Wasserstoffumlagerungen bei der elektronenstoßinduzierten Fragmentierung von Aminoäthern

Gert Eckhardt

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, 5300 Bonn 1, Gerhard-Domagk-Str. 1, Bundesrepublik Deutschland

Due to neighbouring group effects the behaviour under electron impact of amino ethers of the type $RO(CH_2)_nNR_1R_2$ is distinctly different from that of both simple ethers and amines. In addition to α -cleavages two further primary fragmentations can often be observed, one leading to $[M-aldehyde]^+$ or $[M-ketone]^+$ ions, the other (with $n\geq 3$) giving $[M-R]^+$ ions. Both processes involve hydrogen rearrangements which were investigated by means of deuterium labelling. Their importance is strongly dependent upon the nature of the substituents R, R_1 , R_2 and upon the length (n) of the carbon chain between the heteroatoms. This dependence can easily be explained by the fragmentation mechanisms put forward.

Auf Grund von Wechselwirkungen der funktionellen Gruppen ist das massenspektrometrische Verhalten vieler Aminoäther des Typs $RO(CH_2)_nNR_1R_2$ deutlich verschieden von dem einfacher Äther und Amine. Zusätzlich zu α -Spaltungen werden häufig zwei weitere Primärfragmentierungen beobachtet, eine, die zu $[M-Aldehyd]^+$ -bzw. $[M-Keton]^+$ -Ionen, eine andere (bei $n \ge 3$), die zu $[M-R]^+$ -Ionen führt. Beide Prozesse sind mit Wasserstoffumlagerungen verbunden, die mit Hilfe deuterierter Verbindungen untersucht wurden, und ihre Bedeutung ist stark abhängig von den Substituenten R, R_1 , R_2 und der Länge der Kohlenstoffkette n zwischen den Heteroatomen. Diese Abhängigkeit kann durch die zugrundeliegenden Zerfallsmechanismen gut erklärt werden.

Bei der massenspektrometrischen Untersuchung des Antihistaminicums p-Bromdiphenhydramin [N.N-Dimethyl-2(p-brom- α -phenylbenzyloxy)ethylamin] und zweier seiner Metaboliten beobachteten wir das Auftreten intensiver Peaks der Ionen $[C_4H_{11}N]^+$ (m/z 73, 14), $[C_3H_9N]^+$ (m/z 59, 15) und $[C_2H_7N]^+$ (m/z 45, 16), deran Bildung wir durch Umlagerung des Methinwasserstoffs auf das Stickstoffatom und Spaltung der β -Bindung erklären.¹ In einer früheren Arbeit über die Biotransformation des zum selben Vergehörenden bindungstyp Orphenadrin [N.N-Dimethyl-2(o-methyl- α -phenylbenzyloxy)ethylamin]-Citrats werden diese Fragmente ebenfalls aufgeführt, ihre Formulierung ist jedoch sicher nicht richtig und ihre Entstehung wird nicht diskutiert.² Gar keine Erwähnung finden entsprechende Ionen in einer Arbeit über den Zerfall einiger 2-Alkoxyethylamine.³ Wegen der Bedeutung als Arzneimittel, die vielen Vertretern der Stoffklasse zukommt, und wegen des Interesses an Nachbargruppeneffekten bei der Fragmentierung mehrfunktioneller Verbindungen habe ich elektronenstoßinduzierten den Zerfall von Aminoäthern näher untersucht.

Zu diesem Zweck wurden eine Reihe von Derivaten des Typs $RO(CH_2)_n NR_1R_2$ synthetisiert und ihre Massenspektren aufgenommen. Dabei zeigte sich, daß sowohl die Art der Substituenten R, R_1 und R_2 als auch die Länge *n* der Kohlenstoffkette zwischen den Heteroatomen die Fragmentierung charakteristisch beeinflussen.

β-Alkoxyethylamine

Die Mehrzahl der Verbindungen mit n = 2 liefern die schon eingangs erwähnten, stets von metastabilen Übergangssignalen begleiteten Ionen [M-Aldehyd]⁺⁻ bzw. [M-Keton]⁺⁻ (Tabelle 1). Da die Fragmentierung mit einer H-Umlagerung verbunden ist, nimmt die Intensität der so gebildeten Ionen mit fallender Elektronenenergie stark zu, und zwar bei Erniedrigung von 70 eV auf 15 eV etwa um den Faktor 3-4, bei Erniedrigung auf 12 eV um den Faktor 8-10. Wie

ROCH₂CH₂NR₁R₂

	R	\mathbf{R}_1	R ₂
1	Me	Me	Me
2	Et	Me	Me
3	n-C₄H _o	Me	Me
4	iso-C ₃ H ₇	Me	Me
5	$cyclo-C_6H_{11}$	Me	Me
6	$t-C_4H_9$	Me	Me
7	Ph	Me	Me
8	PhCH ₂	Me	Me
9	PhCD ₂	Me	Me
10	PhCH ₂	н	Me
11	PhCH ₂	н	н
12	PhCH ₂	Н	Ph
13	Ph ₂ CH	Me	Me
14	p-BrC ₆ H ₄ C(Ph)H	Me	Me
15	p-BrC ₆ H ₄ C(Ph)H	н	Me
16	$p-BrC_6H_4C(Ph)H$	Н	Н
	ROCH ₂ CH ₂ CH ₂ NR ₁ R ₂		
	R	R_1	R ₂
17	Ме	Me	Me
18	Et	Me	Me
19	$n-C_4H_9$	Me	Me
20	iso-C ₃ H ₇	Me	Me
21	$cyclo-C_6H_{11}$	Me	Me
22	$t-C_4H_9$	Me	Me
23	Ph	Me	Me
24	PhCH ₂	Me	Me
25	PhCD ₂	Me	Me
	PhCH ₂ O(CH ₂) _n N(CH ₃) ₂		
26	n = 4		
27	n = 5		
28	n = 6		

Tabelle 1. Relative Intensitäten charakteristischer Ionen von β-Alkoxyethylaminen bei 70 eV und 12 eV

		[M]	·	a	M-Aldehyd bzw. Keton]+.		
Nr	eV	m/z	%1	m/z	%1	m/z	%1
1	70	103	13.6	58	100	73	
	12		43.9		100		_
2	70	117	6.4	58	100	73	2.0
	12		35.6		100		13.2
3	70	145	4.2	58	100	73	1.1
	12		31.7		100		13.8
4	70	131	1.7	58	100	73	7.0
	12		12.4		100		68.0
5	70	171	2.9	58	100	73	5.9
	12		16.2		100		61.4
6	70	145	7.4	58	100	—	—
	12		55.0		100		
7	70	165	8.3	58	100	_	—
	12		35.7		100		—
8	70	179	1.4	58	100	73	16.1
	12		9.1		88.5		100
10	70	165°	0.5	44	100	5 9	43.1
	12		0.8		28.2		100
11	70	152 ⁶	0.5	30	100	45	74.2
	12		0.3		11.8		100
12	70	227	18.6	106	100	121	0.9
	12		100		12.8		0.9
13	70	255	0.7	58	100	73	89.3
	12		1.6		23.8		100
141	70	333°	0.2	58	100	73	22.5
151	70	319°	0.2	44	100	59	51.2
16 ¹	70	305°	0.2	30	100	45	93.9

*10 liefert auch Quasimolekülion m/z 166 (0.4% bei 70 eV, 1.1% bei 12 eV).

^b 11 gibt fast ausschließlich [M+H]⁺-lon. ^c Korrigiert für ⁸¹Br.

entsprechende metastabile Übergänge ausweisen, entsteht anschließend in einem Sekundärzerfall ionisiertes Dimethylamin $(R_1 = R_2 = Me)$, Methylamin $(R_1 = H,$ $R_2 = Me$) bzw. Ammoniak ($R_1 = R_2 = H$). Die Verbindungen 6 und 7 zeigen keinen Peak bei m/z 73, was darauf hindeutet, daß zur Bildung der Ionen [M-Aldehyd]⁺⁻ bzw. $[M-Keton]^{+-}$ ein zum Sauerstoff α ständiges H-Atom im Rest R vorhanden sein muß. Dies wird durch Isotopenmarkierung bestätigt: Das Ion m/z 73 im Spektrum von 8 ist bei 9 vollständig nach m/z 74 verschoben, desgleichen der Peak des Folgeprodukts von m/z 45 nach m/z 46 (Abb. 1). Somit ergibt sich der folgende Zerfallsmechanismus (Schema 1):





Abbilduna N.N-Dimethyl-2-1. Massenspektren von (8) und N,N-Dimethyl-2-(α , α -dideuterobenzoxyethylamin benzoxy)ethylamin (9) bei 12 eV.

Dieser Mechanismus erklärt gut die Abhängigkeit der Reaktion von der Natur der Alkoxygruppe. Der Methyläther 1 gibt praktisch kein m/z 73, da die Abspaltung eines H-Atoms vom primären Kohlenstoff offenbar zuviel Energie erfordert, dagegen liefern 2 und 3 sowie 4 und 5, bei denen die Umlagerung von einem sekundären bzw. tertiären C-Atom ausgeht, deutliche bis intensive [M-Aldehyd]⁺-resp. [M-Keton]⁺⁻-Fragmente. Noch etwas leichter verläuft der H-Transfer aus der Benzylstellung heraus (8) und besonders leicht im Falle der tertiären Benzylverbindungen 13 und 14.

Die Zunahme der nach Schema 1 gebildeten Ionen bei schrittweisem Ersatz der Alkylsubstituenten am Stickstoff durch Wasserstoffatome (10, 11, 15, 16) erklärt sich durch zunehmend verbesserte Konkurrenz der Umlagerungsreaktion gegenüber der α -Spaltung. 12 gibt nur einen sehr kleinen $[M-C_6H_5CHO]^{+-1}$ Peak, stattdessen wird in einer anderen Umlagerungsreaktion direkt das Anilin-Ion (m/z 93, 21%)rel. Int. bei 70 eV, 24% bei 12 eV) gebildet, was zeigt, daß der massenspektrometrische Zerfall organischer Verbindungen sehr spezifisch durch die Energiebilanz der möglichen Fragmentierungsprozesse bestimmt wird.

γ -Alkoxypropylamine

Alle Verbindungen dieses Typs, die im Substituenten über ein zum Sauerstoff α -ständiges H-Atom R

			[M] ^{+.}		α	ľ	M−R] ⁺	[M-	Aldehyd]+. ozw. Keton
Nr	eV	m/z	%1	m/z	%1	m/z	%1	m/z	%1
17	70	117	10.6	58	100	102	1.4	87	0.2
	12		90.3		100		6.5		2.6
18	70	131	3.9	58	100	102	3.8	87	2.9
	12		27.3		100		20.4		33.9
19	70	159	3.9	58	100	102	5.7	87	3.1
	12		51.4		100		25.0		43.6
20	70	145	1.5	58	100	102	9.5	87	4.7
	12		16.4		96.8		100		66.7
21	70	185	1.2	58	100	102	17.6	87	6.7
	12		12.5		100		68.4		79.6
22	70	159	0.7	58	100	102	28.6		—
	12		5.8		23.3		100		—
23	70	179	16.9	58	100	102		_	
	12		92.6		100				_
24	70	193	0.8	58	100	102	10.1	87	8.1
	12		5.7		100		57.0		77.0

Tabelle 2. Relative Intensitäten charakteristischer Ionen von γ-Alkoxypropylaminen bei 70 eV und 12 eV

verfügen, liefern beim elektronenstoßinduzierten Zerfall $[M-Aldehyd]^{+}$ -bzw. $[M-Keton]^{+}$ -Fragmente. Obwohl die Umlagerung hier über einen siebengliedrigen Ring erfolgen muß, sind die Intensitäten etwa gleich groß denen analoger β -Alkoxyethylamine, bei denen ein sechsgliedriger Übergangszustand durchlaufen wird (Tabelle 2). Für die Intensitätszunahme bei niedrigen Elektronenenergien und die Abhängigkeit von R gilt das zuvor Gesagte. Der Vergleich der Spektren von 24 und 25 beweist, daß tatsächlich das zum Äthersauerstoff α -ständige H aus dem Rest R auf den Stickstoff übertragen wird (Abb. 2). Als Folgefragmentierung wird nicht wie im Falle der Verbindungen mit n = 2 die Bildung von ionisiertem Amin, sondern von m/z 58 beobachtet. Entsprechende metastabile Ionen sind stets vorhanden, und die Reaktion kann als Übertragung des Nständigen H-Atoms auf die Radikalstelle und anschließende α -Spaltung gedeutet werden (Schema 2). Das Spektrum der deuterierten Verbindung 25 ist damit gut in Einklang.





Abbildung 2. Massenspektren von *N.N*-Dimethyl-3benzoxypropylamin (24) und *N.N*-Dimethyl-3-(α . α dideuterobenzoxy)propylamin (25) bei 12 eV.

Neben dieser Zerfallsreaktion und der α -Spaltung wird bei allen Verbindungen mit n = 3, ausgenommen dem Phenyläther 23, eine weitere Fragmentierung beobachtet, nämlich die-formale-Abspaltung des Substituenten R aus dem Molekülion. Die durchschnittliche Zunahme dieser Ionen um den Faktor 3 bei Erniedrigung der Elektronenenergie von 70 eV auf 15 eV, bzw. um den Faktor 5 bei Erniedrigung auf 12 eV zeigt jedoch, daß es sich nicht um eine einfache Bindungsspaltung, sondern um eine Umlagerung handelt. Aus 25 wird vollständig C₆H₅CD₂' eliminiert (Abb. 2), was den Schluß zuläßt, daß die H-Übertragung aus einer der Methylengruppen zwischen den Heteroatomen erfolgt, und somit den folgenden Mechanismus nahelegt (Schema 3):



Schema 3

Die Radikalstabilität von R bestimmt damit weitgehend die Intensität der Fragmente $[M-R]^+$. Besonders gut kommt dies im Falle der Verbindungen 22 und 23 zum Ausdruck: 22 liefert wegen der großen Stabilität des t-Butylradikals einen äußerst intensiven Peak bei m/z 102, dagegen zeigt das Spektrum von 23 wegen des zur Spaltung einer Vinylbindung benötigten hohen Energiebetrags und der geringen Stabilität des Phenylradikals keinen Peak bei diesem m/z-Wert. Die Sekundärfragmentierung der $[M-R]^+$ -Ionen zu m/zSpektren zu intensiven 58 führt in den Übergangssignalen bei m/z 33.0 (ber. 32.98).

α-Dimethylamino-ω-benzyloxybutan,-pentan,-hexan

Um herauszufinden, welchen Einfluß die Ringgröße des Übergangszustandes auf die geschilderten Umlagerungsreaktionen hat, wurden noch je eine Verbindung mit n = 4, 5 und 6 hergestellt und massenspektrometrisch untersucht. Wie Tabelle 3 zeigt, ist die Reaktion nach $[M-C_6H_5CHO]^+$ für 8 und 24, bei denen die H-Wanderung über einen Sechs-bzw. Siebenring erfolgt, von gleicher, dagegen bei Aminoäthern, wo ein acht- (26), neun- (27) oder zehngliedriger (28) Übergangszustand durchlaufen werden muß, von um den Faktor 10 geringerer Bedeutung.

Für die zur Abspaltung des Restes R führende Reaktion gilt, daß sie einen mindestens fünfgliedrigen (24) Übergangszustand erfordert (8 gibt kein entsprechendes Fragment), bei einem sechsgliedrigen (26)maximale Bedeutung erlangt und bei höhergliedrigen Übergangszuständen—sieben— (27) bzw. achtgliedrig (28)—sehr langsam abnimmt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren wurden mit dem MS9 der AEI bei einer Ionenquellentemperatur von 50-110 °C, einem Emissionsstrom von $100 \,\mu A$ und Ionisierungsenergien von 12, 15 und 70 eV aufgenommen. Die Einführung der Proben erfolgte je nach Flüchtigkeit über ein auf Raumtemperatur befindliches Reservoir oder über den Direkteinlaß.

1-8 sowie 17-24 wurden durch Williamson-Synthese aus dem jeweiligen Alkoholat und 2-Dimethylaminoethylchlorid bzw. 3-Dimethylamino-Dimethylaminoethylchlorid bzw. 3-Dimethylamino-propylchlorid dargestellt⁴ und durch Destillation gereinigt: **1** (Kp 84–85 °C, Lit.⁴ Kp₇₆₀ 64–68 °C); **2** (Kp 98–100 °C, Lit.⁴ Kp₇₆₀ 116–118 °C); **3** (Kp₁₂ 45– 50 °C, Lit.⁴ Kp₇₆₀ 162–166 °C); **4** (Kp 95–99 °C); **5** (Kp₁₂ 89–92 °C, Lit.⁴ Kp₂₄ 101–105 °C); **6** (Kp₁₂ 44 °C); **7** (Kp₁₀ 110 °C, Lit.⁴ Kp₆ 93–97 °C); **8** (Kp₁₂ 134 °C, Lit.⁴ Kp₃ 118–121 °C); **17** (Kp 114–115 °C, Lit.⁵ 129–130 °C); **18** (Kp 146 °C, Lit.⁶ Kp₇₄₉ 144 °C); **19** (Kp₁₂ 65–67 °C): **20** (Kp 148–150 °C): **21** (Kp-**19** (Kp₁₂ 65–67 °C); **20** (Kp 148–150 °C); **21** (Kp₁₂ 104 °C, Lit.⁷ Kp_{0.7} 70–71 °C); **22** (Kp₁₂ 56–58 °C); **23** (Kp₁₀ 123–124 °C, Lit.⁸ Kp 249–250 °C); **24** (Kp₃ 96 °C, Lit.⁹ Kp₁₀ 125–127 °C).

Zur Synthese von 9 wurden 140 mg Benzoylchlorid in 1 ml trockenem Dioxan gelöst, 20 mg LiAlD₄ zugegeben und 1 h zum Sieden erhitzt. Dann wurden eine Spatelspitze LiD und 100 mg 2-Dimethylaminoethylchlorid, gelöst in 1 ml Dioxan, zugefügt und 16 h unter Rühren bei 80 °C gehalten. Anschließend wurde Wasser zugegeben, mit verd. HCl angesäuert und zur Abtrennung neutraler Bestandteile mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase

Tabelle 3. Relative Intensitäten charakteristischer Ionen von α-Dimethylamino-ωbenzyloxyalkanen bei 70 eV und 12 eV

	[M] ⁺⁺				α	[M-R] ⁺ [M-C ₈ H ₈ CHO] ⁺			C ₆ H ₆ CHO] ^{+.}
Nr	eV	m/z	%1	m/z	%1	m/z	%1	m/z	%1
8	70	179	1.4	58	100	88		73	16.1
	12		9 .1		88.5		_		100
24	70	193	0.8	58	100	102	10.1	87	8.1
	12		5.7		100		57.0		77.0
26	70	207	0.3	58	100	116	35.0	101	1.8
	12		0.8		14.3		100		6.9
27	70	221	0.1	58	100	130	23.9	115	0.8
	12		0.6		21.3		100		3.6
28	70	235	0.6	58	100	144	11.5	129	1.2
	12		5.5		61.8		100		10.7

wurde verworfen, die wäßrige Phase mit NaOH alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde **9** (95% d_2 , 5% d_1) chromatographisch gereinigt. Die Darstellung von **25** (97% d_2 , 3% d_1) erfolgte analog unter Verwendung von 3-Dimethylaminopropylchlorid.

Die Benzyläther **10–12** und **26–28** wurden wie folgt synthetisiert: Nach der in Lit.¹⁰ angegebenen Vorschrift wurden aus Benzylchlorid und dem jeweiligen α,ω -Diol in alkalischer Lösung zunächst die Monobenzyläther PhCH₂OCH₂CH₂OH (Kp_{0.3} 82 °C, Lit.¹⁰ Kp₁₃ 131 °C), PhCH₂OCH₂(CH₂)₂CH₂OH (Kp_{0.4} 110 °C, Lit.¹⁰ Kp₁₀ 142 °C), PhCH₂OCH₂- (CH₂)₃CH₂OH (Kp_{0.4} 123 °C), PhCH₂OCH₂(CH₂)₄-CH₂OH (Kp_{0.4} 130 °C) dargestellt und diese dann bei 0 °C in Pyridinlösung mit *p*-Toluolsulfonylchlorid in die Tosylate übergeführt. Zweitägiges Erhitzen des entsprechenden Tosylats mit wäßriger Methylamin-, Ammoniak- bzw. methanolischer Dimethylaminlösung im geschlossenen Rohr auf 90 °C lieferte in guten Ausbeuten **10** (Kp₁ 87–90 °C), **11** (Kp₁ 97–100 °C, Lit.¹¹ Kp₁ 99–100 °C), **26** (Kp₁ 104 °C, Lit.¹² Kp_{0.3} 90 °C), **27** (Kp₁ 120 °C) und **28** (Kp_{0.4} 114 °C).

12 (Kp_{0.4} 165–170 °C) wurde durch Umsetzung (24 h reflux.) des Tosylats von 2-Benzoxyethanol mit Anilin in Ethanollösung erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1. W. Fahr, S. Goenechea und G. Eckhardt, in Vorbereitung. 2. T. Ellison, A. Snyder, J. Bolger und R. Okun, *J. Pharmacol.*
- Exp. Ther. 176, 284 (1971).
 3. T. E. Agadzhanyan und R. T. Grigoryan, Arm. Khim. Zh. 24, 113 (1971).
- G. F. Grail, L. E. Tenenbaum, A. V. Tolstoouhov, C. J. Duca,
 J. F. Reinhard, F. E. Anderson und J. V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1313 (1952).
- 5. H. T. Clarke, J. Chem. Soc. 103, 1689 (1913).
- K. K. Charke, J. Chem. Soci. 103, 1003 (1915).
 L. Knorr und P. Roth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 216 (1906).
- T. Takahashi, M. Hori und K. Okamura, Yakugaku Zasshi 78, 1 (1958); Chem. Abstr. 52, 10910 (1958).
- 8. L. Knorr und P. Roth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 1420 (1906).
- T. F. Dankova, N. A. Preobrazhenskii und M. A. Miropol'skaya, *Zhur. Obshch. Khim.* 21, 570 (1951); *Chem. Abstr.* 45, 8484e (1951).
- C. L. Butler, A. C. Renfrew und M. Clapp, J. Am. Chem. Soc. 60, 1472 (1938).
- 11. Chem. Abstr. 55, P22136d (1961).
- 12. J. P. Guermont, Bull. Soc. Chim. Fr. 386 (1953).

Received 6 July 1978; accepted 23 August 1978

C Heyden & Son Ltd, 1979