

196. Notiz über die Massenspektren von N-Oxiden

8. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten quartärer Stickstoffverbindungen¹⁾

von N. Bild und M. Hesse

(29. VIII. 67)

In letzter Zeit sind die Massenspektren einiger N-Oxide von verschiedenen Autoren veröffentlicht worden [2] [3]. Es handelt sich in diesen Fällen fast ausschliesslich um verschieden substituierte aromatische N-Oxide, für die ein vergleichbares massenspektrometrisches Verhalten nachgewiesen wurde. Ausser diesen Arbeiten finden sich einige andere Literaturstellen, in denen Massenspektren von N-Oxiden angegeben oder diskutiert sind [4] [5] [6] [7] [8].

Im Zusammenhang mit Arbeiten über quartäre Stickstoffverbindungen haben wir eine Reihe verschiedenster N-Oxide massenspektrometrisch untersucht. Die Resultate sind zusammen mit denjenigen einiger anderer Autoren in der Tabelle angegeben.

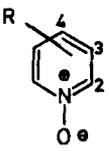
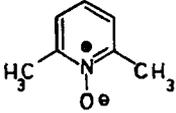
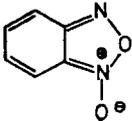
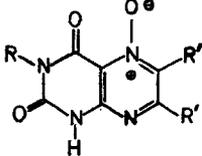
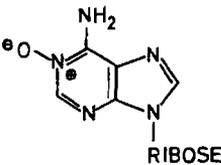
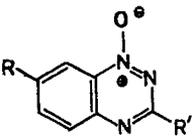
Während eine grosse Anzahl von Klassen organischer Verbindungen charakteristische Fragmentierungsreaktionen zeigen und aufgrund dieser auch massenspektrometrisch unterschieden werden können, scheint dieses für die N-Oxide nicht zuzutreffen. Ein vergleichbares Verhalten einzelner N-Oxide wird nur bei sehr nah verwandten Verbindungen beobachtet. Prinzipiell scheint diese Substanzklasse *jünf* Verhaltensweisen im Massenspektrometer zu zeigen, die sowohl durch thermische Zersetzung als auch durch massenspektrometrische Fragmentierung zustande kommen. Durch diesen Umstand wird der analytische Wert der massenspektrometrischen Untersuchungsmethode für strukturell unbekannte N-Oxide stark eingengt, hauptsächlich jedoch dadurch, dass das Vorliegen von N-Oxiden nicht immer bestätigt oder ausgeschlossen werden kann.

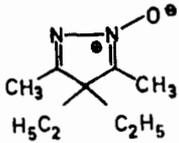
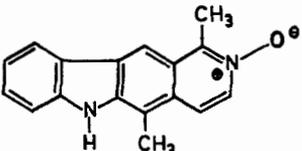
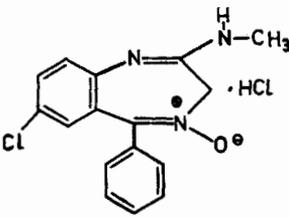
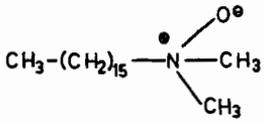
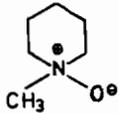
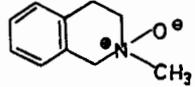
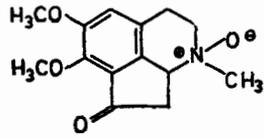
1) *M⁺-16-Pik*: Die Abspaltung von Sauerstoff wird sehr häufig beobachtet. Befindet sich bei aromatischen N-Oxiden in sterisch günstiger Anordnung zur N-O-Gruppe kein aliphatischer Rest, so kann man die Abspaltung von 16u aus dem Molekular-Ion registrieren, vgl. **2, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 19, 20, 21, 22** (siehe auch [1] [2]). Aliphatische N-Oxide, wie diejenigen von Gramin (**31**), Strychnin (**35**), Brucin (**36**), Schizozysin (**33**) und Venoxidin (**37**), die die für die aromatischen genannten Bedingungen nicht erfüllen, können trotzdem als Hauptpik *M⁺-16* zeigen. Häufig sind dann die Spektren des N-Oxides und des korrespondierenden Amins, vom Molekular-Ion abgesehen, identisch, vgl. z. B. [3].

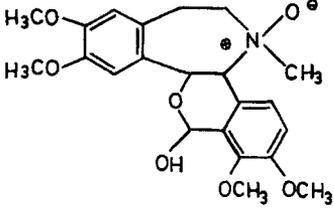
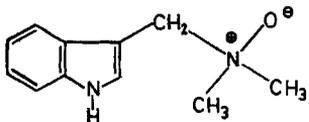
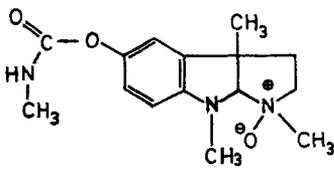
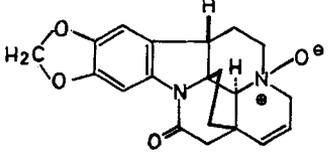
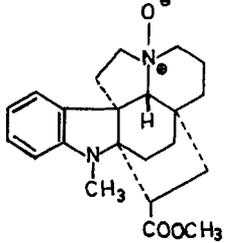
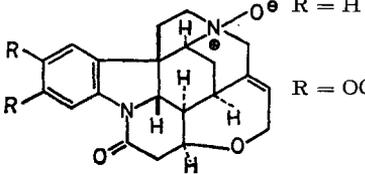
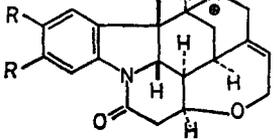
2) *M⁺-17-Pik*: Befindet sich in sterisch günstiger Anordnung zur N-O-Gruppierung bei aromatischen N-Oxiden ein aliphatischer Rest, so wird OH aus dem Molekular-Ion abgespalten. Die Bevorzugung der Abspaltung von (N)-O[⊕] als OH gegenüber der benzyllischen Fragmentierung (ϕ -CH₂)-OH geht aus dem Vergleich der Spektren von

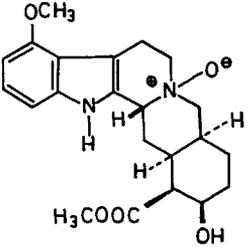
¹⁾ 7. Mitteilung: [1].

Relative Intensitäten von M^+ -, M^+-16 -, M^+-17 - und M^+-18 -Piken einiger N-Oxide
Angaben in %

Formel-Nr.	Strukturformel	M^+	M^+-16	M^+-17	M^+-18	Basispik m/e	Literatur	
1		R = H	75	29	17	—	39	
2		R = 4-NO ₂	58	10	—	—	39	
3		R = 2-CH ₃	69	28	100	2	92	
4		R = 3-CH ₃	100	25	11	1	109	
5		R = 4-CH ₃	100	16	8	4	109	
6		R = 2-CH ₂ OH	7	9	35	17	79	
7		R = 2-CD ₂ OH	18	9	11	42	78	
8		R = 3-CH ₂ OH	60	100	75	34	109	
9		R = 4-CHO	4	79	27	—	51	
10		R = 2-COOH	28	0,8	0,2	—	78	
11		R = 3-COOH	100	72	3	—	139	
12		R = 3-COOC ₂ H ₅	100	14	2	—	167	
13		94	14	100	3	106		
14		78	85	—	—	90		
15		R = R' = CH ₃	38	100	9	—	206	vgl. [10]
16		R = H, R' = CH ₃	25	100	9	—	192	
17		R = R' = H	100	64	—	—	180	
18		1,0	0,8	0,1	—	135		
19		R = CONH ϕ R' = Cl	} 32	10	—	—	208	vgl. [11]
20		R = COOC ₂ H ₅ R' = OC ₂ H ₅						
21		R = COOH R' = OC ₂ H ₅	} 75	14	8	3	191	
22		R = CONH ϕ R' = NH ϕ						

Formel-Nr.	Strukturformel	M^+	M^+-16	M^+-17	M^+-18	Basis-pik m/e	Literatur	
23		27	2	–	–	55	vgl. [12]	
24		50	100	100	?	245 246	[5]	
25		65	40	100	6	282		
26		COPE-Reaktion						
27		39	5	23	2	60		
28		34	20	43	10	104		
29		11	22	27	14	204		

Formel-Nr.	Strukturformel	M^+	M^+-16	M^+-17	M^+-18	Basis-pik m/e	Literatur
30		1	8	23	86	179	Fig. 2a vgl. [13]
31		1	4	1	—	130	
32		20	—	—	—	174	Fig. 1a
33		4	100	9	—	336	Fig. 3a
34		2	17	9	20	108	
35		16	100	42	21	334	R = H
36		48	100	32	2	394	R = OCH ₃

Formel-Nr.	Strukturformel	M^+	M^+-16	M^+-17	M^+-18	Basispik m/e	Literatur
37		0	2)				[4]
38	Voacamin-N _(b) -oxid	0	2 ³⁾	2	4	136	[7]

6 und 7 hervor. Auch aliphatische N-Oxide (z. B. **25**, **27**, **28**) zeigen diese Fragmentierungsreaktion.

3) M^+-18 : Der Verlust von Wasser wurde bisher nur bei aliphatischen N-Oxiden beobachtet. Das Papaver-Alkaloid E (**30**) zeigt diese Reaktion in sehr grossem Masse. Ebenfalls beobachtet wurde sie bei den Alkaloid-N-Oxiden vom Typ des Kopsinolins (**34**) und bei Voacamin (**38**).

4) Eine weitere Gruppe von N-Oxiden zeigt weder M^+-16 -, M^+-17 - noch M^+-18 -Pike. Die Fragmentierung erfolgt gleich wie bei dem korrespondierenden Amin, jedoch mit Verschiebungen (+16u) der den Stickstoff enthaltenden Fragmentionen. Dazu gehört z. B. Geneserin (**32**), ein natürliches Indolalkaloid. Auch einige N-Oxide der Gruppen 1–3 fragmentieren so, dass der zusätzliche Sauerstoff in Bruchstücken vorhanden ist, z. B. **10**, **12**, **23**.

5) Der Vollständigkeit halber sei schliesslich noch die COPE-Reaktion an Trialkylaminoxiden erwähnt, bei der thermisch neben einem Olefin Dialkylhydroxylamin gebildet wird [9]. Beide Reaktionsprodukte geben erwartungsgemäss bei der massenspektrometrischen Analyse sich überlagernde Spektren. Verbindung **26** z. B. zeigt den Molekular-Ionenpik des thermisch entstandenen Olefins bei m/e 224.

Die Mehrzahl der N-Oxid-Spektren sind Mischspektren, bei denen mehr oder weniger ein Typ bevorzugt ist. Dies wird durch die Angaben in der Tabelle belegt.

Bei einigen aromatischen Ringsystemen (z. B. Pyridin-Abkömmlingen) lässt sich die Stellung von Alkylsubstituenten auf Grund der massenspektrometrischen Verhaltensweise leicht bestimmen. Überträgt man die gewonnenen Erfahrungen auf verwandte Verbindungen, so werden diese nicht unbedingt bestätigt. α -Picolin-N-oxid (**3**)

²⁾ Das Molekularion des N-Oxides wurde nicht registriert. Massenspektrometrisch nachweisbar ist nur das durch Sauerstoffabspaltung entstandene, korrespondierende Amin [4].

³⁾ Im Bereich des Molekular-Ions treten Pike bei m/e 718 (0,5%), 716 (0,7%) und 702 auf. Diese Spitzen können wie folgt interpretiert werden: 718 = $M - 16 + 14$ oder $M - 2$ (d. h. Sauerstoffabspaltung und Transmethylierung bzw. Dehydrierung einer Molekel durch eine andere), 716 = $M - 18 + 14$ (Wasserabspaltung und Transmethylierung) und 702 = $M - 18$ (Wasserabspaltung), [7] und darin zitierte Arbeiten, sowie [14].

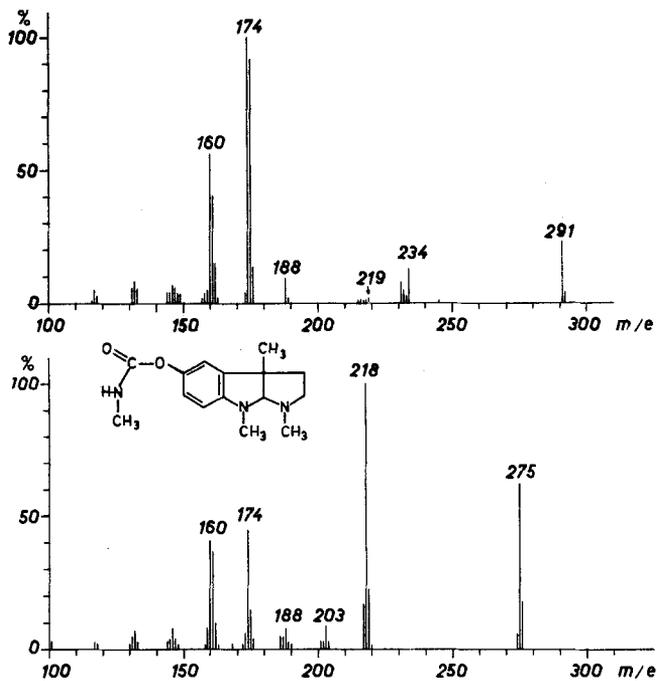


Fig. 1 a. Massenspektrum von Geneserin (32); 1 b. Massenspektrum von Eserin [15]

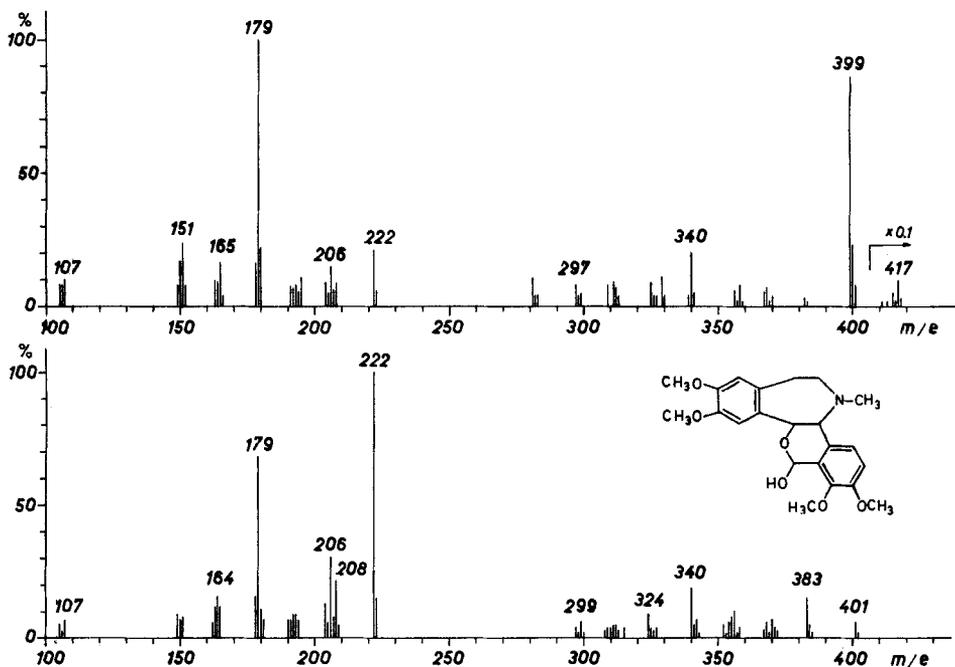


Fig. 2 a. Massenspektrum von Alkaloid-E-N-oxid (30); 2 b. Massenspektrum von Alkaloid E

z. B. zeigt $M^+ - 17$ als Hauptpik, Olivacin-N-oxid (**24**) lässt $M^+ - 16$ und $M^+ - 17$ gleich intensiv erscheinen [5] und in den Pterinen **15** und **16** ist $M^+ - 16$ der Basispik.

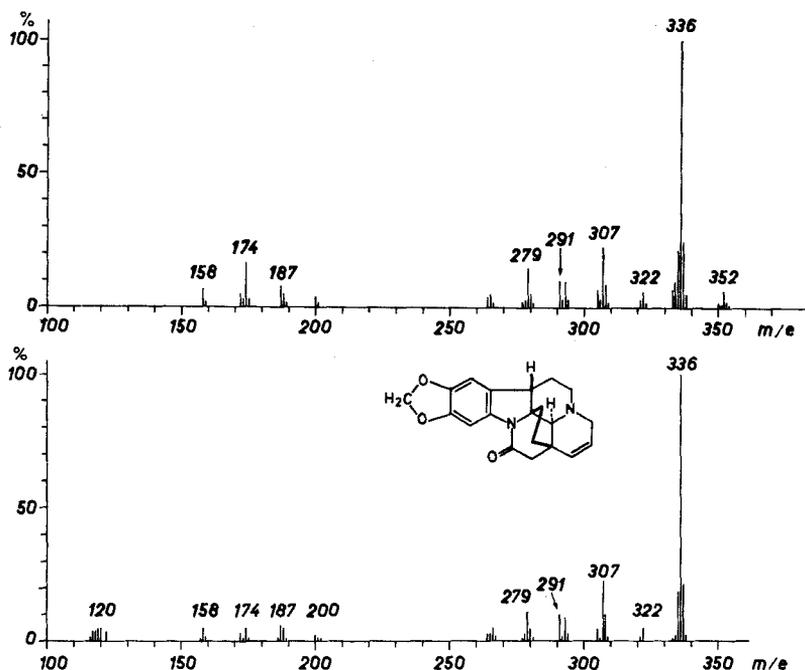


Fig. 3a. Massenspektrum von Schizozoygin-N-oxid (**33**); 3b. Massenspektrum von Schizozoygin

Erschwerend für die Erkennung von N-Oxiden im Massenspektrometer ist, dass das Intensitätsverhältnis des Molekular-Ions zum intensivsten Pik der genannten Bruchstückgruppe ($M^+ - 16$, $M^+ - 17$ oder $M^+ - 18$) sehr starken Schwankungen unterworfen ist; so ist bei **10** der $M^+/(M^+ - 16)$ -Wert 35 und $M^+/(M^+ - 18)$ im Falle der Verbindung **30** 0,012. Dieser Umstand macht es deutlich, wie schwer es sein kann, natürlich vorkommende N-Oxide⁴⁾ als solche massenspektrometrisch zu identifizieren. Berücksichtigt man noch, dass in den Massenspektren vieler natürlicher Alkaloide in der Region $M + 14$ bis $M + 18$ häufig kleine Verunreinigungen vorhanden sind ($M + 14$: z. B. Lactam, Transmethylierungsprodukt, Methyläther; $M + 16$: z. B. Hydroxylderivat; $M + 18$: z. B. Wasseranlagerungsprodukt der entsprechenden Reinverbindung), so wird klar, dass der Nachweis eines N-Oxides nicht allein durch massenspektrometrische Analyse erbracht werden kann.

Inwieweit die beobachteten Massenspektren durch rein massenspektrometrische Fragmentierung oder durch thermische Zersetzung zustande kommen, muss von Fall zu Fall entschieden werden; das vorliegende und das bisher publizierte Untersuchungsmaterial erlauben keine allgemein gültigen Schlüsse. Nachgewiesen wurde die thermische Abspaltung von Sauerstoff z. B. aus Pleiocarpolin [6] [17], aus Venoxidin (**37**) [4] und von Wasser z. B. aus dem Papaver-Alkaloid E (**30**).

⁴⁾ N-Oxide scheinen relativ häufig natürlich vorzukommen. Allein unter den Indolalkaloiden sind bis jetzt 12 Vertreter bekannt, vgl. [16].

Zur Illustration der Schwierigkeit des N-Oxid-Nachweises sind die Massenspektren von Geneserin (**32**) und Eserin in Fig. 1a und 1b, von Alkaloid-E-N-oxid (**30**) und Alkaloid-E in Fig. 2a und 2b sowie von Schizozysin-N-oxid und Schizozysin (**33**) in Fig. 3a und 3b abgebildet.

Die Massenspektren wurden mit einem CEC-Gerät Typ 21-110 B (Direkteinlass, 70 eV) aufgenommen.

Wir möchten den Herren Dr. J. BENZ (SANDOZ AG, Basel), Dr. K. BERNAUER (HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel), Dr. P. BARANOWSKI (Posen), Dr. R. DERUNGS (HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel), cand. phil. H. U. EHRENSPERGER (Universität Zürich), Dr. H. GNICHTEL (FU, Berlin), Ä. GUGGISBERG (Universität Zürich), Professor Dr. W. PFLEIDERER (Technische Hochschule, Stuttgart), Prof. J. POISSON (Université de Paris), Dr. U. RENNER (J. R. GEIGY AG, Basel), Dr. B. ROBINSON (University of Manchester), Fr. cand. phil. K. SAILER und cand. phil. H.-J. VEITH (beide Universität Zürich) für die Unterstützung dieser Arbeit danken. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS danken wir für die grosszügig gewährte Hilfe.

ZUSAMMENFASSUNG

Beim Vergleich der Massenspektren verschiedener N-Oxide ergeben sich bezüglich der Pike M^{+16} und M^{+17} bei denjenigen aromatischer Amine allgemein gültige Verhaltensweisen. Die N-Oxide aliphatischer Amine hingegen zeigen zusätzlich zu diesen beiden Zerfallsmöglichkeiten noch M^{+18} -Pike. Wenig intensive Molekular-Ionenpike, thermische Abspaltung von O und H_2O und das gänzliche Fehlen von M^{+16} -, M^{+17} - und M^{+18} -Piken können neben den beiden Folgeprodukten der COPE-Reaktion in hohem Masse den massenspektrometrischen Nachweis dieser Verbindungsklasse erschweren.

Organisch-chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **50**, 1002 (1967).
- [2] T. A. BRYCE & J. R. MAXWELL, *Chem. Comm.* **1965**, 206; R. GRIGG & B. G. ODELL, *J. chem. Soc. (B)* **1966**, 218.
- [3] A. TATEMATSU, H. YOSHIZUMI, E. HAYASKI & H. NAKATA, *Tetrahedron Letters* **1967**, 2985.
- [4] A. CHATTERJEE, P. L. MAJUMDER & A. B. RAY, *Tetrahedron Letters* **1965**, 159.
- [5] B. GILBERT, A. P. DUARTE, Y. NAKAGAWA, J. A. JOULE, S. E. FLORES, J. A. BRISOLESE, J. CAMPELLO, E. P. CARRAZZONI, R. J. OWELLEN, E. C. BLOSSEY, K. S. BROWN & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* **21**, 1141 (1965).
- [6] D. W. THOMAS, H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3423 (1966).
- [7] F. PUISIEUX, J.-P. DEVISSAGUET, C. MIET & J. POISSON, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 251.
- [8] M. WEIGELE & W. LEIMGRUBER, *Tetrahedron Letters* **1967**, 715.
- [9] A. C. COPE, N. A. LE BEL, H.-H. LEE & W. R. MOORE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4720 (1957), und darin zitierte Arbeiten.
- [10] W. PFLEIDERER & W. HUTZENLAUB, *Angew. Chemie, Int. Ed.* **4**, 1075 (1965).
- [11] K. BRENNISEN, O. THUMM & J. BENZ, *Helv.* **49**, 651 (1966).
- [12] H. GNICHTEL & H. J. SCHWENHERR, *Chem. Ber.* **99**, 618 (1966).
- [13] A. GUGGISBERG, M. HESSE, H. SCHMID, H. BÖHM, H. RÖNSCH & K. MOTHES, *Helv.* **50**, 621 (1967).
- [14] M. HESSE, *Helv.* **50**, 42 (1967).
- [15] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry», Volume I: Alkaloids, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964, darin Fig. 10-1.
- [16] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964; Ergänzungsband, im Druck.
- [17] C. KUMP, J. SEIBL & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 1002 (1965).