

61)

Sonderdruck aus

Archiv der Pharmazie

314. Band, Heft 8, Seite 712—716

Verlag Chemie GmbH, Weinheim (Bergstr.)

**Ortho-Effekte in 1-(*o*-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen und ihren
Hydrierungsprodukten, 4. Mitt.¹⁰⁾**

MS-Untersuchungen an Modells-substanzen des Alkaloids Vinceten

Klaus K. Mayer*, Theodor Poettinger¹⁾ und Wolfgang Wiegrebe

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 712-716 (1981)

Ortho-Effekte in 1-(o-Aminomethylaryl)-buten(1)-3-onen und ihren Hydrierungsprodukten, 4. Mitt.¹⁰⁾**MS-Untersuchungen an Modellsbstanzten des Alkaloids Vinceten**Klaus K. Mayer*, Theodor Poettinger¹⁾ und Wolfgang WiegrebeFakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
8400 Regensburg

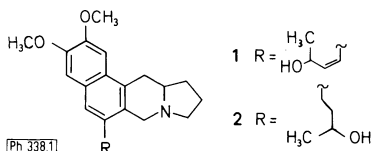
Eingegangen am 11. November 1980

Zur Klärung der Elektronenstoß-induzierten Fragmentierung des Vincetens (**1**) wurden die Modellsbstanzten **3-9** ms durch Hochauflösung, ²H-Markierung und Analyse metastabiler Ionen untersucht.

Ortho Effects in 1-(o-Aminomethylaryl)-1-buten-3-ones, IV: Mass Spectrometric Investigations on Model Compounds of the Alkaloid Vincetene

In order to elucidate the electron-impact induced fragmentations of vincetene (**1**), the model compounds **3-9** were investigated mass spectrometrically by means of high resolution measurements, ²H-labelling and analysis of metastable ions.

Die Konstitutionsaufklärung des Spurenalkaloids 2,3-Dimethoxy-6-(3'-hydroxy-cis-n-buten(1)yl)-7,9,10,11,11a,12-hexahydro-benzo[f]pyrrolo[1,2-b]isochinolin, Vinceten (**1**) und seines Dihydroderivats **2** wurde durch scheinbar widersprüchliche Ergebnisse des chemischen Abbaus²⁾ bzw. spektroskopischer Daten³⁻⁶⁾ erschwert.

**Abb. 1**

Insbesondere die MS brachte unerwartete Resultate, die an der für **1** bzw. **2** postulierten Struktur zweifeln ließen. So verliert **1** im MS ein $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ -Radikal; das entspricht formal der Spaltung eines Allylalkohols neben dem sp^2 -hybridisierten C-Atom. Für **2** wurde der Verlust der Hydroxybutan-Seitenkette gefunden, der ursprünglich als Benzylspaltung und somit als Indiz für eine C-5-Seitenkette interpretiert wurde. Wir haben zur Klärung dieses ungewöhnlichen Fragmentierungsverhaltens eine Reihe von n-Butyl-naphthalin- und 2,3-Dimethoxy-6-n-butyl-naphthalin-Derivaten synthetisiert und ms untersucht^{5,6)}. Bei den entspr. 3'-Hydroxybuten(1)-Derivaten war allerdings im Gegensatz zum Vinceten (**1**)

kein Verlust von $C_2H_5O\cdot$ aus dem Molekülion festzustellen. Dies veranlaßte uns, Modellsubstanzen mit zur Hydroxybuten-Seitenkette o-ständiger basischer Seitenkette (Verbindungen **3–7**) (Abb.2) – bzw. o-ständiger Methylgruppe (**8–9**) (Schema 1, S. 715) zu synthetisieren und zu prüfen, ob diese Substanzen im MS wie **1** ein $C_2H_5O\cdot$ -Radikal verlieren, und auf welche Weise der Verlust der Seitenkette stattfindet.

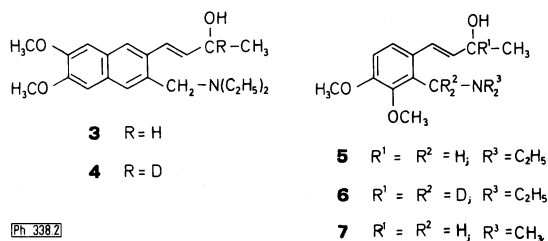


Abb. 2.

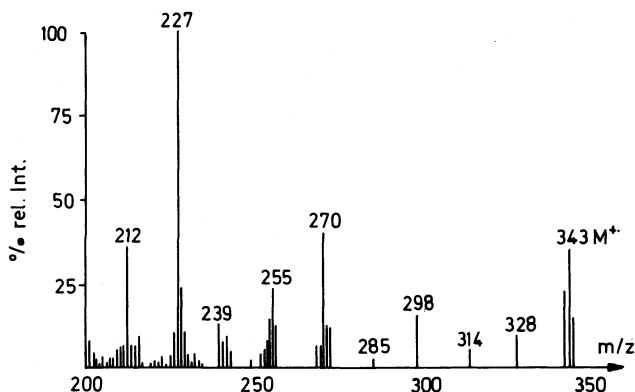
Ph 338/2

Ergebnisse und Diskussion

Als Modellsubstanzen wählten wir die Verbindung **3**, das einfach deuterierte **4**, die leichter zugänglichen **5** bzw. **7** und das auch in der basischen Seitenkette deuterierte **6**.

Im EI-Spektrum (70 eV) von **3** tritt bei m/z 270 ein Signal mit einer rel. Int. von 40 % auf (vgl. Abb. 3). Bei Übergang zu niedrigeren Anregungsenergien (12 eV) verliert dieses Signal an Intensität und sinkt auf 23 % rel. Int. ab. Die Massendifferenz von 73 μ kann als Verlust der Seitenkette ($C_4H_7O + 2H$) und als Et_2NH -Verlust erklärt werden. Ein metastabiler Übergang belegt die direkte Bildung dieses Fragmentations aus dem Molekülion. Hochoflösende Messungen zeigten, daß m/z 270 sich aus zwei Bruchstücken im Verhältnis 1 : 1 zusammensetzt, und zwar:

- $C_{17}H_{18}O_3^+$ (270.1256 ber.; 270.1256 gef.), entspr. der Abspaltung von $C_4H_{11}N$ (Et_2NH) und
- $C_{17}H_{20}NO_2^+$ (270.1494 ber.; 270.1498 gef.), entspr. der Abspaltung von $C_4H_9O\cdot$.



Ph 338.3

Abb. 3: EI – MS (70eV) von **3**

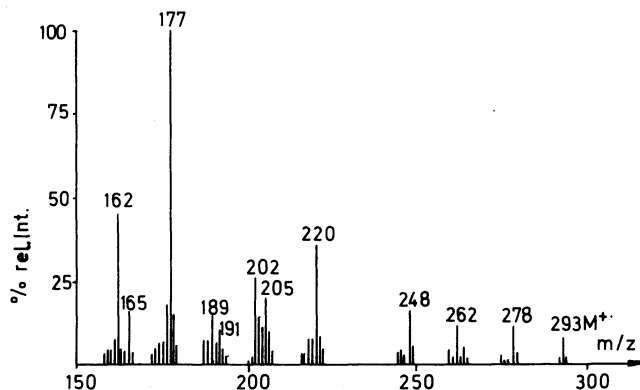
Die Analyse metastabiler Ionen durch DADI-Technik⁷⁾ belegt, daß m/z 270 auf zwei verschiedenen Reaktionswegen entsteht. Zum einen wird dieses Bruchstück direkt aus dem Molekülion gebildet,

zum anderen stufenweise durch anfängliche Abspaltung eines $C_2H_5O^\cdot$ -Radikals und nachfolgende Eliminierung von C_2H_4 . Das entspr. Ion bei m/z 298 ($M^{+\cdot}-C_2H_5O^\cdot$) tritt im EI-Spektrum mit 19 (70eV) bzw. 5 (12 eV) % rel. Int. auf. Im Spektrum der deuterierten Verbindung **4** behalten die Ionen bei m/z 298 und m/z 270 ihre Lage bei, d. h. es werden $C_2H_4DO^\cdot$ und C_2H_4 eliminiert.

Untersuchungen metastabiler Übergänge im 1. feldfreien Raum (1. FFR) mit dem linked scan-Verfahren⁸⁾ zeigen einen weiteren Bildungsweg für m/z 270: $M^{+\cdot}$ von **3** eliminiert 58 mu unter Bildung eines Ions bei m/z 285 (3 % rel. Int., 70 eV; HR: $C_{18}H_{23}NO_2$), welches anschließend ein Methylradikal unter Bildung des Ions bei m/z 270 verliert. Im Spektrum der deuterierten Verbindung **4** behalten beide Ionen ihre Lage bei.

Diese Ergebnisse beweisen, daß die C_4 -Seitenkette nicht durch einfachen Bindungsbruch abgespalten wird. – Et_2NH wird nach Wanderung des zur Hydroxylgruppe nachbarständigen H- bzw. D-Atoms an den Stickstoff (m/z 270 bleibt lagekonstant) eliminiert.

In den EI-Spektren (70 eV) von **5** und **6** tritt ein starkes Signal für den Übergang $M^{+\cdot}-73$ mu auf (m/z 220). DADI-Analyse belegt dessen Bildung aus $M^{+\cdot}$ und über ein Fragmentation bei m/z 248 (entspr. $M^{+\cdot}-C_2H_5O^\cdot$) mit anschließender Eliminierung von C_2H_4 . Im 12eV-Spektrum wird m/z 220 zum basepeak. Bei der trideuterierten Verbindung **6** wird das Ion bei m/z 248 nach m/z 250 (Eliminierung von $C_2H_4DO^\cdot$), m/z 220 nach m/z 221 (40 %) und m/z 222 (60 %) verschoben. Im Niedervolt-Spektrum tritt ein deutliches Signal bei m/z 223 auf. Eine geringfügige Isomerisierung der Molekülionen von **3** bzw. **5** in die entspr. Ketone⁶⁾ ist somit nicht auszuschließen.



Ph 338.4

Abb. 4: EI – MS (70eV) von **5**

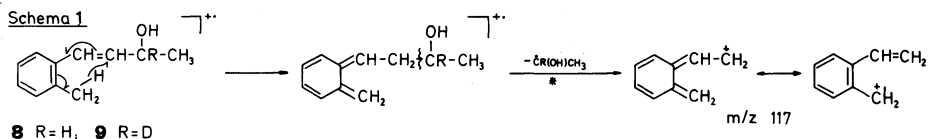
Es ist hervorzuheben, daß auch hier wie bei **3** und **4** kein Argument für die Abspaltung der Hydroxybutenseitenkette durch einfachen Bindungsbruch gefunden wurde. Bei **7** ist die Deutung des EI-Spektrums insofern erleichtert, als $M^{+\cdot}-73$ mu nur durch stufenweise Abspaltung von C_4H_9O (C_3H_6O/CH_3^\cdot) hervorgerufen wird, da hier eine Dimethylamino-Funktion vorliegt. Der Zerfall von **7** stimmt in allen wesentlichen Punkten mit den Ergebnissen der bereits diskutierten Modellsubstanzen überein.

Der Zerfall der Verbindungen **3–7** wird im wesentlichen durch vier konkurrierende Reaktionsfolgen bestimmt:

a) Wanderung des $H-C-OH$ an den Amin-Stickstoff ermöglicht die Abspaltung von Et_2NH (bzw. Me_2NH). Aus diesem Bruchstück wird anschließend ein Methylradikal abgespalten.

b) Übertragung eines H-Atoms aus einer der Ethylgruppen am N auf den ladungstragenden Rest führt zur Abspaltung von $C_2H_5-N=CH-CH_3$, aus dem resultierenden Radikalkation kann nun ein $C_2H_5O^{\cdot}$ -Radikal (**3**: m/z 227) und weiterhin ein CH_3^{\cdot} -Radikal abgegeben werden.

c) Die Molekülionen verlieren nach vorhergehender McLafferty-Umlagerung ein $C_2H_5O^{\cdot}$ -Radikal, dann wird Ethen aus einer N-Ethylgruppe eliminiert. – Eine entspr. Isomerisierung durch eine dem Zerfall vorgelagerte McLafferty-Umlagerung läßt sich auch an den Verbindungen **8** und **9** zeigen (Schema 1).*



d) Die Bildung des Ions $[M-C_4H_9O]^+$ erfolgt stufenweise. Bei **3** wird das Ion m/z 270 in mehreren Schritten nach Isomerisierung des Molekülions gebildet. Entsprechendes gilt für die übrigen Modellsubstanzen. Dabei stammen ein bzw. zwei C-Atome aus einem anderen Bereich des Moleküls, wahrscheinlich aus Methoxy- oder N-gebundenen Ethyl-Gruppen. Um zwischen diesen Möglichkeiten zu entscheiden, sind weitere Markierungsexperimente (2H , ^{13}C) notwendig.

Wir danken Herrn E. Fischer für zuverlässige Mitarbeit bei der Aufnahme der Massenspektren.

Experimenteller Teil

MS: CH5 und 311A Varian MAT, Bremen, Direkteinlaßverfahren (20–60°) bei 70 und 12 (nom) eV. Ionenquellentemp. 120–150°. Hochauflösende Messungen und Analyse metastabiler Ionen (1.FFR: E/B- und E/B² linked scan; 2.FFR: DADI): 311A bei 80 eV. **3–7** wurden nach ^{9,10,10a} dargestellt.

2-Methyl-(3'-hydroxybuten(1)-yl)-benzol (**8**) und

2-Methyl-(3'-deutero-3'-hydroxybuten(1)-yl)-benzol (**9**)

o-Methylbenzalacetone¹¹) wurde mit $NaBH_4$ bzw. $NaBD_4$ entspr. **5**^(10a) bzw. **6**^(10a) reduziert. **8** und **9** wurden in fast quantit. Ausbeute als Öle erhalten. – **8** war von Braude et al.¹²) durch H^+ -katalysierte Umlagerung des 1-o-Tolyl-buten(2)-ols(1) erhalten worden.

8: MS (70 eV): $C_{11}H_{14}O$ m/e 162 (23% M^+), 147 (30%), 144 (70%, *128.00), 135 (28%), 129 (100%, *115.56), 128 (35%), 119 (65%), 117 (37%), 116 (26%), 115 (74%, *113.03), 105 (86%), 104 (79%), 91 (88%).

MS (14 eV): 162 (33% M^+), 147 (11%), 144 (100%), 135 (9%), 129 (33%, *115.56), 119 (18%), 105 (12%), 104 (21%).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.30 (d; J = 6 Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃), 2.28 (s; 3H, \bigcirc -CH₃), 2.50 (s; austauschbar mit D₂O, 1H, -OH), 4.43 (quint; J = 6/6 Hz, 1H, -CH(OH)-), 6.04, 6.75 (ABX; J = 16/6 Hz, 2H, -CH=CH-), 6.99–7.51 (m; 4H, \bigcirc -H).

* Wechselwirkungen zwischen 1,2-ständigen Substituenten an aromatischen Systemen (ortho-Effekte) sind bekannt. Eine systematische Übersicht bietet H. Schwarz, Topics in Current Chemistry 73, 231 (1978).

9: MS (70 eV): C₁₁H₁₃DO m/e 163 (24 %), 148 (28 %), 145 (81 %, *128.99), 135 (20 %), 130 (100 %, *116.55), 129 (36 %, *114.77), 128 (6 %), 120 (56 %), 118 (19 %), 117 (18 %), 116 (24 %), 115 (38 %), 106 (20 %), 105 (81 %), 104 (62 %), 92 (34 %), 91 (38 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (s; 3H, -CD(OH)-CH₃), 1.99 (s; austauschbar mit D₂O, 1H, -OH), 2.30 (s; 3H, O-CH₃), 6.04, 6.70 (AB; J = 16 Hz, 2H, -CH=CH-), 6.95–7.51 (m; 4H, O-H).

Literatur

- 1 Aus der Dissertation *Th. Poettinger*, Regensburg 1979.
- 2 Dissertation *E.-G. Herrmann*, Bern 1974.
- 3 Dissertation *L. Faber*, Braunschweig 1970.
- 4 Dissertation *F.F. Perrollaz*, Bern 1976.
- 5 H. Budzikiewicz, L. Faber, E.-G. Herrmann, F.F. Perrollaz, U.P. Schlunegger und W. Wiegrebe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1212.
- 6 W. Wiegrebe, U.P. Schlunegger, F.F. Perrollaz und P. Riedl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 328 (1978).
- 7 U.P. Schlunegger, *Angew. Chem.* 87, 731 (1975).
- 8 U.P. Schlunegger, *Advanced Mass Spectrometry*, Pergamon Press, New York 1980.
- 9, 10, 10a K. K. Mayer, Th. Poettinger und W. Wiegrebe, *Mitt.* 1, 2 und 3 dieser Reihe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 314, 481, 669, 674 (1981).
- 11 H. Meerwein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 358, 89 (1908).
- 12 E.A. Braude, E.R.H. Jones und E.S. Stern, *J. Chem. Soc.* 1947, 1094.

[Ph 338]