

MASSENSPEKTROMETRISCHER ZERFALL UND UMLAGERUNG VON α -TRIFLUORACETAMINO-CARBONIUM-IONEN

A. PROX und J. SCHMID

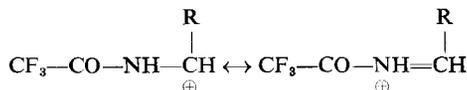
Organisch-chemisches Institut der Technischen Hochschule München

(Received 27 September 1968; accepted 14 October 1968)

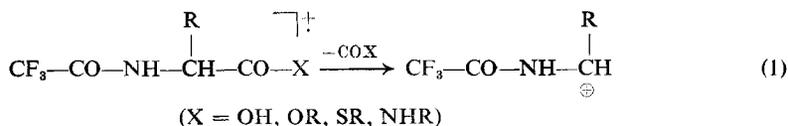
Zusammenfassung— α -Trifluoracetaminocarbonium-Ionen treten als charakteristische Bruchstücke in den Massenspektren von N-Trifluoracetyl- α -amino-säuren und deren Derivaten auf. Sie zerfallen unter Eliminierung stabiler Neutralmolekeln, wobei in erster Linie die Struktur ihres Substituenten entscheidenden Einfluß ausübt. Im Zuge dieser Fragmentierungen kommt es bei einer Reihe von Ionen zu bemerkenswerten Strukturumlagerungen.

Abstract— α -Trifluoracetamino carbon ions are important fragments in the mass spectra of N-Trifluoracetyl α -amino acids and their derivatives. They fragment by eliminating neutral molecules. This breakdown is mainly influenced by the structure of their substituents. Several of these ions show some remarkable skeletal rearrangements.

IN DEN Massenspektren von N-Trifluoracetyl*- α -amino-säuren und -peptiden treten als charakteristische Bruchstücke die resonanzstabilisierten α -Trifluoracetaminocarbonium-Ionen auf:¹



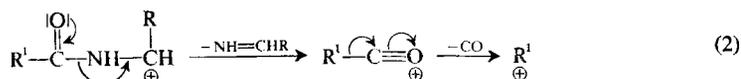
Sie entstehen im einfachsten Fall aus den N-TFA- α -Aminosäuren und deren Derivaten durch α -Spaltung:



Ihr weiterer Zerfall besitzt besonders im Hinblick auf die Identifizierung der N-terminalen Aminosäuren bei der massenspektrometrischen Sequenzanalyse von N-TFA-Peptid-methylestern Interesse.² Er wird wesentlich von den Eigenschaften der Trifluoroacetylgruppe beeinflusst. Im Gegensatz zu den N-Acylgruppen, die sich von aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Carbonsäuren ableiten, beobachtet man in den Massenspektren von N-TFA-Verbindungen praktisch kein Signal für das entsprechende Acyl-Ion $\text{CF}_3-\text{C}\equiv\text{O}^{\oplus}$.³ Sehr wahrscheinlich zerfällt dieses sofort unter Abspaltung von CO in das CF_3^{\oplus} -Ion. Der normale Zerfall von α -Acylaminocarbonium-Ionen führt daher bei den N-TFA-Analogen zur Bildung dieses energetisch ungünstigen Ions und ist, gemessen an dessen Intensität, meist zu Gunsten anderer

* Im folgenden als N-TFA-abgekürzt.

Fragmentierungen weitgehend unterdrückt:

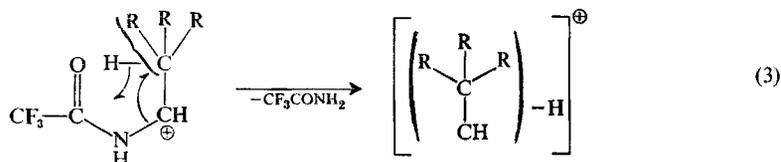


Da andererseits eine Stabilisierung durch Eliminierung der N-Acylgruppe unter Wasserstoffumlagerung, wie sie von aliphatischen N-Acylresten bekannt ist,^{4,5} bei α -Trifluoracetaminocarbenium-Ionen nicht möglich ist, wird ihr weiterer Zerfall fast ausschließlich von der Struktur ihres Substituenten R bestimmt. Dabei beobachtet man ganz allgemein die Eliminierung stabiler Neutramolekeln. In Zuge dieser Fragmentierungen kommt es jedoch bei einer Reihe von Ionen zu charakteristischen Umlagerungen. Viele dieser Zerfallsprozesse lassen sich unmittelbar anhand metastabiler Ionen nachweisen.* Über einen Teil der hier beschriebenen Zerfälle wurde schon früher summarisch berichtet.¹

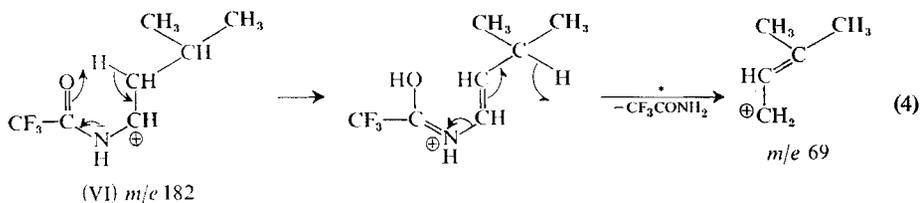
Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der untersuchten α -Trifluoracetaminocarbenium-Ionen. Die in der Tabelle enthaltenen Intensitätsangaben beziehen sich auf die Massenspektren der mitaufgeführten N-TFA-Verbindungen bei 70 eV. Zur näheren Charakterisierung der Zerfalls-Ionen wird im folgenden neben deren Massenzahl stets in Klammern ihr Intensitätsverhältnis angegeben, bezogen auf das betreffende α -Trifluoracetaminocarbenium-Ion.

Zerfall unter Eliminierung von Trifluoracetamid oder Olefin

Bei allen Ionen mit Alkylsubstituenten beobachtet man Zerfall unter Wasserstoffumlagerung und Eliminierung von Trifluoracetamid:



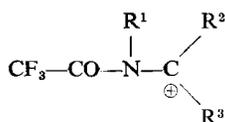
Er bildet immer dann den Hauptzerfall, wenn der Alkylsubstituent größer als eine Methylgruppe ist. Formal entspricht er der Abspaltung von Ammoniak aus den entsprechenden α -Aminocarbenium-Ionen $\text{H}_2\text{N}-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}-\text{R}$.^{6,7,8} Deuterierung der β - und γ -Stellung im Ion VI zeigt, daß dabei keine spezifische Wasserstoffumlagerung stattfindet. Wie in Tabelle 2 ersichtlich, werden dabei aus der β -Stellung 74% und aus der γ -Stellung 17% des enthaltenen Deuteriums umgelagert.† Die stark überwiegende Umlagerung der sekundären β -H-Atome gegenüber dem tertiären γ -H-Atom deutet auf einen bevorzugten Ablauf unter Beteiligung der Carbonylgruppe:



* Solche Zerfälle werden im folgenden mit einem Stern * gekennzeichnet.

† Dies Werte gelten ohne Berücksichtigung eines Isotopeneffektes.

TABELLE 1. MASSENSPEKTROMETRISCH UNTERSUCHTE α -TRIFLUORACETAMINOCARBONIUM-IONEN



Nr.	R ¹	R ²	R ³	<i>m/e</i>	rel. Int. (%)	im Massenspektrum (70 eV) von
(I)	H	CH ₃	H	140	100	N-TFA-Ala-OH
(II)	H	CH ₃	CH ₃	154	100	N-TFA-Aib-OH
(III)	H	$\begin{array}{l} \text{CH} \\ \quad \backslash \\ \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	168	25	N-TFA-Val-OH
(IV)	H	$\begin{array}{l} \text{CH} \\ \quad \backslash \\ \quad \quad \text{CH}_2\text{-CH}_3 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	182	23	N-TFA Ile-OH
(V)	H	$\begin{array}{l} \text{C} \\ \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	182	25	N-TFA-tert.-Leu-OH
(VI)	H	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-CH} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	182	89	N-TFA-Leu-OH*
(VII)	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	216	100	N-TFA-Phe-SC ₆ H ₅
(VIII)	H	CH ₂ -CH ₂ -NH-CO-CF ₃	H	265	30	Bis-N-TFA-Dbu-OCH ₃
(IX)	H	CH ₂ -(CH ₂) ₂ -NH-CO-CF ₃	H	279	5	Bis-N-TFA-Orn-Val-OCH ₃
(X)	H	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -NH-CO-CF ₃	H	293	10	Bis-N-TFA-Lys-OCH ₃
(XI)	H	CH ₂ -(CH ₂) ₃ -NH ₂	H	197	3	α -N-TFA-Lys-OH
(XII)	H	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH-NH-CO-CF}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$	H	352	18	Bis-N-TFA-Dpm(OCH ₃) ₂
(XIII)	H	CH=CH ₂	H	152	34	Bis-N-TFA-Dbu-OCH ₃ †
(XIV)	R ¹ = R ² =	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	166	100	N-TFA-Pro-SC ₆ H ₅ ‡
(XV)	R ¹ = R ² =	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	H	180	100	Bis-N-TFA-Lys-OCH ₃
(XVI)	H	CH ₂ -COOCH ₃	H	198	100	N-TFA-Asp(OCH ₃) ₂
(XVII)	H	CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	H	212	54	N-TFA-Glu(OCH ₃) ₂
(XVIII)	H	C ₆ H ₅	H	202	100	N-TFA-Phenylglycin-OCH ₃ §
(XIX)	H	CH(OH)-CH ₃	H	170	20	N-TFA-Thr-SC ₆ H ₅

* Zur Untersuchung der markierten Ionen wurden die Massenspektren von β - bzw. γ -deuteriertem N-TFA-Leu-OCH₃ aufgenommen.

† Dieses Ion tritt auch in den Massenspektren von Bis-N-TFA-Dpm(OCH₃)₂, N-TFA-Glu(OCH₃)₂ und N-TFA-Thr-SC₆H₅ auf.

‡ Das Ion entsteht auch beim Zerfall von N-TFA-Orn-Val-OCH₃.

§ Dieses Ion wird auch beim Zerfall von N-TFA- α -subst.-Benzylamiden gefunden (vgl. auch Tabelle 5).

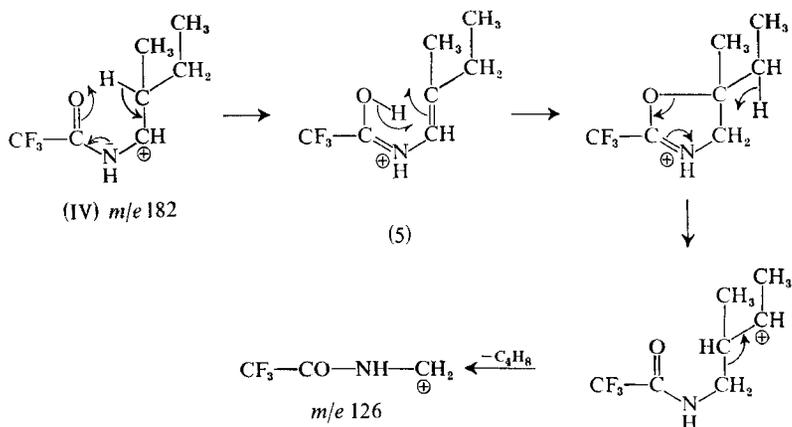
Eine solche Übertragung des β -H-Atoms erklärt auch die anhand einer metastabilen Bande beobachtete Wassersabspaltung zum Ion m/e 198 (0.15) bei dem Ion VII (m/e 216) neben der Trifluoracetamid-Eliminierung zum Ion m/e 103 (0.64).

Die aus dem Zerfall von III, IV und VI gebildeten Ionen können sich durch allylische Wasserstoffumlagerung stabilisieren, ein Vorgang, der möglicherweise simultan zur CF_3CONH_2 -Abspaltung abläuft (vgl. Gl. 4). Aus V sollte dagegen unmittelbar das substituierte Cyclopropyl-Ion entstehen.

Im Gegensatz dazu bildet die Abspaltung von Trifluoracetamid bei den Ionen I und II nicht den Hauptzerfall. Neben anderen Fragmentierungen findet bei ihnen, wie noch gezeigt wird, vor allem Umlagerung statt. Der Grund liegt bei I zweifellos in der Bildung des ungünstigen Vinyl-Ions $\text{CH}=\text{CH}_2^+$ (m/e 27; 0.35). Die Entstehung

des stabilen Allyl-Ions $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2^+$ (m/e 41; 0.34) aus dem Zerfall von II ist nur über eine 1.2-H-Wanderung möglich und offensichtlich dadurch erschwert. In beiden Fällen beobachtet man keine metastabile Bande für diesen Zerfall. Verglichen mit den Ionen V (m/e 69; 1.0) und VI (m/e 69; 0.8) überwiegt diese Eliminierung bei den Ionen III (m/e 55; 2.6) und IV (m/e 69; 1.5) mit β -ständigem, tertiären Wasserstoffatom.

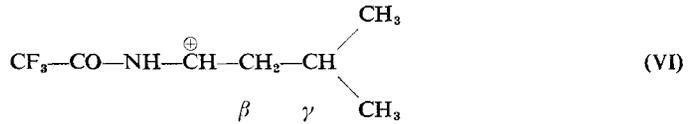
Die Spaltung der α -C—C-Bindung unter Wasserstoffumlagerung in den Ionen III bis VI führt zu dem Bruchstück m/e 126. Da jedoch nur das β -deuterte Ion VI eine eindeutige Verschiebung zu m/e 127 zeigt,* wird auch dieser Zerfall durch bevorzugte Wanderung eines β -H-Atoms eingeleitet. Man muß daher annehmen, daß bei den Ionen III, IV und VI der Eliminierung von Olefin eine Umlagerung (1.2-H-Wanderung) im abzuspaltenden Alkylrest vorausgeht, die möglicherweise diese Spaltung gegenüber der CF_3CONH_2 -Eliminierung benachteiligt. Dabei ist der folgende Mechanismus für das Ion IV denkbar:



Gemessen an der Intensität von m/e 126 überwiegt auch dieser Zerfall bei den Ionen III (m/e 126; 0.17) und IV (m/e 126; 0.31) gegenüber V (m/e 126; 0.06) und VI (m/e 126; 0.07).

* Infolge Überlagerung mit anderen Ionen war eine genaue Berechnung des umlagerten Deuteriums nicht möglich.

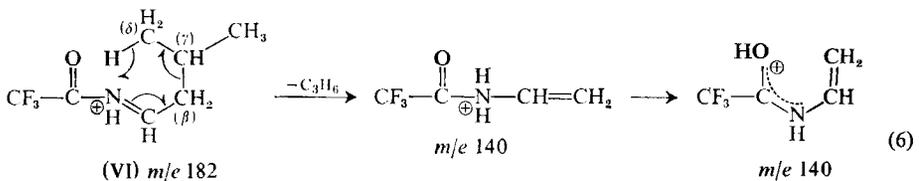
TABELLE 2. DEUTERIUMUMLAGERUNG BEI DER ELIMINIERUNG VON CF₃CONH₂ AUS DEM ION VI UNTER BILDUNG VON *m/e* 69*



VI	Deuteriumgehalt			<i>m/e</i> 69	<i>m/e</i> 70	<i>m/e</i> 71
γ -d ₁	4·4% d ₀	95·6% d ₁		20·2%	79·8%	—
β -d ₂	0·6% d ₀	4·8% d ₁	94·5% d ₂	5·2%	70·0%	24·8%

* Nach Korrektur für die natürliche Isotopenverteilung.

Für den charakteristischen Verlust von C₃H₆ aus VI unter Bildung von *m/e* 140 (0·47) ergab die Untersuchung der markierten Ionen, daß dabei 98% des in β -Stellung enthaltenen Deuteriums erhalten bleibt, während umgekehrt das gesamte in γ -Stellung vorhandene Deuterium verloren geht (Tabelle 3). Dies läßt sich nur mit einer spezifischen Wasserstoffumlagerung aus der δ -Stellung, d.h. mit einer McLafferty-Eliminierung erklären⁹:



Für das gebildete Ion *m/e* 140 muß man Stabilisierung unter H-Wanderung annehmen. Dies wird, wie an anderer Stelle noch zu beschreiben ist, durch die Beobachtung einer weiteren Umlagerung gestützt. Bei McLafferty-Eliminierungen in Radikal-Ionen konnte dagegen eine Tautomerisierung der entstandenen Fragment-Ionen weitgehend ausgeschlossen werden.¹⁰

TABELLE 3. DEUTERIUMUMLAGERUNG BEI DER ELIMINIERUNG VON C₃H₆ AUS DEM ION VI UNTER BILDUNG VON *m/e* 140*

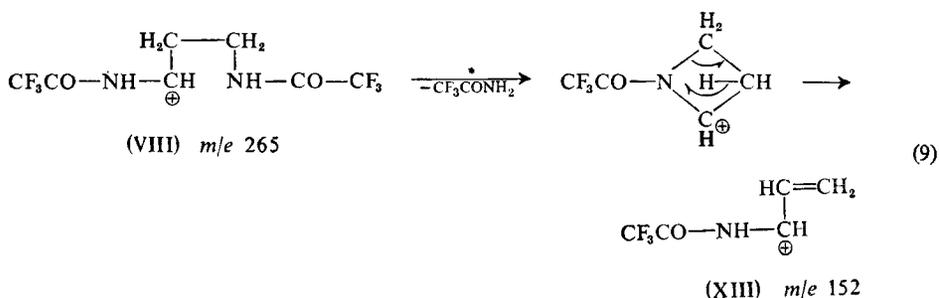
VI	Deuteriumgehalt			<i>m/e</i> 138	<i>m/e</i> 139	<i>m/e</i> 140	<i>m/e</i> 141	<i>m/e</i> 142
d ₀				2·7%	10·6%	86·7%	—	—
γ -d ₁	4·4% d ₀	95·6% d ₁		2·7%	11·6%	85·1%	0·6%	—
β -d ₂	0·6% d ₀	4·8% d ₁	94·5% d ₂	—	1·2%	2·2%	16·3%	80·3%

* Nach Korrektur für die natürliche Isotopenverteilung

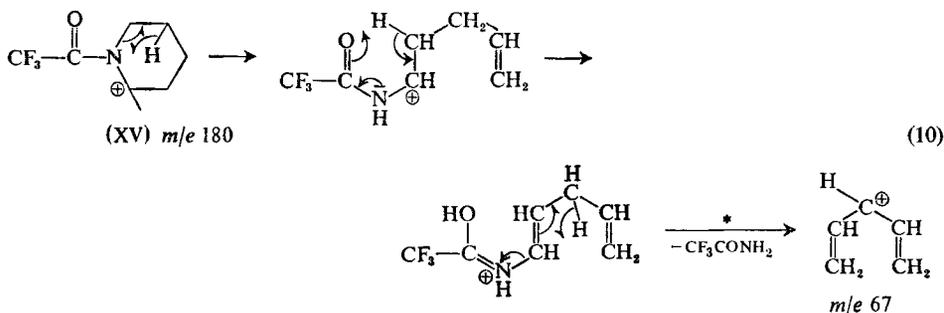
Die entsprechende Eliminierung von C₂H₄ zu *m/e* 154 (<0·01) bei dem Ion IV ist dagegen zu Gunsten der Trifluoroacetamid-Abspaltung nahezu völlig unterdrückt. Da ein Bruchstück *m/e* 140 (0·06) bei IV nur mit geringer Intensität auftritt, kann man auf diese Weise die isomeren Aminosäuren Leucin und Isoleucin eindeutig unterscheiden.

Der vollständige Erhalt der Markierung in β -Stellung bei der Eliminierung von C₃H₆ schließt gleichzeitig einen Zerfall von VI unter 1·3-Wanderung einer

Die so entstandenen cyclischen Ionen unterscheiden sich in ihren weiteren Fragmentierungen. Aus seiner an späterer Stelle noch diskutierten Umlagerung zu schließen, sollte sich das aus VIII resultierende Ion m/e 152 (1-15) unmittelbar in das stabile Allyl-Ion XIII umlagern:

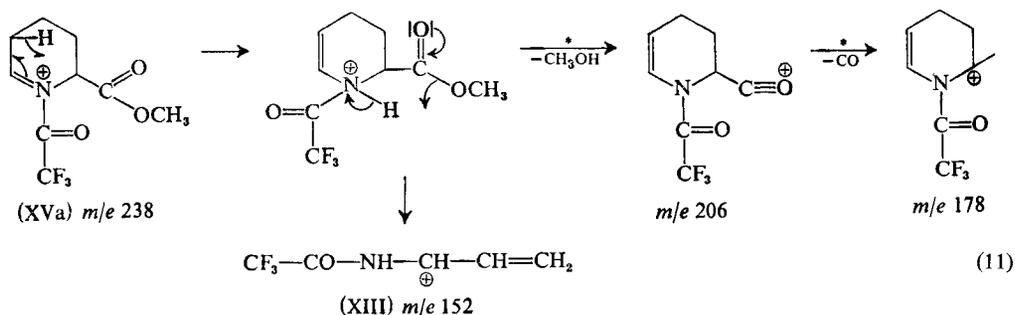


Analoge Ringöffnung führt beim N-TFA-Piperidin-Ion XV zum weiteren Verlust von Trifluoracetamid, wobei unter allylischer Wasserstoffumlagerung das Ion m/e 67 (0-33) entsteht:



Anhand des Fragment-Ions m/e 53 (0-05) läßt sich der entsprechende Prozeß auch bei dem N-TFA-Pyrrolidin-Ion XIV nachweisen.

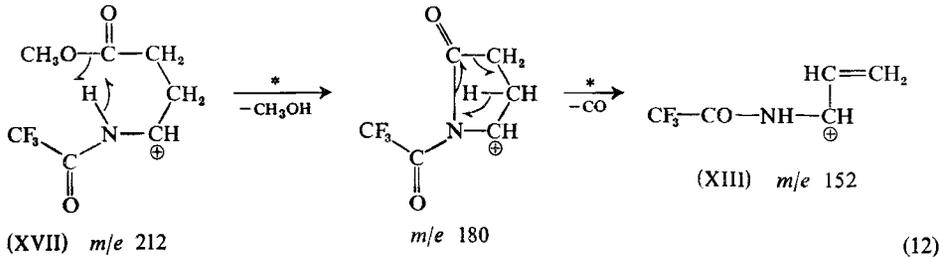
Die Fragmentierung des Ions XVa mit α -Carboxymethylgruppe nimmt jedoch einen anderen Verlauf. Metastabile Ionen beweisen den schrittweisen Verlust von Methanol und CO zu den Ionen m/e 206 (0-36) und m/e 178 (1-2). Für diese Spaltung wird angenommen, daß nach primärer allylischer Wasserstoffumlagerung die Eliminierung von Methanol in analoger Weise erfolgt wie die von Trifluoracetamid in Gleichung 7. Das entstandene Acyl-Ion verliert im nachfolgenden Schritt CO:



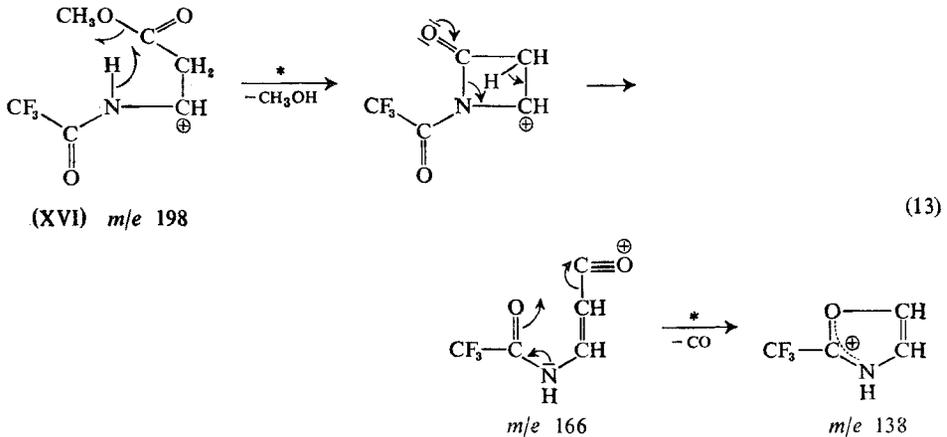
RDA-Spaltung des umgelagerten Ions erklärt das Auftreten von XIII (m/e 152; 0·37). Mit geringer Intensität wird letzteres auch aus dem Zerfall von XV gefunden.

Zerfall unter Eliminierung oder Umlagerung der ω -Carboxymethylgruppe

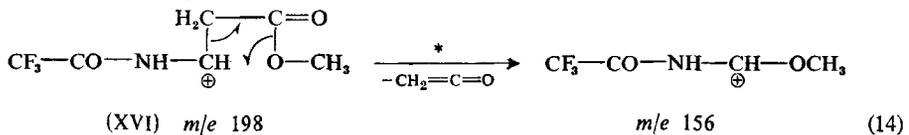
An die Stelle der Trifluoracetamid-Abspaltung tritt bei den Ionen XVI und XVII die teilweise bzw. völlige Eliminierung der ω -Carboxymethylgruppe. So zerfällt das Ion XVII, wie mit Hilfe metastabiler Banden nachweisbar, schrittweise unter Verlust von Methanol und CO zu den Ionen m/e 180 (0·88) und m/e 152 (1·85). In Analogie zum Zerfall des entsprechenden α -Aminocarbonium-Ions⁶ wird dabei Ringschluß zum N-TFA-Pyrrolidon-Ion vorgeschlagen, das unter Wasserstoffübertragung CO eliminiert und in das Allyl-Ion XIII übergeht:



Die entsprechende Methanol-Eliminierung führt bei dem Ion XVI zum Acyl-Ion m/e 166 (0·30), das nur noch in sehr geringem Maße CO zum Fragment-Ion m/e 138 (0·04) abspaltet:



Wie noch erörtert wird, konkurriert mit der CO-Abspaltung ein Umlagerungsprozeß des Ions m/e 166. Gemessen an der Intensität der Folge-Ionen, ist der aufgezeigte Zerfallsweg von XVI jedoch weniger günstig als eine Spaltung unter Kettenverlust zum Ion m/e 156 (0·79). Diese Fragmentierung schließt die Umlagerung einer Methoxygruppe ein. Sie entspricht der bei dem Zerfall von β -Brom- β -phenyl-propionsäuremethylester nach Abspaltung des Broms beobachteten Methoxygruppen-Wanderung:¹²



Die Bildung der Ionen XVI und XVII in den Massenspektren der Dimethylester von N-TFA-Asparaginsäure bzw. N-TFA-Glutaminsäure erfolgt, wie mit Hilfe metastabiler Ionen nachweisbar, in zwei Schritten, durch Primärsplattung unter Verlust von $\cdot\text{OCH}_3$ und nachfolgender CO-Eliminierung. Da für diese Fragmentierungsfolge bei den genannten Verbindungen jeweils beide Carboxymethylgruppen in Frage kommen, muß man mit der Bildung isomerer Trifluoracetaminocarbenium-Ionen rechnen. Ein Vergleich der Massenspektren der isomeren Dipeptidmethylester N-TFA-Asp- α -Val-OCH₃ und N-TFA-Asp-OCH₃ zeigt jedoch qualitativ keinen



Unterschied im Fragmentierungsverhalten der dabei gebildeten Trifluoracetaminocarbenium-Ionen m/e 198. Wie man in Tabelle 4 erkennt, entstehen die Zerfalls-

TABELLE 4. ZERFALL DER AUS DEN ISOMEREN N-TFA-ASP-VAL-METHYLESTERN GEBILDETEN TRIFLUOROACETAMINOCARBONIUM-IONEN m/e 198 BEI 70 eV

N-TFA-Verbindung	m/e 198 (% rel. Int.)	Intensitätsverhältnis (bezogen auf m/e 198)		$\frac{m/e\ 156}{m/e\ 166}$
		m/e 156	m/e 166	
Asp(OCH ₃) ₂	100	0.79	0.30	2.60
Asp- α -Val-OCH ₃	7*	1.13	0.43	2.62
└ OCH ₃				
Asp-OCH ₃	12	0.83	0.30	2.68
└ β -Val-OCH ₃				

* Die geringere Intensität erklärt sich aus einer überwiegenden Spaltung des α -Peptids unter Wasserstoffumlagerung (vgl. Zitat 1).

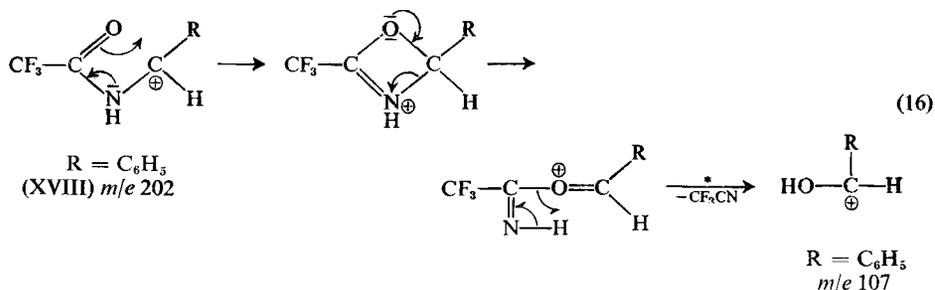
Ionen m/e 156 und m/e 166 beim α -Peptid mit größerer Intensität aus m/e 198, ihr Verhältnis untereinander bleibt jedoch in beiden Fällen annähernd gleich. Aus diesem Verhalten muß man schließen, daß den Ionen m/e 198 aus den isomeren Peptiden die gleiche Struktur XVI zukommt. Metastabile Banden in den betreffenden Massenspektren beweisen, daß sie gleichfalls durch CO-Eliminierung aus den Acyl-Ionen XVIa bzw. XVIb entstehen. Durch Umlagerung der Methoxygruppe über das cyclische Ion XVIc kann dabei aus XVIb das isomere Acyl-Ion XVIa gebildet werden, das unter Abspaltung von CO in das stabilere α -Trifluoracetaminocarbenium-Ion XVI übergeht (Gleichung 15). Nach den Werten in Tabelle 4 sollte auch aus dem Dimethylester der N-TFA-Asparaginsäure bevorzugt das α -Trifluoracetaminocarbenium-Ion entstehen.

Die gleiche Umlagerung kann man auch für die entsprechenden Verbindungen der N-TFA-Glutaminsäure annehmen, da sich die Ionen m/e 212 in allen Fällen wie das oben beschriebene α -Trifluoracetaminocarbenium-Ion XVII verhalten. Sie entstehen gleichfalls aus den betreffenden Acyl-Ionen durch CO-Verlust.

Zerfall unter Umlagerung und Eliminierung von Trifluoracetonitril

Die strukturellen Voraussetzungen, die bei den beschriebenen α -Trifluoracetaminocarbenium-Ionen die Eliminierung einer stabilen Neutralkomplexe unter bevorzugter Umlagerung von Wasserstoff ermöglichen, sind bei dem Ion XVIII nicht mehr

gegeben. Es besitzt weder zur Umlagerung geeignete Wasserstoffatome im Substituenten noch eine zur Eliminierung befähigte funktionelle Gruppe. Ein analoger Zerfallsprozeß ist daher bei ihm nur über eine Strukturumlagerung möglich. Anhand einer intensiven, metastabilen Bande läßt sich sein weiterer Zerfall unter Eliminierung von Trifluoracetonitril nachweisen. Eine derartige Fragmentierung wird aus einer Umlagerung zum Iminoäther-Ion über einen Vierzentren-Mechanismus verständlich. Das Iminoäther-Ion kann sich durch Abspaltung von Trifluoracetonitril unter Wasserstoffwanderung stabilisieren. Dieser Prozeß läßt sich allgemein in folgender Weise formulieren:



Der erste Schritt der Umlagerung ist die Stabilisierung des Carbonium-Ions durch den benachbarten Carbonylsauerstoff über einen Vierring. Ein analoger Vorgang wurde zur Erklärung der γ -Spaltung in den Massenspektren von Ketonen, Oximen, Semicarbazonen und Azomethinen angenommen.¹³

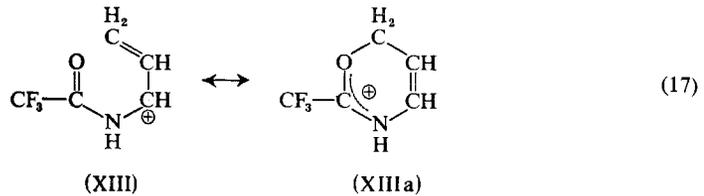
Das auf diesem Weg aus XVIII entstandene Hydroxybenzyl-Ion *m/e* 107 zerfällt in bekannter Weise unter Abspaltung von CO und anschließender Eliminierung eines Wasserstoffmoleküls zu den Ionen *m/e* 79 und *m/e* 77.¹⁴ Der unmittelbare Verlust von H₂ erklärt das Auftreten des Benzoyl-Ions *m/e* 105. Alle diese Fragmentierungen sichern entsprechende metastabile Ionen.

Die gleiche Umlagerung wird auch in den Massenspektren einer Reihe von α -substituierten N-TFA-Benzylamiden beobachtet (Tabelle 5). Wie sich anhand metastabiler Banden in allen diesen Spektren nachweisen läßt, erfolgt die Umlagerung stets bei den durch α -Spaltung entstandenen α -Trifluoracetaminocarbonium-Ionen. Mit geringer Intensität wird sie auch im Massenspektrum des N-TFA- α -Mesityläthylamids gefunden.

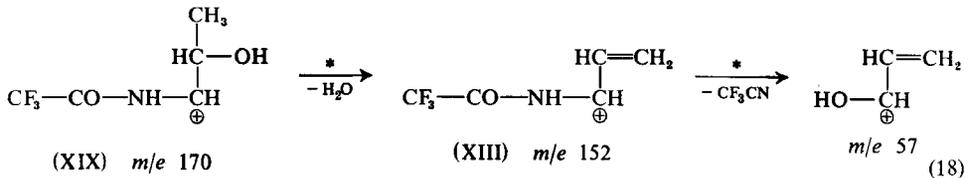
TABELLE 5. UMLAGERUNG VON α -TRIFLUORACETAMINOCARBONIUM-IONEN UNTER ELIMINIERUNG VON TRIFLUORACETONITRIL IN DEN MASSENSPEKTREN VON α -SUBSTITUIERTEN N-TFA-BENZYLAMIDEN BEI 70 eV

R	[M - R] [⊕] (% rel. Int.)	$\frac{(\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH})^{\oplus}}{[\text{M} - \text{R}]^{\oplus}}$	$\frac{\text{CF}_3^{\oplus}}{[\text{M} - \text{R}]^{\oplus}}$
H	38.5	0.21	0.56
Methyl	61.0	0.30	0.26
Phenyl	15.0	0.50	1.36
Benzyl	100	0.16	0.12
Carboxymethyl	100	0.21	0.13

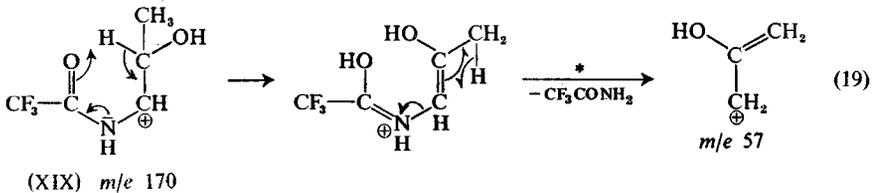
Auch das oben verschiedentlich schon erwähnte Fragment-Ion XIII (m/e 152), bei dem eine Wasserstoffumlagerung aus dem Vinylsubstituenten gleichfalls nicht zu erwarten ist, zerfällt unter Eliminierung von CF_3CN . Wie bereits beschrieben, entsteht es bei dem Zerfall der Ionen VIII, XVa und XVII. In allen Fällen beweist eine starke, metastabile Bande seinen Zerfall zu m/e 57 ($\text{R} = \text{CH}=\text{CH}_2$ in Gl. 16). Verglichen mit der Spaltung von XVIII, ist die Intensität dieses Umlagerungs-Ions jedoch gering. Bei der Fragmentierung von VIII beispielsweise entsteht es aus dem dabei gebildeten Ion XIII nur zu 6%. Dieses Verhalten läßt sich mit einer stärkeren Stabilisierung von XIII in dem cyclischen Ion XIIIa erklären:



Gemessen daran, können an der Bildung des intensiven Ions m/e 57 (1·1) aus dem Zerfall von XIX die Fragmentierung unter Wasserabspaltung zu m/e 152 (1·1) und die anschließende Umlagerung unter Eliminierung von Trifluoracetonitril nur in geringerem Maße beteiligt sein:

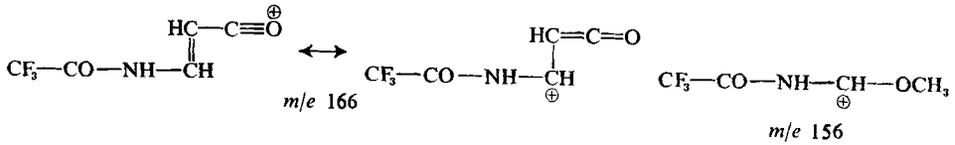


Der Verlust von Trifluoracetamid führt bei dem Ion XIX zu einem Bruchstück gleicher Zusammensetzung und ist für dessen Intensität in erster Linie verantwortlich. In Analogie zur eingangs diskutierten Eliminierung (vgl. Gl. 4) wird dafür der folgende Zerfallsweg vorgeschlagen:

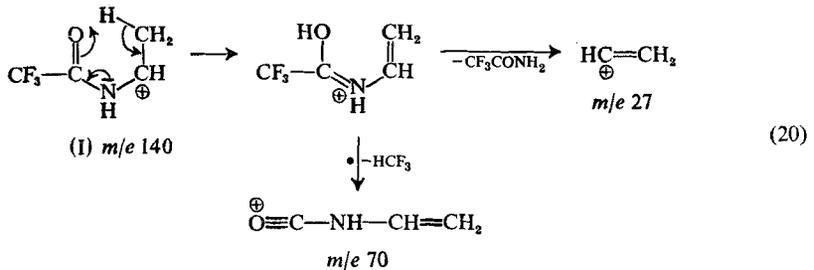


Die Eliminierung von CF_3CN aus den α -Trifluoracetaminocarbenium-Ionen ist stets mit dem Erscheinen intensiver, metastabiler Banden gekoppelt. Sie zeigen, daß auch die beim Zerfall von XVI gebildeten Fragment-Ionen m/e 166 und m/e 156 (vgl. Gln. 13 und 14) in gleicher Weise zu den entsprechenden Umlagerungs-Ionen m/e 71* (0·11; $\text{R} = \text{CH}=\text{C}=\text{O}$ in Gl. 16) bzw. m/e 61 (0·06; $\text{R} = \text{OCH}_3$ in Gl. 16) weiterzerfallen.

* Der Peak m/e 71 (0·28) ist hochaufgelöst ein Dublett der Ionen $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ und $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ (2:3).

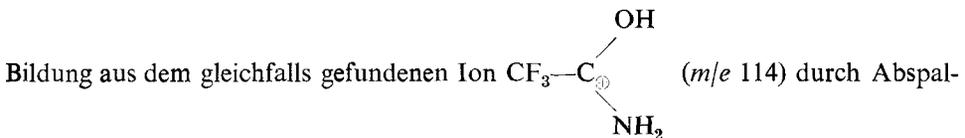


Da das Ion m/e 166 auch unter Eliminierung von CO fragmentiert, sind für das Auftreten der Umlagerung im wesentlichen energetische Gründe maßgebend. Das gilt auch für den Zerfall der Ionen I und II. Wie bereits oben erwähnt, ist bei diesen Bruchstücken die Eliminierung von Trifluoracetamid erschwert. Bei dem Ion I tritt als Ausweichreaktion die Abspaltung von HCF_3 (70 ME) zum Ion m/e 70 (0·45) auf, die sehr wahrscheinlich aus der gleichen Zwischenstufe erfolgt:



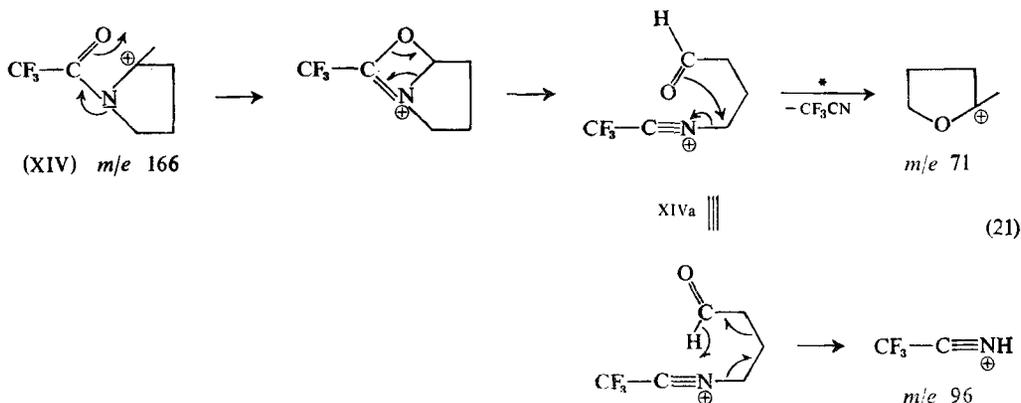
Ein entsprechendes Bruchstück wird auch beim Zerfall von II gefunden. Neben diesen Spaltungen kann man jedoch bei beiden α -Trifluoracetaminocarbonium-Ionen die Umlagerung unter Eliminierung von Trifluoracetonitril zu den Fragment-Ionen $\text{HO}-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ (m/e 45; 0·29) bzw. $\text{HO}-\overset{\oplus}{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$ (m/e 59; 0·38) mit Hilfe metastabiler Ionen eindeutig nachweisen. Das gleiche metastabile Ion wie bei der Umlagerung von I findet man auch bei der Fragmentierung von VI. Es zeigt, daß das Ion m/e 140 aus der McLafferty-Umlagerung von VI ebenfalls unter Umlagerung zerfällt (s. Gl. 6).

Eine Abspaltung von 70 ME beobachtet man auch bei dem N-TFA-Pyrrolidin-Ion XIV. Hochauflösende Messung zeigt für das resultierende Ion m/e 96 (0·08) ein Dublett C_2HNF_3 und $\text{C}_5\text{H}_6\text{NO}$ (2:1), von dem das zweite Bruchstück durch Abspaltung von HCF_3 entstanden ist. Zweifellos aber hängt das Auftreten des anderen Fragment-Ions mit der auch bei XIV beobachteten Umlagerung zusammen. Seine



von Wasser kann man ausschließen, da dieses Ion bevorzugt unter HF-Eliminierung fragmentiert. Sie ergibt sich dagegen zwanglos aus der Spaltung des umgelagerten Ions XIVa unter Wasserstoffwanderung (nach Gleichung 21). Die Eliminierung von Trifluoracetonitril aus XIVa führt zum Umlagerungsion m/e 71 (0·05).

Die Abnahme der Intensität der Umlagerungsionen mit sinkender Elektronenenergie läßt auf einen Prozeß mit großer Aktivierungsenergie schließen. Das erklärt auch das Erscheinen des CF_3^{\oplus} -Ions bei dem Zerfall der entsprechenden α -Trifluoracetaminocarbonium-Ionen (vgl. Gl. 2) mit etwa vergleichbarer Intensität (Tabelle 5). Das



Fehlen energetisch günstigerer Prozesse verursacht offensichtlich die stärkere Beteiligung dieser Spaltung am Zerfallsgeschehen.

Abschließend sei noch vermerkt, daß bei der Untersuchung von N-Acetyl-, N-Benzoyl- und N-p-Cl-Benzoyl- α -phenyläthylamid keine derartige Umlagerung nachgewiesen werden konnte.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren wurden mit einem Massenspektrometer MS-9 (AEI) bei 70 eV aufgenommen. Die Aufgabe der Proben erfolgte über ein Direkteinlaßsystem. Die Temperatur der Ionenquelle war von der Art der Probe abhängig, sie lag zwischen 100 und 180°.

Die genaue Massenbestimmung zur Ermittlung der elementaren Zusammensetzung der Ionen wurde bei einer Auflösung von 15·000 (10%-Taldefinition) durchgeführt. Der Fehler der Massenbestimmung war dabei stets kleiner als eine Millimasseneinheit.

Die Berechnung der metastabilen Ionen erfolgte mit Hilfe eines Rechenprogramms. Die Abweichung der berechneten Massenwerte der metastabilen Ionen war immer geringer als $\pm 0.2\%$ der beobachteten Massenwerte.

Die gaschromatographischen Trennungen wurden mit einem Gerät 1520 von Varian-Aerograph durchgeführt. Dazu wurde eine 2 m lange $\frac{3}{8}$ -Zoll-Stahlsäule mit 5% SE 30 (Silikongummi) auf Chromosorb W-AW-DMCS (80 bis 100 mesh) bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 48 Nml He/min verwendet. Das Auffangen und Überführen der gaschromatographierten Proben wurde schon an anderer Stelle beschrieben.²

Die untersuchten N-TFA-Verbindungen waren analytisch rein. Mit Ausnahme der freien N-TFA-Aminosäuren, der N-TFA-Aminosäure-thiophenylester¹⁵ und der isomeren Dipeptide der N-TFA-Asparaginsäure¹⁶ wurden alle untersuchten Verbindungen gaschromatographiert, aufgefangen und danach massenspektrometrisch vermessen.

α -d₁-Isobuttersäure-methylester (I): 28.5 g (157 mMol) α -Bromisobuttersäuremethylester wurden in 30 g CH₃COOD und 15 g D₂O gelöst und langsam ein doppelter Überschuß an Natriumamalgam (7 g Na in 1200 g Hg) zugetropft, wobei die Temperatur stets unter 40° gehalten wurde. Durch ausfallendes Natriumacetat wurde die Lösung inhomogen. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten, ätherischen Auszüge wurden nacheinander mit gesättigter Natriumbikarbonatlsg., verd. HCl und Wasser ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend fraktioniert destilliert. Ausbeute: 10.2 g (63%), Kp. 92°.

β -d₁-Isobutanol (II): 8 g (78 mMol) I wurden in 50 ml Äther mit 2.4 g (63 mMol) LiAlH₄ reduziert. Nach entsprechender Aufarbeitung wurden 4.5 g (78%) β -d₁-Isobutanol vom Kp. 108° erhalten.

β -d₁-Isobutyltosylat (III): 4.5 g (61 mMol) II wurden mit 12.6 g (66 mMol) Tosylchlorid in 17 g (240 mMol) Pyridin 3 Std. bei Zimmertemperatur umgesetzt. Danach wurde der Ansatz zu einer Mischung von Eis-konz. HCl gegeben und vom abgeschiedenen Öl getrennt. Die wäßrige Phase

wurde noch zweimal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser geschüttelt, über K_2CO_3 getrocknet und nach Abzug des Lösungsmittels im Vakuum destilliert. Ausbeute: 11.5 g (83%), $K_{p_{0.1 \text{ Torr}}} = 105^\circ$.

γ - d_1 -Isobutyl-acetamino-malonester (IV): 7.1 g (31 mMol) III wurden in 70 ml abs. Äthanol mit Natrium-acetamino-malonester, hergestellt aus 0.62 g (27 mMol) Na und 6.25 g (29 mMol) Acetamino-malonester, 48 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgefallenen Natosylat abfiltriert, eingedampft und der Rückstand in Wasser und Chloroform aufgenommen. Nach Abtrennen der Chloroformlösung wurde die wäßrige Phase noch zweimal mit dem gleichen Lösungsmittel ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden über $MgSO_4$ getrocknet und danach eingedampft. Es hinterblieb ein Öl, das alsbald kristallisierte. Rohausbeute: 5.1 g (73%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther betrug der Fp. 83° .¹⁷

γ - d_1 -DL-Leucin: 5 g (19.2 mMol) IV wurden mit 6n HCl 5 Stdn. bei 110° hydrolysiert. Die abgekühlte Lösung wurde mit wäßrigem Ammoniak neutralisiert, wobei die Aminosäure ausfiel. Sie erwies sich mit authentischem Leucin chromatographisch identisch. Ausbeute: 1.45 g (58%). Der Deuteriumgehalt wurde massenspektrometrisch aus dem Ion $[M - COOH]^+$ zu 4.4% d_0 und 95.6% d_1 bestimmt.

β - d_2 -DL-Leucin wurde auf dem gleichen Wege ausgehend von α - d_2 -Isobutanol erhalten. Die Darstellung von α - d_2 -Isobutanol erfolgte durch Reduktion von Isobuttersäure-methylester mit $LiAlD_4$. Das erhaltene β - d_2 -DL-Leucin war chromatographisch mit authentischem Material identisch. Der massenspektrometrisch ermittelte Deuteriumgehalt aus dem Ion $[M - COOH]^+$ betrug 0.6% d_0 , 4.8% d_1 , 94.5% d_2 .

Beide markierten Aminosäuren wurden durch Veresterung mit methanolischer Salzsäure in die Methylester-hydrochloride überführt, die mit Trifluoressigsäureanhydrid unmittelbar die deuterierten N-TFA-Leucin-methylester ergaben. Zur Aufnahme der Massenspektren wurden beide Proben gaschromatographisch gereinigt.

Danksagung—Herrn Professor Dr. F. Weygand danken wir sehr herzlich für die Unterstützung dieser Untersuchungen. Dem Bundesministerium für wissenschaftliche Forschung danken wir für eine Sachbeihilfe, und der Stiftung Volkswagenwerk gilt unser Dank für die Mittel zur Beschaffung des Massenspektrometers MS-9. Fräulein I. Schmid danken wir für ihre tüchtige Mitarbeit bei den gaschromatographischen und massenspektrometrischen Untersuchungen.

Unser Dank gilt auch dem Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München für die Überlassung von Rechenzeit.

REFERENCES

1. F. Weygand, A. Prox, H. H. Fessel und K. K. Sun, *Z. Naturforsch.* **20b**, 1169 (1965).
2. A. Prox und F. Weygand in *Peptides*, North-Holland Publ. Co. Amsterdam, 1967, S. 158; A. Prox, J. Schmid und H. Ottenheim, *Liebigs Ann. Chem.* im Druck.
3. A. Prox und K. K. Sun, *Z. Naturforsch.* **21b**, 1028 (1966).
4. H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden-Day, San Francisco, 1967, p. 338.
5. A. M. Duffield und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4554 (1965).
6. K. Biemann, F. Gapp und J. Seibl, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2274 (1959).
7. C. O. Andersson, R. Ryhage und E. Stenhagen, *Arkiv Kemi* **19**, 417 (1961).
8. G. Junk und H. J. Svec, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 840 (1963).
9. C. Djerassi, M. Fischer und J. B. Thomson, *Chem. Commun.* **12** (1966).
10. J. K. McLeod, J. B. Thomson und C. Djerassi, *Tetrahedron* **23**, 2095 (1967).
11. P. Brown und C. Djerassi, *Angew. Chem.* **79**, 484 (1967).
12. R. G. Cooks, J. Ronayne und D. H. Williams, *J. Chem. Soc. (London)* 2601 (1967).
13. H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds, Advances in Heterocyclic Chemistry* Holden-Day, San Francisco, 1967, p. 368; vgl. auch G. Spittler in A. R. Katritzky (Ed), Academic Press, New York, 1966, Bd. 7, p. 319.
14. N. M. M. Nibbering und Th. J. de Boer, *Org. Mass Spectrom.* **1**, 365 (1968); vgl. auch H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, Holden-Day, San Francisco, 1967, p. 119.
15. F. Weygand, A. Prox, M. A. Tilak, D. Hoffter und H. Fritz, *Chem. Ber.* **97**, 1024 (1964).
16. F. Weygand und H. Fritz, *Chem. Ber.* **98**, 72 (1965).
17. N. F. Albertson und S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 308 (1945).