpamin-methochlorid (XIII, $X = Cl$)

Fig. 5b. Massenspektrum von Pleiocarpamin-methochlorid (XIII, $X = Cl$), Ionisierungsspannung 14 eV

Das Massenspektrum von $N_{(b)}$ -Trideuteromethyl-pleiocarpaminjodid (XIII, $X = J$, $-N_{(b)}^{\oplus}-CD_3$ anstelle von $-N_{(b)}^{\oplus}-CH_3$) zeigt die erwarteten Verschiebungen von m/e 464 nach 467, 405 nach 408, und von m/e 337 nach 440, während m/e 322 (Pleiocarpamin-Pik) nicht verschoben ist. Man findet ferner den Pik des CD_3J^+ bei m/e 145 und überraschenderweise einen Pik mit etwa gleicher Intensität bei m/e 142, der dem CH_3J^+ ²²⁾ zuzuschreiben ist. Das unerwartete Auftreten von CH_3J^+ beruht vermutlich auf Reaktion des Jod-Ions (J^{\ominus}) mit der Carbomethoxygruppe des Alkaloids beim Erhitzen der kristallisierten Verbindung. Diese Hypothese muss allerdings noch durch weitere Versuche überprüft werden.

Das 14-eV-Massenspektrum von Pleiocarpamin-methojodid (XIII, $X = J$; Fig. 4b) zeigt deutlich, dass die Fragmentierungsreaktionen zurückgedrängt sind und dafür die Molekulargewichtspike intensiver hervortreten.

²¹⁾ Das Molekulargewicht von Pleiocarpamin beträgt 322; vgl. [18], darin Fig. 7.

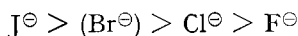
²²⁾ Das für die Quartärisierung verwendete CD_3J war ein Präparat der Firma MERCK SHARP & DOHME, Canada, und enthielt höchstens 1% CH_3J . Tatsächlich traten im Spektrum der deuterierten Verbindung keine Pike bei m/e 464, 405 und 337 auf.

Pleiocarpamin-methochlorid (XIII, $X = Cl$) lässt ein etwas anderes massenspektrometrisches Verhalten erkennen als das Jodid. Es fällt auf, dass der Basispik im Spektrum von XIII ($X = Cl$) derjenige des Demethylierungsproduktes (m/e 322)²¹⁾ ist. Die chlorhaltigen Fragmente m/e 372 (Molekular-Ion), 357 (M^+ -Methyl) und 313 (M^+ - $COOCH_3$) sind leicht durch ihre Isotopenpikie zu identifizieren.

Auch das Massenspektrum von Pleiocarpamin-methochlorid (XIII, $X = Cl$) welches bei einer Ionisierungsspannung von 14 eV aufgenommen wurde (Fig. 5b), lässt die Molekulargewichtspike der thermischen Umwandlungsprodukte besser erkennen als das 70-eV-Spektrum.

Einfluss des Anions auf die Art der Dequartärisierungsreaktion und gleichzeitiger Ablauf mehrerer Abbaureaktionen. Besonders zu diskutieren bleibt noch der Einfluss des Anions auf das Verhältnis der am häufigsten auftretenden Dequartärisierungsreaktionen 1 und 2. Obwohl unser Versuchsmaterial noch begrenzt ist, eröffnen sich bereits jetzt interessante Perspektiven.

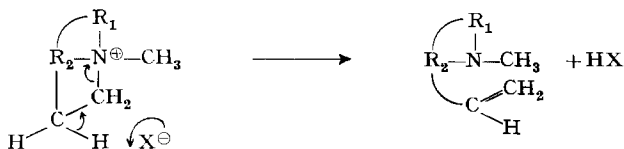
Es ist zu erwarten, dass der Reaktionstyp 1, eine nucleophile Substitution²³⁾, umso bevorzugter abläuft, je nucleophiler das Anion ist, das heisst:



Methojodide werden also vornehmlich diesem Reaktionstyp folgen:



Bei der HOFMANN-Elimination (Reaktions-Typ 2) spielt die Basizität des Anions eine wichtige Rolle.



Fluoride und Chloride sollten daher diesen Dequartärisierungsmechanismus bevorzugen. Diese Voraussagen sind im wesentlichen erfüllt worden. Das Methojodid eines gegebenen Alkaloides erleidet Demethylierung stets in grösserem Ausmass als das entsprechende Methochlorid²⁴⁾ (Tab. 3). Das Verhältnis Demethylierungsbasis zu HOFMANN-Base ändert sich beim Übergang vom Jodid zum Fluorid um 1–2 Zehnerpotenzen.

Dieser Befund kann bei der Interpretation von Massenspektren, besonders auch derjenigen quartärer Alkaloide, sehr wertvoll sein [22].

Ein anschauliches Beispiel hierfür liefern die Spektren des Methojodids (XI, J^\ominus statt Cl^\ominus , Fig. 3c) und des Methochlorids (XI, Fig. 3a) von ϵ_2 -Dihydromavacurin. Beide Spektren sind voneinander ganz verschieden. Das Methojodid zeigt offensicht-

²³⁾ Die Annahme, dass die thermische $N_{(b)}$ -Demethylierung durch das Halogenid eine S_N2 -Reaktion ist, ist naheliegend.

²⁴⁾ Methobromide wurden bisher noch nicht, Methofluoride nur von Strychnin (I) und Dihydroisostrychnin-I (III) untersucht.

Tabelle 3. *Abhängigkeit der thermischen Abbau-Reaktion von der Natur des Anions*

Alkaloid		Intensitätsverhältnis*)		Temp.**)
		Demethylierung-/ HOFMANN-Base	CH ₃ X/HX	
Strychnin	CH ₃ J	163,0	15,8	350°
	CH ₃ Cl	40,4	3,59	360°
	CH ₃ F	3,11	0,56	330°
19,20-Dihydrostrychnin	CH ₃ J	71,0	3,18	400°
	CH ₃ Cl	22,4	4,44	360°
	CH ₃ F	—	—	—
19,20-Dihydro-isostrychnin-I	CH ₃ J	17,3	8,0	410°
	CH ₃ Cl	1,12	0,72	360°
	CH ₃ F	0,24	0,16	300°

*) Die Verhältniszahlen wurden durch Division der Intensitäten (cm) der entsprechenden Molekularionepike erhalten.

***) Die angegebenen Temperaturen sind diejenigen des Ionenquellenblockes bei der Aufnahme des Spektrums.

lich das Spektrum des Demethylierungsproduktes, das Methochlorid dasjenige der HOFMANN-Base. Das Methojodid gibt nur wenige Prozent HOFMANNschen Abbau²⁵⁾.

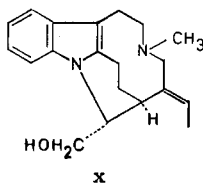
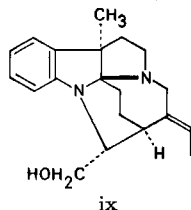
Es wurde beobachtet, dass beim weiteren Erhitzen der Proben im Ionenquellenblock über die eigentliche «Aufnahmetemperatur» von 300–420° hinaus (um mindestens 20°) dimere Produkte registriert wurden. Fast ausschliesslich erscheinen diese im Zusammenhang mit der Bildung von HOFMANN-Basen.

In einigen Fällen fanden wir, dass Spitzen auftraten, die dem doppelten Molekulargewicht der HOFMANN-Basen entsprachen. Die Intensität der Pike dieser dimeren Produkte ist, wie erwähnt, stark temperaturabhängig. Durch Erniedrigung der Ionenquellentemperatur lässt sich diese Komplikation vermeiden.

Die Anwendung der hier beschriebenen massenspektrometrischen Methode auf andere quartäre Verbindungen wurde bisher nur in beschränktem Umfang untersucht. «Dimere» diquartäre Indolalkaloide vom Typ des C-Curarin-I-dichlorides verhalten sich ähnlich wie die diskutierten «monomeren» Verbindungen. Eine Komplizierung tritt hier insofern ein, als zwei quartäre Zentren vorliegen, so dass die Zahl der parallel ablaufenden Abbaureaktionen sehr hoch sein kann.

Die vorliegende Mitteilung stellt die erste einer geplanten Serie über das massenspektrometrische Verhalten von quartären Ammonium- sowie Oxonium-, Sulfonium- und anderen ähnlichen Salzen dar.

²⁵⁾ Beim Demethylierungsprodukt von ϵ_2 -Dihydromavacurin (XI, J[⊖] statt Cl[⊖]) handelt es sich um ix und nicht, was vielleicht auch noch möglich wäre, um x. Das Massenspektrum von x ist bekannt [18] und vollständig verschieden von demjenigen des ϵ_2 -Dihydromavacurin-methojodids.



Der eine von uns (M. H.) dankt der Leitung der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, für einen Ausbildungsaufenthalt. Wir danken Herrn J. P. MEYER (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel) für seine ausgezeichnete technische Hilfe und Herrn F. BODMER (Universität Zürich) für die Herstellung einiger Methosalze. Ferner danken wir Dr. STAUFFACHER (SANDOZ AG, Basel) sehr für die Überlassung von Tombozin und Stemmadenin, und Professor Dr. T. R. GOVINDACHARI (CIBA AG, Bombay) für Echitaminchlorid. – Die Arbeit wurde in verdankenswerter Weise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS FÜR WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG unterstützt.

Experimentelles. – Alle *Massenspektren* wurden an einem MS-9-Gerät der Firma A. E. I. (Manchester) aufgenommen. Die Proben wurden in Mengen von der Grössenordnung 100 μg auf der Spitze eines Keramikstabes durch eine Bohrung im Ionenquellenblock an den Rand der Ionenkammer gebracht [24]. Zur Einführung des Keramikstabes in das Vakuum der Ionenquelle diente eine Vakuumschleuse eigener Bauart.

Die Wärmezufuhr zur Probe erfolgte indirekt durch die Heizung des Ionenquellenblockes. Die angegebenen Temperaturen sind jene des Ionenquellenblockes. Die tatsächliche Temperatur der Probe ist nicht bekannt, doch dürfte sie nur wenig unterhalb der des Blockes liegen. Die Ionisierungsspannung betrug 70 eV, der Ionisationsstrom 100 μA (bei 14 eV: 40 μA).

1) *Herstellung der Methojodide*: Die Präparierung erfolgte wie üblich durch Umsetzung der freien Alkaloidbasen in methanolischem Chloroform mit Methyljodid (FLUKA, *puriss.*).

2) *Herstellung der Methochloride*: Diese Verbindungen wurden durch Ionenaustausch der Jodide an Amberlite IRA-400 A G (Chlorid-Form) in Aceton-Wasser 1:1 hergestellt.

3) *Präparierung der Methofluoride*: Der Ionenaustauscher IRA-400 (Chlorid-Form) wurde mit einer gesättigten Lösung von Kaliumfluorid so lange gewaschen, bis die Chloridprobe mit Silbernitrat negativ ausfiel. Durch den ionenfrei gewaschenen Austauscher wurde nun die wässrige Lösung der Alkaloid-methochloride langsam filtriert, das Eluat abgedampft und der Rückstand aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisiert [25].

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde das Verhalten quartärer Alkaloidsalze im Massenspektrometer untersucht. Dabei fanden sich drei prinzipiell verschiedene Verhaltensweisen:

1) Angriff des Anions an der $\text{N}_{(b)}$ -Methylgruppe unter Bildung des tertiärenamins (Demethylierungsbase) und des Methylhalogenids.

2) Thermischer HOFMANN-Abbau unter Bildung eines ungesättigtenamins (HOFMANN-Base) und des Halogenwasserstoffs.

3) Angriff des Anions an einem der drei anderen $\text{N}_{(b)}$ -Substituenten unter Bildung eines tertiärenamins und Eintritt des Halogenatoms in dieses (Substitution).

Die drei Reaktionstypen wurden gegeneinander abgegrenzt und ihre relative Bedeutung auch in Abhängigkeit vom Anion untersucht und diskutiert. Durch diese Untersuchungen wurde zugleich eine Basis für die massenspektrometrische Strukturermittlung quartärer Alkaloide gelegt.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. SPITELLER & M. SPITELLER-FRIEDMANN, *Mh. Chem.* 94, 742 (1963); K. BIEMANN & J. A. McCLOSKEY, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 2005 (1962); J. F. LYNCH, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Experientia* 19, 211 (1963); R. I. REED, *J. chem. Soc.* 1958, 3432.
- [2] Cf. H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Vol. I: Alkaloids, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
- [3] Cf. M. HESSE, *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer-Verlag, Heidelberg 1964.
- [4] H. BICKEL, E. GIESBRECHT, J. KEBRLE, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 37, 553 (1954); H. BICKEL, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* 38, 649 (1955).

- [5] P. KARRER & H. SCHMID, *Helv.* **29**, 1853 (1946).
 [6] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* **35**, 29 (1952).
 [7] Vgl. K. BERNAUER, *Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe* **17**, 183 (1959).
 [8] K. BIEMANN, *Mass Spectrometry*, McGraw Hill, Inc., New York 1962.
 [9] N. DASTOOR & H. SCHMID, *Experientia* **19**, 297, 552 (1963).
 [10] B. GILBERT, L. D. ANTONACCIO & C. DJERASSI, *J. org. Chemistry* **27**, 4702 (1962).
 [11] D. STAUFFACHER, *Helv.* **44**, 2006 (1961).
 [12] L. D. ANTONACCIO, N. A. PEREIRA, B. GILBERT, H. VORBRUEGGEN, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, L. J. DURHAM & C. DJERASSI, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2161 (1962).
 [13] W. ARNOLD, F. BERLAGE, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **41**, 1505 (1958).
 [14] K. BIEMANN, *Tetrahedron Letters*, Heft **15**, 9 (1960); *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 4801 (1961).
 [15] K. NAGARAJAN, CH. WEISSMANN, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **46**, 1212 (1963).
 [16] H. LEUCHS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **77**, 675 (1944).
 [17] A. SANDOVAL, F. WALLS, J. N. SHOOLERY, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* **1962**, 409.
 [18] M. HESSE, W. v. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR, H. SCHMID & P. KARRER, *Helv.* **47**, 878 (1964).
 [19] L. A. KÖNIG, J. H. E. MATTAUCH & A. H. WAPSTRA, *Nucl. Physics* **37**, 18 (1962).
 [20] J. H. BEYNON & A. E. WILLIAMS, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier, Amsterdam 1963.
 [21] J. D. M. ASHER, J. M. ROBERTSON, G. A. SIM, M. F. BARTLETT, R. SKLAR & W. I. TAYLOR, *Proc. chem. Soc.* **1962**, 72; M. F. BARTLETT, B. KORZUN, R. SKLAR, A. F. SMITH & W. I. TAYLOR, *J. org. Chemistry* **28**, 1445 (1963).
 [22] Z. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, unveröffentlichte Versuche.
 [23] J. A. HAMILTON, T. A. HAMOR, J. M. ROBERTSON & G. A. SIM, *Proc. chem. Soc.* **1961**, 63.
 [24] M. BARBER & T. O. MERREN, *Tetrahedron Letters* **1964**, 1063.
 [25] M. HESSE, Dissertation Universität Zürich 1964.

75. Die Struktur des Alstonia-Alkaloides Villalstonin¹⁾

Vorläufige Mitteilung

von M. Hesse, H. Hürzeler, C. W. Gemenden, B. S. Joshi, W. I. Taylor
und H. Schmid

(9. III. 65)

Das Alkaloid Villalstonin wurde im Jahre 1934 von SHARP aus verschiedenen *Alstonia*-Arten isoliert [1]. Die bisher am Villalstonin erhobenen chemischen Befunde [1] [2] [3] lassen sich wie folgt zusammenfassen: Es handelt sich um ein zweibasisches «dimeres» Alkaloid der Summenformel $C_{41}H_{48}O_4N_4$. Die zwei basischen Stickstoffatome sind tertiär. Als funktionelle Gruppen treten weiter 2 N-Methyl-, eine Carbo-methoxy-Gruppe sowie mindestens eine Äthyliden-Gruppe auf. Bei der Kaliumhydroxidschmelze resultieren α -Methylindol, Indol-2-carbonsäure und eine Base mit dem UV.-Spektrum des Harmans. Auch bei der Selendehydrirung entsteht eine harmanähnliche Base [2]. Unter der Einwirkung von 70-proz. Perchlorsäure bildet

¹⁾ Die wichtigsten Befunde und Experimente, die zur Ableitung der Struktur **2** von Villalstonin führten, wurden am 16. November 1964 in einem Kolloquium der HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, am 12. Januar 1965 an der Technischen Universität Berlin und am 16. Februar 1965 an der Harvard University, Cambridge, Mass., bekanntgegeben.