

238. Beitrag zur Massenspektrometrie substituierter α, ω -Alkandiamine29. Mitteilung über massenspektrometrische Untersuchungen¹⁾

von Emanuel Schöpp und Manfred Hesse

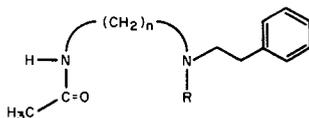
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(22. VIII. 77)

Contribution to the mass spectrometry of substituted α, ω -alkane diamines*Summary*

The main mass spectral fragmentation pattern of compounds of types **1** to **4** is discussed. After loss of $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot$ from the molecular ion the acid correspondin to the *N,N*-disubstituted residue is splitted off. The mechanism of this fragmentation reaction depends on the member of CH_2 -groups between the two nitrogen atoms (*Schemes 1* and *3*) and on the substitution pattern of both nitrogens (*Scheme 2*).

In einer vorhergehenden Arbeit haben wir über den massenspektrometrischen Verlust von *p*-Toluolsulfonsäure bzw. Benzoesäure aus den $[M - C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot]^+$ -Ionen von Verbindungen des Typs **1** bzw. **2** berichtet [2]. Darin wurde u. a. gezeigt, dass Verbindungen mit 8 und 10 Methylengruppen ($n=8,10$) zwischen den beiden Stickstoffatomen die Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure ganz besonders intensiv zeigen. (Es wurden folgende Intensitätswerte für den *p*-Toluolsulfonsäure-Verlust registriert: Formel **1**, $n=6$ 0,8% Σ_{50} , $n=7$ 8,3% Σ_{50} , $n=8$ 16% Σ_{50} , $n=10$ 18% Σ_{50} , $n=16$ 6% Σ_{50} , vgl. [2]). Eine mechanistische Deutung dieser aussergewöhnlichen Reaktion führte zur Annahme eines bicyclischen Übergangszustandes. Dieser Übergangszustand ist vergleichbar mit entsprechenden Ansa-Verbindungen [3]. Es sei hier nochmals erwähnt, dass die Teile, die als *p*-Toluolsulfonsäure abgespalten werden, der Tosylrest, das Sauerstoffatom der Acetylgruppe und das Wasserstoffatom der Amidgruppe sind; die Methylgruppe des Acetylrestes beteiligt sich an dieser Reaktion nicht (Messung deuterierter Präparate).



- 1** R = (*p*) $CH_3 \cdot C_6H_4 - SO_2$
- 2** R = $C_6H_5 - CO$
- 3** R = $CF_3 - CO$
- 4** R = (*p*) $CH_3 \cdot C_6H_4 - SO$

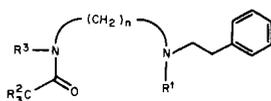
¹⁾ 28. Mitt. s. [1].

Die weiteren Untersuchungen, die zur Abklärung des Mechanismus unternommen wurden, und die Gegenstand dieser Mitteilung sind, haben neue, unerwartete Gesichtspunkte gezeigt:

1) Wird das Wasserstoffatom am monosubstituierten Amid durch einen Methylrest ersetzt (*Tabelle*, Verbindung **5**), so wird kein *p*-Toluolsulfonsäuremethylester eliminiert, was zu erwarten wäre, wenn anstelle des Amid-NH das Amid-N-CH₃ auf den Tosylrest übertragen würde. Demgegenüber wird mit ähnlicher Intensität (**1** (*n* = 7): 8,3% Σ_{50} [2], **5**: 7,3% Σ_{50}) immer noch *p*-Toluolsulfonsäure abgespalten. Markierung der Methylgruppe des *N*-Acetylrestes durch Deuterium (Verbindung **6**) beweist eindeutig, dass das bei der Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure notwendige Wasserstoffatom aus dieser Methylgruppe auf den Tosylrest übertragen wird;

2) Es konnte früher gezeigt werden [2], dass der Verlust von *p*-Toluolsulfonsäure aus den $[M - C_6H_5 \cdot CH_2]^+$ -Ionen dann vernachlässigbar klein ist, wenn die Zahl der Methylengruppen in Verbindungen vom Typ **1** zwischen den beiden Stickstoffatomen < 6 ist. Werden jedoch die Tosyl- durch andere Säurereste ersetzt, so wird der analoge Verlust von Säuren auch bei kleinerer Anzahl (< 6) von Methylengruppen zwischen den beiden Stickstoffatomen registriert (vgl. *Tabelle*).

Tabelle. Intensitäten (% Σ_{50}) der Signale (in *m/e*) der Haupt-Ionen aus den Verbindungen **5** bis **14**



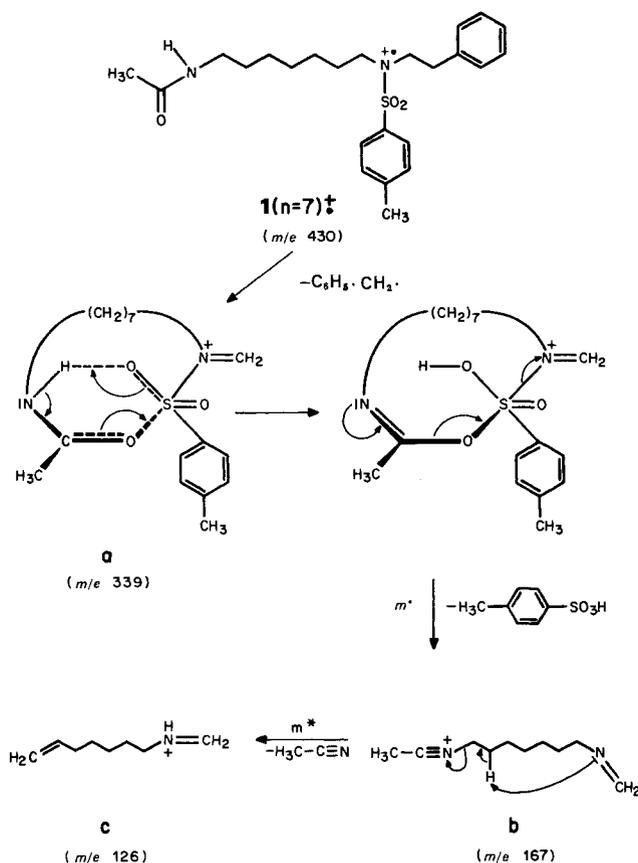
Verbindungs-Nr.	R ^{1a})	R ²	R ³	n	M ⁺	$[M - C_6H_5 \cdot CH_2]^+$	$[M - C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot R^1OH]^+$	$[M - C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot R^1OH \cdot CH_3CN]^+$
5	(<i>p</i>)CH ₃ · C ₆ H ₄ · SO ₂	H	CH ₃	7	444	353	181 (7,3)	- -
6	(<i>p</i>)CH ₃ · C ₆ H ₄ · SO ₂	D	CH ₃	7	447	356	183	- -
7	(<i>p</i>)CH ₃ · C ₆ H ₄ · SO	H	H	3	358	267	111 (5,0)	70 (1,0)
8	(<i>p</i>)CH ₃ · C ₆ H ₄ · SO	H	H	5	386	295	139 (2,4)	98 (4,4)
9	(<i>p</i>)CH ₃ · C ₆ H ₄ · SO	H	H	10	456	365	209 (5,0)	168 (1,5)
10	C ₆ H ₅ · CO	H	H	3	324	233	111 (3,2)	70 (3,2)
11	C ₆ H ₅ · CO	H	H	5	352	261	139 (4,1)	98 (13,5)
12	CF ₃ · CO	H	H	3	316	225	111 (2,0)	70 (4,8)
13	CF ₃ · CO	H	H	5	344	253	139 (2,1)	98 (10,7)
14	CF ₃ · CO	H	H	10	414	323	209 (10,0)	168 (13,5)

^a) Aus fragmentierungsmechanistischen Gründen konnten nur solche Acylreste gewählt werden, die nicht a Keten oder Ketenderivat aus den $[M - C_6H_5 \cdot CH_2]^+$ -Ionen abgespalten werden.

Aus diesen und den früher veröffentlichten [2] Befunden geht hervor, dass für den scheinbar gleichen massenspektrometrischen Zerfall (M , $M - C_6H_5 \cdot CH_2$, $M - C_6H_5 \cdot CH_2 - \text{Säure}$) drei verschiedene Reaktionsmechanismen (*Schemata 1 bis 3*) verantwortlich sind. Ein deutlicher Knick (bei Verbindungen mit 6 Methylengruppen) in der Intensitätskurve der Ionen, die dem Säureverlust entsprechen, erfordert die Annahme von zwei verschiedenen Reaktionsmechanismen, einen monocyclischen für kürzere, und einen bicyclischen [2] für längere Ketten.

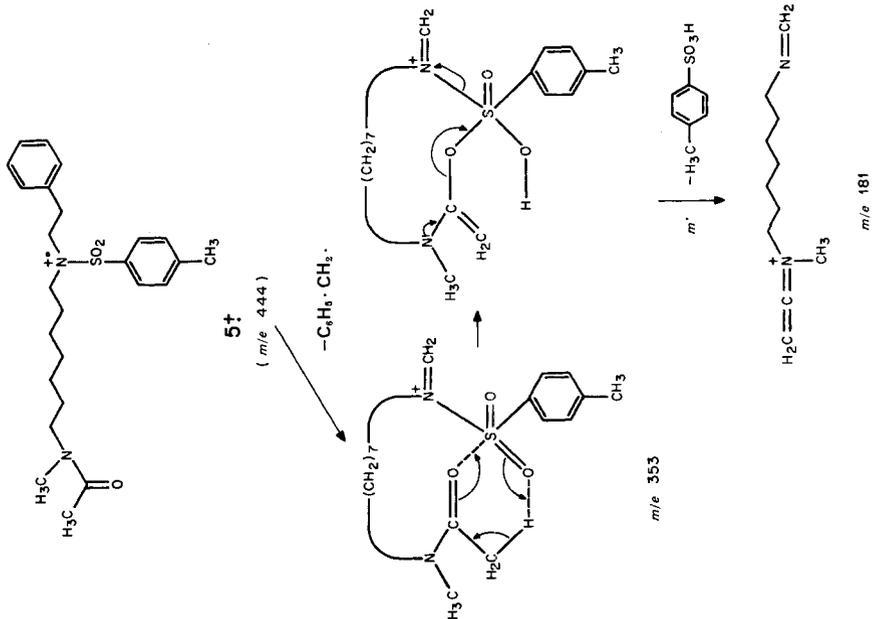
Verbindungen mit mindestens 7 CH_2 -Resten zwischen den beiden Stickstoffatomen spalten aus dem $[M - C_6H_5 \cdot CH_2]^+$ -Ion (**a**) *p*-Toluolsulfonsäure über einen bicyclischen Übergangszustand ab [2]. Bemerkenswert ist der Verlust von Acetonitril aus dem Folge-Ion **b**, was das intensive Ion m/e 126 (**c**) ergibt (*Schema 1*).

Schema 1. Massenspektrometrischer Hauptzerfall von Verbindungen vom Typ **1** mit $n \geq 7$

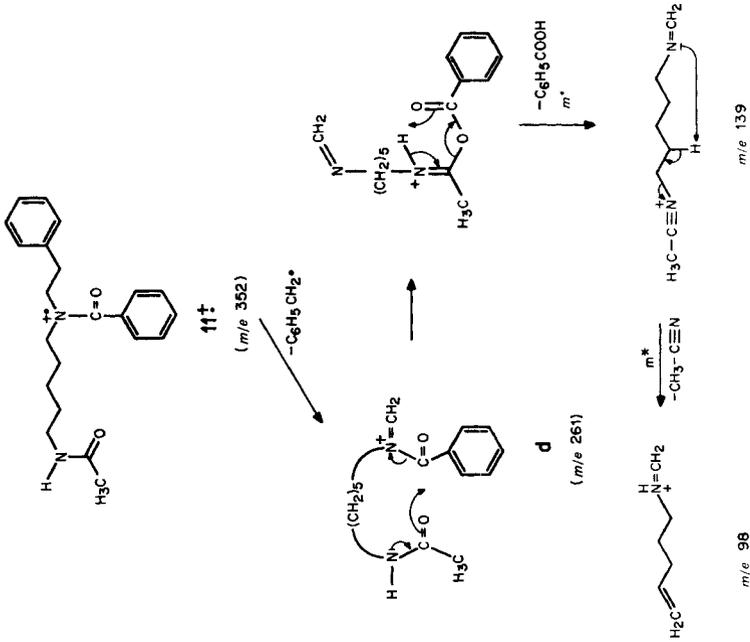


Nach Blockierung des NH-Restes durch $N-CH_3$ erfolgt, wie erwähnt, trotzdem Abspaltung von *p*-Toluolsulfonsäure, wobei in diesem Fall Wasserstoffatome des $COCH_3$ -Restes (*Tabelle: 5 und 6*) auf den Tosylrest übertragen werden (*Schema 2*). Aus dem Folge-Ion m/e 181 wird jedoch, entgegen dem Verhalten der NH -Verbindung,

Schema 2. Massenspektrometrischer Hauptzerfall der N-Methyl-Derivate von Verbindungen des Typs 1 mit $n \geq 7$



Schema 3. Massenspektrometrischer Hauptzerfall von Verbindungen vom Typ 2 mit $n < 7$



1 Acetonitril bzw. *N*-Methylketimin abgespalten; das entsprechende Signal (m/e 126) weist eine äusserst geringe Intensität auf.

Bei Verbindungen vom Typ **2** mit 5 CH_2 -Gruppen wird aus dem $[\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2]^+$ -Ion Benzoesäure abgespalten. Da ein bicyclischer Übergangszustand entsprechend **a** (*Schema 1*) aus sterischen Gründen nicht möglich ist – die Reaktion wird auch im Massenspektrum von **2** ($n=3$) beobachtet – wird der (mono)cyclische Übergangszustand **d** (*Schema 3*) angenommen. Entsprechend den längeren Homologen wird der Verlust von *N*-*H* registriert (d_1 -**11**) und als Folge-Ion mit m/e 98 auf, was wiederum dem Verlust von Acetonitril entspricht.

Massenspektrometrisch ähnlich wie der Benzoyl-Rest verhält sich auch der Trifluoracetyl- und der *p*-Toluolsulfinyl-Rest in Verbindungen vom Typ **3** und **4**.

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

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Sämtliche synthetisierten Endprodukte sind Öle. Infrarotspektren (IR.) in CHCl_3 , Angaben in cm^{-1} . Massenspektren (MS.) bei 70 eV mit dem Gerät *Varian MAT 711* (8 kV, Direkteinlass). Angaben in m/e (rel.-% ≥ 5 ausser M^+) ab m/e 80 für die Verbindungen **7**, **10** und **12** ab m/e 50.

1. *N*-Phenäthyl-*N*-(ω -acetamidoalkyl)-amide ($\omega=3,10$). – Als Ausgangsmaterial dienten die entsprechenden *N*-Phenäthyl-*N*-(ω -acetamidoalkyl)-amine, welche durch selektive Abspaltung der *p*-Toluolsulfonylgruppe mittels Elektrolyse aus den *p*-Toluolsulfonamiden erhalten worden waren [2]. Benzoylierung bzw. Trifluoracetylierung erfolgte bei 20° in Pyridin mit Benzoylchlorid bzw. Trifluoressigsäureanhydrid. Zur *p*-Toluolsulfinierung verwendete man *p*-Toluolsulfinsäurechlorid [4].

0,1 mmol des Amins wurden in 1 ml abs. CHCl_3 mit 10 Tropfen Pyridin und 1 Tropfen *p*-Toluolsulfinsäurechlorid versetzt. Nach 30 Min. bei 20° isolierte man das Produkt mittels Schichtchromatographie (Alox, 1proz. methanol. CH_2Cl_2) in ca. 50proz. Ausbeute. Charakteristische IR.-Frequenzen der Amide: 3450 (Carboxamid N-H), 1670 (Amid I), 1520 (Amid II), 1625 (tert. Benzamid), 1680 (tert. Trifluoracetamid), 1060 (tert. *p*-Toluolsulfonamid).

1.1. *N*-Phenäthyl-*N*-(3-acetamidopropyl)-benzamid (**10**). – MS.: 324 (M^+ , 1), 234 (5), 233 (35), 219 (7), 191 (20), 111 (15), 106 (9), 105 (100), 104 (8), 91 (5), 77 (34), 70 (15), 69 (5), 57 (7), 56 (5), 55 (7).

1.2. *N*-Phenäthyl-*N*-(3-acetamidopropyl)-trifluoracetamid (**12**). – MS.: 316 (M^+ , 1), 225 (7), 219 (3), 183 (47), 160 (4), 154 (25), 140 (3), 126 (4), 111 (8), 105 (26), 104 (100), 100 (11), 91 (11), 73 (5), 72 (8), 70 (20), 58 (5), 56 (13).

1.3. *N*-Phenäthyl-*N*-(10-acetamidodecyl)-trifluoracetamid (**14**). – MS.: 414 (M^+ , 2), 371 (4), 323 (13), 317 (8), 309 (8), 281 (10), 209 (40), 184 (4), 168 (22), 156 (3), 154 (2), 140 (12), 105 (26), 104 (100), 91 (5).

1.4. *N*-Phenäthyl-*N*-(3-acetamidopropyl)-*p*-toluolsulfonamid (**7**). – MS.: 358 (M^+ , 0), 267 (16), 251 (2), 225 (0,2), 219 (7), 207 (2), 178 (2), 160 (16), 141 (5), 140 (13), 139 (100), 129 (20), 127 (24), 111 (25), 105 (13), 100 (22), 92 (12), 91 (43), 77 (8), 72 (5), 70 (5), 65 (8), 56 (8).

1.5. *N*-Phenäthyl-*N*-(10-acetamidodecyl)-*p*-toluolsulfonamid (**9**). – MS.: 456 (M^+ , 0), 366 (5), 365 (20), 340 (10), 323 (0,5), 317 (10), 228 (15), 227 (96), 225 (19), 210 (8), 209 (47), 185 (10), 184 (15), 168 (14), 166 (7), 156 (7), 154 (9), 140 (17), 139 (100), 134 (9), 132 (9), 124 (10), 123 (10), 111 (7), 105 (32), 104 (10), 98 (5), 97 (10), 96 (6), 95 (10), 92 (18), 91 (47), 85 (7), 84 (10), 83 (15), 82 (5), 81 (10).

2. *N*-Phenäthyl-*N*-(5-acetamidopentyl)-amide. – 2.1. *N*-Phenäthyl-*N*-(5-acetamidopentyl)-benzamid (**11**). Innerhalb 10 Min. wurden bei 55–60° 1,02 g Essigsäureanhydrid zu einer Lösung von 1,02 g 1,5-Pentandiamin und 2,6 g Natriumacetat in 100 ml Wasser gegeben und 2 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ausschütteln mit 5proz. methanolischem CH_2Cl_2 wurde die wässrige

Lösung mit ges. K_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt und eingedampft. Aus dem Rückstand wurde d: *5-Acetamidopentylamin* mit warmem CH_3OH extrahiert und durch Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel, konz. Ammoniak/ CH_3OH (7:93)): 318 mg. Davon wurden 310 mg in einer Lösung von 360 mg $NaHCO_3$ in 130 ml abs. C_2H_5OH nach Versetzen mit 400 mg β -Phenäthylbromid in 15 ml abs. C_2H_5OH 72 Std. gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das *N-Phenäthyl-N-(5-acetamidopentyl)-amin* mit $CHCl_3$ extrahiert und schichtchromatographisch gereinigt: 112 mg. Hiervon wurden 10 mg zur Benzoylierung mit Benzoylchlorid/Pyridin umgesetzt (vgl. Versuch 1). – MS.: 352 (M^+ , 1), 261 (19), 219 (16), 201 (6), 139 (19), 106 (9), 105 (100), 104 (5), 99 (5), 98 (62), 91 (5), 84 (4), 77 (23).

2.2. *N-Phenäthyl-N-[5-(N'-deuterio)-acetamidopentyl]-benzamid (d₁-11)*. Zur Deuterierungsvorschrift vgl. die bereits beschriebene Deuterierung des Octyl-Homologen in [2]. – MS. (CEC Typ 21-110 B, 70 eV, 8 kV, Direkteinlass, Heizwendel): 353 (M^+ , 1), 263 (2), 262 (14), 261 (14), 220 (7), 219 (7), 203 (1), 202 (1), 201 (1), 140 (1), 139 (8), 106 (10), 105 (100), 104 (6), 98 (45), 91 (17), 84 (3), 77 (24).

Durch Vergleich mit dem MS. der undeuterten Verbindung wurde der d-Gehalt berechnet zu: 57% d₀, 47% d₁.

2.3. *N-Phenäthyl-N-(5-acetamidopentyl)-trifluoracetamid (13)*. Trifluoracetylierung von *N-Phenäthyl-N-(5-acetamidopentyl)-amin* (vgl. Versuche 1. bzw. 2.1) führte zu **13**. – MS.: 344 (M^+ , 1), 253 (5), 247 (4), 239 (4), 211 (39), 194 (3), 193 (3), 182 (3), 180 (3), 140 (6), 139 (9), 126 (5), 105 (23), 104 (100), 98 (47), 91 (8), 86 (5), 84 (9).

2.4. *N-Phenäthyl-N-(5-acetamidopentyl)-p-toluolsulfonamid (8)*. Durch *p*-Toluolsulfonierung von *N-Phenäthyl-N-(5-acetamidopentyl)-amin* (vgl. Versuche 1. bzw. 2.1) wurde **8** erhalten. – MS.: 386 (M^+ , 0), 295 (8), 279 (2), 253 (0,3), 247 (2), 157 (15), 155 (5), 141 (10), 140 (43), 139 (100: Hochauflösung nach der «peak-matching»-Methode ergab Dublett vom Intensitätsverhältnis ca. 4:1 entsprechend $[C_7H_7SO]^+$ bzw. $[C_8H_{15}N_2]^+$), 137 (9), 124 (10), 123 (9), 111 (13), 105 (15), 99 (6), 98 (36), 97 (8), 96 (9), 95 (6), 92 (26), 91 (65), 89 (8), 86 (5), 85 (9), 84 (17), 83 (7), 82 (5), 81 (7).

3. *N-Phenäthyl-N-(7-acetamidoheptyl)-p-toluolsulfonamid [1 (n=7)]*. – Zur Herstellung vgl. [2]. MS.: 430 (M^+ ; 0,1), 340 (6), 329 (22), 297 (11), 275 (8), 198 (16), 168 (9), 167 (60), 156 (8), 155 (28), 139 (5), 132 (7), 127 (10), 126 (100), 124 (10), 112 (10), 105 (20), 104 (6), 92 (12), 91 (98), 84 (12).

3.1. *N-Phenäthyl-N-[7-(N'-methyl)-acetamidoheptyl]-p-toluolsulfonamid (5)*. 11 mg **1** (n=7) und 100 mg Fluorschwefelsäuremethylester wurden unter Feuchtigkeitsausschluss in 2 ml abs. $CHCl_3$ 45 Min. auf 60° erwärmt. Nach Behandlung mit 0,5 N NaOH und Chromatographie des Rückstandes der $CHCl_3$ -Phase (Kieselgel, 5proz. methanolisches CH_2Cl_2) erhielt man 5 mg **5**. – IR.: 1630 (tert. Acetamid), 1335 und 1155 (Sulfonamid). – MS. (CEC Typ 21-110B, 70 eV, 8 kV, Direkteinlass, Heizwendel), Substanz verdampft stossweise → Inkonzanz der rel. Intensitäten: 444 (M^+ , 1), 353 (20), 311 (6), 289 (12), 198 (7), 181 (32), 167 (0,1), 155 (17), 112 (7), 105 (11), 92 (11), 91 (100), 89 (16), 86 (10).

3.2. *N-Phenäthyl-N-[7-(N'-methyl)-trideuterioacetamidoheptyl]-p-toluolsulfonamid (6)*. 4 mg **5** wurden zu einer Lösung von 10 mg Natrium in 1 ml Tetradeuteriomethanol (Merck, Deuterierungsgrad mind. 99%) gegeben und im Bombenrohr nach Entgasung 1 Std. auf 110° erhitzt [5]. Man stellte mit D_2SO_4 sauer und erhielt nach Chromatographie (Kieselgel, 5proz. methanolisches CH_2Cl_2) 3 mg **6**. – MS.: (Substanz verdampft stossweise → Inkonzanz der rel. Intensitäten): 447 (M^+ , 0,5), 358 (5), 357 (17), 356 (58), 355 (5), 314 (5), 313 (15), 312 (33), 311 (2), 293 (20), 292 (66), 291 (5), 199 (5), 198 (17), 184 (17), 183 (100), 180 (5), 156 (5), 155 (18), 113 (5), 112 (5), 105 (10), 92 (13), 91 (34), 89 (9), 85 (7), 84 (8), 83 (7), 81 (5). Durch Vergleich mit dem MS. der undeuterten Verbindung berechneter d-Gehalt: 2% d₁, 7% d₂, 80% d₃, 10% d₄, 1% d₅.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *N. Bild, M. Hesse, H. Böhm & E. Hannig*, Pharmazie, im Druck.
- [2] *E. Schöpp & M. Hesse*, Helv. 59, 1553 (1976).
- [3] *V. V. Kane, A. D. Wolf & M. Jones*, J. Amer. chem. Soc. 96, 2643 (1974).
- [4] *F. Kurzer*, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 937 (1963).
- [5] *H. Bernhard, H. Bosshardt, P. Dätwyler, S. Johné & M. Hesse*, in Vorbereitung.