

202. Thermische Reaktionen im Massenspektrometer Modellreaktionen zur Untersuchung thermischer Umalkylierungen

11. Mitteilung über das massenspektrometrische Verhalten von Stickstoffverbindungen¹⁾

von **H. J. Veith** und **M. Hesse**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(29. VII. 69)

Summary. During the introduction of an organic compound into the mass spectrometer thermal reactions can take place before the ionisation process, thus changing the structure of the compound. On the basis of known experimental results the following reactions, which are independent of electron bombardment are discussed: decarboxylation, dehydration, loss of alcohols, decarbonylation, decomposition of carboxylic esters, retro aldol reaction and similar processes, retro **DIELS-ALDER** reaction, isomerisation, disproportionation, hydrogenolysis-dehydrogenolysis, transalkylation, dimerisation, and pyrolysis of quaternary nitrogen containing compounds. Finally, the results of novel model reactions concerning thermal transalkylation are discussed.

Zur massenspektrometrischen Untersuchung müssen die betreffenden Proben im Gaszustand vorliegen. Flüssigkeiten oder feste Substanzen sind daher zu verdampfen, wozu eine bestimmte Energiemenge notwendig ist. Nur wenn eine organische Substanz unter den angewandten Verdampfungsbedingungen und der in der Ionenquelle herrschenden Temperatur stabil ist, ist es prinzipiell möglich, ihr Molekulargewicht zu bestimmen. Ist jedoch die Zersetzungsenergie der Substanz kleiner als ihre Verdampfungsenergie, so treten thermische Prozesse ein, die zur strukturellen Änderung der Molekel führen; das beobachtete Massenspektrum entspricht dann der umstrukturierten und nicht der eingesetzten Verbindung. Die Art der thermischen Prozesse hängt von den gegebenen strukturellen Eigenschaften der eingesetzten Verbindung ab, vgl. [2].

Im Abschnitt «Thermische Spaltungen» werden Decarboxylierung, Dehydratisierung, Alkoholabspaltung, Decarbonylierung, Esterpyrolyse, Retro-Aldol-Reaktion und verwandte Prozesse sowie die Retro-DIELS-ALDER-Reaktion behandelt. In all diesen Fällen kann man das Molekulargewicht der untersuchten Probe nicht massenspektrometrisch ermitteln. Es werden vielmehr die Molekularionen der Zersetzungsprodukte registriert. Die durch thermische Isomerisierung gebildeten Produkte besitzen das Molekulargewicht des Ausgangsmaterials; sie können massenspektrometrisch nur auf Grund ihres Fragmentierungsverhaltens von den Ausgangsverbindungen unterschieden werden.

In einem weiteren Abschnitt «Thermische Umgruppierungsreaktionen zwischen gleichen und verschiedenen Molekeln» sind Reaktionen zusammengefasst, bei denen thermisch zwei Teilchen (zwei gleiche oder zwei verschiedene Molekeln, oder Kation und Anion) miteinander reagieren. Dazu werden Disproportionierungen, Dehydrierungs- und Hydrierungsreaktionen, Umalkylierungen, Dimerisierungen und die Pyrolyse quartärer Stickstoffverbindungen gezählt. Hinweise auf andere thermische Reak-

¹⁾ 10. Mitteilung: [1].

tionen sowie undefinierte thermische Zersetzung werden am Schluss gegeben. – Die Mechanismen dieser thermischen Reaktionen können ionisch, electrocyclic oder auch radikalisch sein. Da in dieser Arbeit die massenspektrometrisch nachgewiesenen strukturellen Änderungen der Verbindungen betrachtet werden sollen, erschien ein reaktionsmechanistisches Einteilungsprinzip wenig sinnvoll.

Es ist teilweise schwierig zu entscheiden, ob im Massenspektrometer vor der Ionisierung eine thermische Reaktion abgelaufen ist. In vielen Fällen kann man auf Grund des «falschen» Molekulargewichtes, einer mit der Ausgangsverbindung nicht übereinstimmenden massenspektrometrischen Fragmentierung oder zusätzlicher Signale (z. B. m/e 28 (CO), 36, 38 (HCl), 44 (CO₂)) vermuten, dass die Substanz vor der Ionisierung pyrolytisch verändert worden ist. Häufig verwendete allgemein gültige Methoden zur Bestätigung thermischer Reaktionen sind u. a.: die Veränderung der Pikintensitätsverhältnisse eines Spektrums mit der Aufnahmezeit oder der Ionenquellentemperatur bei sonst konstanten Aufnahmebedingungen; der Vergleich der Massenspektren, die durch Anwendung unterschiedlicher Probeneinführungssysteme (z. B. Gaseinlass-, Direkteinlasssystem) erhalten wurden. Eine weitere Methode besteht im Verkleinern der Schichtdicke der zu verdampfenden Substanz, d. h. die Probe wird als dünne Schicht auf Glaspulver gebracht und von diesem herunter in die Ionenquelle verdampft; dadurch werden zwischenmolekulare thermische Reaktionen erschwert²⁾.

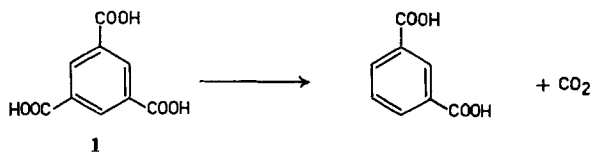
Ferner liefert die Kenntnis der thermischen Stabilität einer Verbindung, der chemischen, physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften sowie der Verbrennungsanalyse (z. B. bei Hydro- und Quartärsalzen) Hinweise auf deren thermisches Verhalten im Massenspektrometer.

Beispiele für die Anwendung derartiger Techniken sind in den einzelnen Abschnitten angegeben.

1. Thermische Spaltungen

1.1. *Decarboxylierung*. Neben der Dehydratisierung ist die Decarboxylierung einer der am häufigsten beobachteten thermischen Prozesse, die bei der Aufnahme organischer Substanzen im Massenspektrometer eintreten können.

So zeigen die aromatischen Tricarbonsäuren, Trimellitsäure und Trimesinsäure (1) nicht die entsprechenden Molekularionen, sondern es wird ein $M\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ - bzw. ein $M\text{-CO}_2$ -Pik beobachtet [3]. Auch wird das Auftreten vom Pik m/e 122 im Massen-



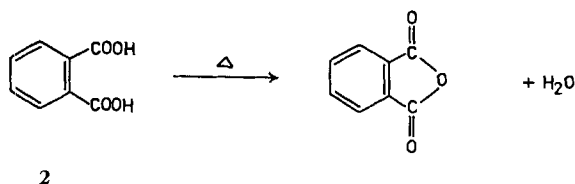
spektrum von Phtalsäure teilweise einer thermischen Decarboxylierung zu Benzoesäure zugeschrieben [4]. Andere thermisch leicht zu decarboxylierende α,β -ungesättigte Carbonsäuren wie z. B. Furancarbonsäure oder Chinolinsäure sind dagegen massenspektrometrisch (Direkteinlass) stabil [5]. Von thermisch äusserst labilen Verbindungen, wie β -Ketosäuren, sind massenspektrometrisch selbst unter extrem schonen-

²⁾ Aktivere Adsorbentien wie z. B. Aktivkohle und besonders Silicagel, Aluminiumoxid, sind nicht empfehlenswert, da diese andere thermische Reaktionen (z. B. Wasserabspaltung) fördern.

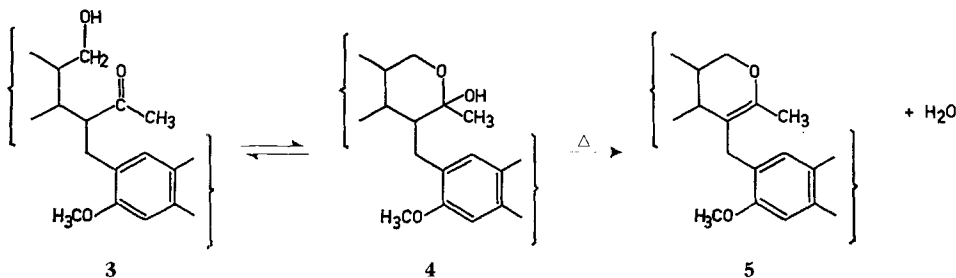
den Bedingungen keine Molekularionen zu erhalten. So wird im Massenspektrum (Direkteinlass, ca. 200°) von Acetondicarbonsäure ($M = 146$) der Molekularionenpik der Dicarbonsäure nicht registriert; anstelle dessen findet man Spitzen, die der mono- und der di-decarboxylierten Verbindung entsprechen [5]. Es scheint, dass mit Verbesserung der Aufnahmetechnik (Direkteinlass, niedrige Ionenquellentemp. usw.) thermische Decarboxylierungen im Massenspektrometer viel seltener auftreten als früher, vgl. z.B. [4].

1.2. *Dehydratisierung.* Mit zu den am häufigsten beobachteten thermischen Prozessen gehört die Wasserabspaltung aus organischen Verbindungen, die Hydroxylgruppen enthalten. Nachgewiesen wurden derartige Dehydratisierungen bei Carbonsäuren, Halbketalen und Halbacetalen, Alkoholen, N-Oxiden. Aus der Vielzahl der Beispiele seien einige herausgegriffen.

Bei Phtalsäure (2) und einigen seiner Derivate tritt der Molekularionenpik unter Verwendung eines Gaseinlasssystems nicht auf. Man beobachtet vielmehr das Moleku-



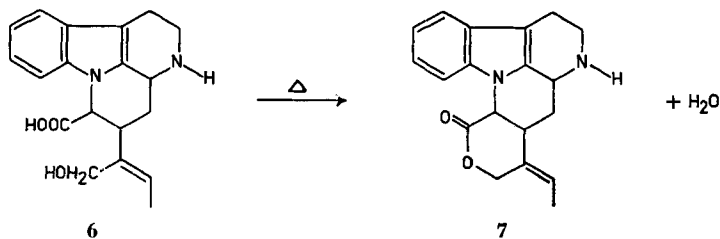
laron des entsprechenden Anhydrids [3]. Wird Phtalsäure jedoch mit Direkteinlass und bei niedriger Ionenquellentemperatur untersucht, so wird das Molekularion registriert [4]. Ähnliche Befunde liegen für Maleinsäure vor. Aus dem «dimeren» Indolalkaloid Macralstonin, welches das Strukturelement 3 besitzt, wurde präparativ-pyroltisch unter Bildung von Anhydromacralstonin (5) Wasser abgespalten [6]. Im Gleichgewicht mit der Ketoform 3 steht die Halbketalform 4, aus der thermisch durch eine 1,2-Reaktion H_2O eliminiert wird. (Destillation von Macralstonin bei 300–350°/10⁻³ Torr.) Im Massenspektrum von Macralstonin ist der Molekularionenpik bei m/e 704 gut sichtbar. Seine Intensität gegenüber dem $M-H_2O$ -Pik hängt jedoch in starkem Masse von der Aufnahmedauer und vom Massenspektrometer-Typ ab: Je länger sich



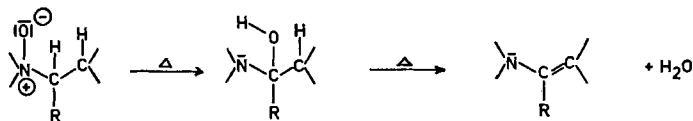
die Probe im Massenspektrometer befindet, um so mehr verliert dieses M^+ -Signal an Intensität. Je nach Gerätetyp wurden Intensitätsunterschiede zwischen 100/2 bis 100/62 für m/e 686/704 gefunden. Offensichtlich sind geometrische und mechanische Beschaffenheiten der Massenspektrometer Faktoren, die auf thermischen Reaktionen einen deutlichen Einfluss haben können [6].

Der thermische Verlust von Wasser aus höheren aliphatischen Alkoholen wurde früher sehr häufig beobachtet, vgl. [7] und Fussnote 2). Die Verbesserung der Massenspektrometer und Veränderung der Aufnahmetechnik in den letzten Jahren hat einen sehr starken Rückgang derartiger thermischer Reaktionen zur Folge gehabt, so dass Alkohole, für die früher keine M^+ -Ionen gefunden wurden, unter sehr schonenden Bedingungen intensive Molekularionenpeaks zeigen, vgl. [8].

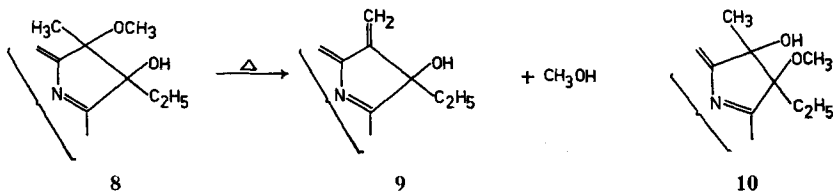
δ -Hydroxycarbonsäuren, die leicht in δ -Lactone übergehen, können auch im Massenspektrometer dieses Verhalten zeigen. So wird bei der Aufnahme des Massenspektrums der δ -Hydroxycarbonsäure **6**, einem Derivat des Indolalkaloides Talbotin, ausschliesslich das Spektrum des korrespondierenden δ -Lactons **7** beobachtet. Die Substanz **7** wird auch präparativ aus **6** erhalten, sowohl pyrolytisch als auch basenkatalytisch [9].



Schliesslich sei noch auf die Wasserabspaltung aus N-Oxiden hingewiesen, die gelegentlich beobachtet wird [10]. Das N-Oxid des Papaveralkaloides E [11] sowie die N-Oxide der *Aspidosperma*-Alkaloide Kopsinin, Pleiocarpin und Pleiocarpin [12] verlieren thermisch H_2O , was auch präparativ nachgewiesen werden konnte. In allen Fällen jedoch sind die Molekularionen erkennbar. Der thermischen Wasserabspaltung aus N-Oxiden muss eine Umlagerung des Sauerstoffs vom Stickstoff an ein dem N benachbartes Kohlenstoffatom (vermutlich α -C) vorausgehen, vgl. [12], worauf dann eine 1,2-Elimination von H_2O eintreten kann, z. B.:



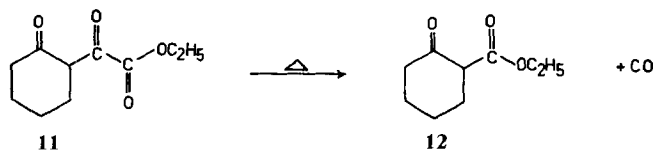
1.3. *Alkoholabspaltung*. Infolge der grösseren thermischen Stabilität und der besseren Flüchtigkeit von Äthern, Acetalen und Estern gegenüber den entsprechenden Hydroxylverbindungen wurden rein thermische Alkoholabspaltungen bei den ersteren Verbindungen viel seltener beobachtet als die vergleichbaren Wasserabspaltungen. Als Beispiel für eine Alkoholabspaltung sei der Verlust von Methanol aus dem Hydroxy-Methoxy-Derivat von Bacterio-pyromethylphäophorbid a (**8**) genannt.



Durch Aufnahme von Massenspektren dieser Verbindung bei verschiedenen Temperaturen konnte gezeigt werden, dass **8** thermisch Methanol verliert. Das Spektrum des entstandenen Produkts zeigt einen charakteristischen $M^+-C_2H_5$ -Pik, der eine Entscheidung zwischen den beiden möglichen Strukturen **8** und **10** gestattet, vgl. [2].

Für weitere Beispiele vgl. [2].

1.4. *Decarbonylierungen*. Es ist bekannt, dass Aldehyde und Ketone thermisch CO abspalten können, vgl. z. B. [13]. Im allgemeinen sind jedoch für derartige thermisch unkatalysierte Reaktionen Temperaturen von 400° und darüber notwendig, also Bedingungen, die äusserst selten zum Verdampfen organischer Substanzen im Massenspektrometer angewendet werden. Eine Ausnahme bilden α -Ketosäuren und deren Alkylester; diese spalten meistens bei Temperaturen, die unter 400° liegen, Kohlenmonoxid ab. So zersetzen sich z. B. Brenztraubensäure-äthylester bei 130° [14]³⁾ und Phenylloxalessigsäure-dimethylester bei 175° [15]. Da die Gaseinlasssysteme der Massenspektrometer im allgemeinen auf 150–200° konstant gehalten werden, ist anzunehmen, dass derartige Substanzen beim Verdampfen im Massenspektrometer ganz oder teilweise CO abspalten und dass dadurch das Molekulargewicht der zu untersuchenden Probe nicht ermittelt werden kann. So wird im Massenspektrum (Gaseinlass, 200°) von α -Cyclohexanon- α -oxalyl-äthylester (**11**, $M = 198$) das Molekularion nicht registriert; der höchste Pik erscheint bei m/e 170 [5].



Da der Ester **11** beim Erhitzen auf 150° präparativ in die Verbindung **12** ($M = 170$) umgewandelt werden kann [16], ist anzunehmen, dass diese pyrolytische Reaktion auch vor der Ionisierung im Massenspektrometer eintritt. Dadurch ist es nicht möglich, das Molekularion von **11** massenspektrometrisch nachzuweisen. Die Massenspektren (Gaseinlass, 200°) beider Verbindungen (**11** und **12**)⁴⁾ sind, abgesehen vom intensiven Pik bei m/e 28 in **11**, sehr ähnlich.

1.5. *Esterpyrolyse*. Die Pyrolysen von Carbonsäureestern und Xanthogenaten (Tschugaeff-Reaktion) sind Lehrbuchbeispiele für intramolekulare *cis*-Eliminierung, vgl. z. B. [17] [18]. Die bei dieser Zersetzung entstehenden Produkte sind das korrespondierende Olefin und die Carbonsäure bzw. Olefin, Mercaptan und Kohlenoxysulfid. Die Zersetzungstemperaturen der Carbonsäureester⁵⁾ liegen im allgemeinen so hoch, dass bei den heute üblichen, schonenden Einlassmethoden bei Massenspektrometern Esterpyrolysen nur sehr selten beobachtet werden; z. B. zeigen die häufig untersuchten O-Acetylverbindungen, von wenigen Ausnahmen abgesehen, gegenüber

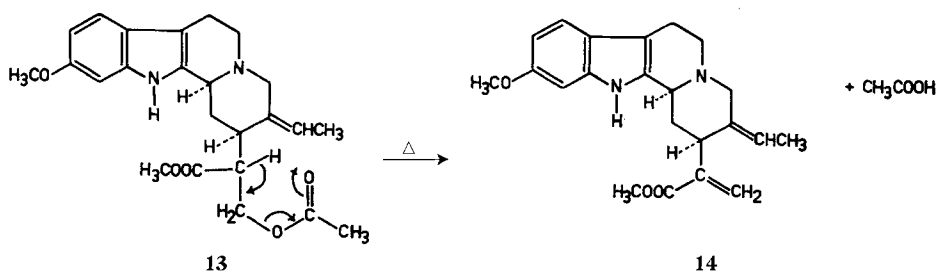
³⁾ Im Massenspektrum von Brenztraubensäure (Gaseinlass, 200°) erscheint das Molekularion, der Formel entsprechend, bei m/e 88 [5].

⁴⁾ Verbindung **12** erhielt man durch Kochen von **11** unter Rückfluss und anschliessende Chromatographie des Reaktionsproduktes an Kieselgel (Hexan/Äther 9/1). Die Substanz **12** aus der Hauptzone erwies sich dünnschichtchromatographisch als einheitlich und verschieden von **11**.

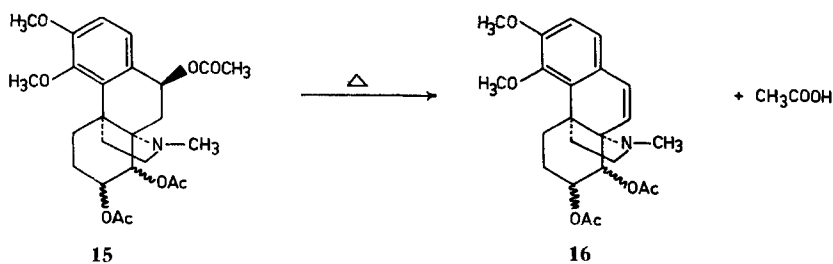
⁵⁾ Die Zersetzungstemperaturen der Xanthogensäureester liegen bei 120–200° [18].

den entsprechenden Alkoholen die erwartete Verschiebung der Molekularionenpike. Es scheint jedoch, dass Doppelbindungen, die mit der neu entstehenden Olefindoppelbindung in Konjugation treten würden, eine Beschleunigung der Esterpyrolyse bewirken, wodurch die Zersetzungstemperatur erniedrigt wird.

Als Beispiel sei das Massenspektrum von O-Acetylhervin (**13**, $M = 426$; Direkt-einlass, Temperatur der Ionenquelle ca. 250°) angeführt. Es zeigt neben dem Molekularionenpek eine Spitze bei m/e 366, die der Abspaltung von 60 u (Essigsäure) entspricht [19]. Zu Beginn der Messung ist das Intensitätsverhältnis der beiden Pike $426/366^6$) 0,72; nach 3 Min. kann das Signal bei m/e 426 nicht mehr nachgewiesen werden. Da während dieser Zeit die Aufnahmebedingungen konstant bleiben, ist aus diesem Experiment zu schliessen, dass der Essigsäureverlust hauptsächlich durch thermische Esterpyrolyse und weniger durch eine massenspektrometrische McLAF-FERTY-Umlagerung zustande kommt. Dem Pyrolyseprodukt aus **13** ist die Struktur **14** mit α,β -ungesättigter Estergruppierung zuzuordnen. Eine präparative Prüfung dieses Befundes liegt nicht vor.



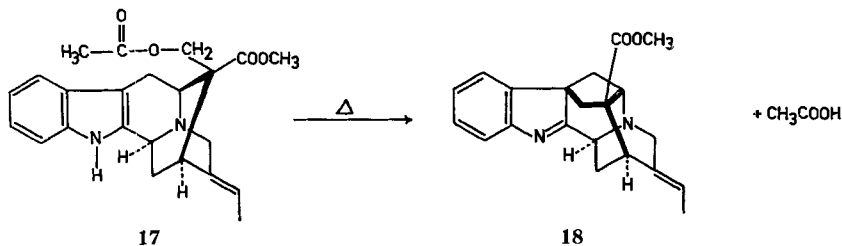
Dass thermische Esterpyrolysen leichter verlaufen können als die Verdampfung der Substanz im Massenspektrometer und dass deswegen das Molekularion der Ausgangssubstanz nicht nachgewiesen werden kann, haben TOMITA *et al.* [20] am Beispiel des Morphinabkömmlings **15** gezeigt. Die Verbindung geht thermisch in **16** über.



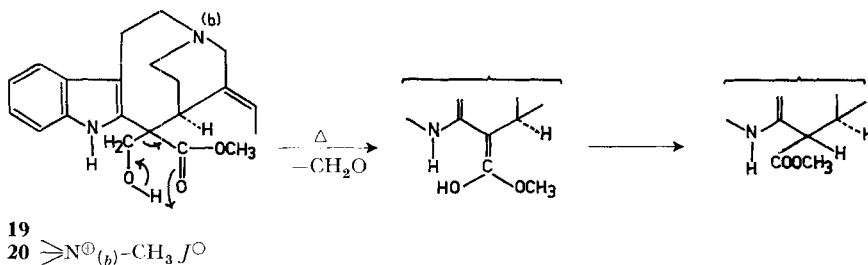
Neben dieser Art von *cis*-Eliminierung können noch andere thermische Reaktionen zur Abspaltung von Carbonsäuren aus Estern führen. Als Beispiel sei die Pyrolyse von O-Acetylpolyneuridin (**17**, $M = 394$) unter Bildung von **18** angeführt, die im Gaseinlasssystem erfolgt. (Die am C(16) epimere Verbindung geht die Reaktion nicht ein.) Im Massenspektrum von O-Acetylpolyneuridin erkennt man den Molekular-

⁶) Die rel. Intensitäten der Pike 366 und 426 betragen 95% bzw. 68%; Basispek m/e 365.

ionenpik nur bei Aufnahme des Spektrums im Direkteinlassverfahren; bei Verwendung des Gaseinlasssystems (200°) wird das um 60 u leichtere Molekularion von **18** beobachtet [21].



1.6. *Retro-Aldol-Reaktion und verwandte Prozesse.* Die Aldol-Kondensation und analoge Reaktionen verlaufen im allgemeinen so, dass die gebildete Alkoholfunktion im Zuge einer Dehydratisierung unter Bildung einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung abgespalten wird; dadurch wird die Reaktion irreversibel. Ist die α -Stellung zur Ketogruppe jedoch dialkyliert, bleibt die Alkoholfunktion erhalten und das Additionsprodukt kann sich wieder in die Komponenten spalten, was auch thermisch möglich ist (Retro-Aldol-Reaktion). Als Beispiel sei das Indolalkaloid Stemmadenin **19** angeführt. Es besitzt als Strukturelement einen α -Hydroxymethyl-carbonsäuremethylester-Rest und kann demnach als ein Additionsprodukt aus Formaldehyd und einem Carbonsäureester aufgefasst werden. Im Massenspektrum (Direkteinlass, Temperatur der Ionenquelle 280°) von Stemmadenin [22] wird der Molekularionenpik in Übereinstimmung mit der Struktur der Verbindung bei m/e 354 beobachtet; eine Spitze bei m/e 324 zeigt den Verlust von CH_2O an [22]. Ob diese Abspaltungsreaktion thermisch oder massenspektrometrisch abläuft, wurde nicht abgeklärt.



Setzt man anstelle der tertiären Verbindung **19** das $\text{N}_{(b)}$ -Methojodid **20** ein, so wird unter den angewandten thermischen Bedingungen (Temperatur der Ionenquelle: 370°) die korrespondierende Norbase (vgl. Abschnitt 3.5.) nicht mehr beobachtet; das Molekularion wird bei m/e 324 registriert, was dem Verlust von Formaldehyd und CH_3J aus **20** entspricht. Ausser der erwarteten Demethylierungsreaktion ist also noch die thermische Retro-Aldol-Reaktion eingetreten [23].

1.7. *Retro-Diels-ALDER-Reaktion.* Alicyclische und heterocyclische Sechsringverbindungen entcyclisieren sich häufig unter dem Einfluss des Elektronenbesusses. Derartige Fragmentierungsprozesse werden als Retro-Diels-ALDER-Reaktionen bezeichnet; vgl. z.B. [8]. Thermische Retro-Diels-ALDER-Reaktionen sind seit langer

Zeit bekannt, vgl. z. B. [24]. Es gibt jedoch nur wenige Fälle, wo die zum Verdampfen der Probe im Massenspektrometer notwendige thermische Energie bereits ausreicht, diese Reaktion vollständig ablaufen zu lassen, so dass im Massenspektrum nur die Molekularionenpik der beiden Pyrolyseprodukte erscheinen und nicht dasjenige des eigentlichen Substrates. Immerhin sind Beispiele bekannt, bei denen unter vergleichbaren Bedingungen sowohl die «thermisch-präparative» als auch die «thermisch-massenspektrometrische» Retro-Diels-ALDER-Reaktion auftritt.

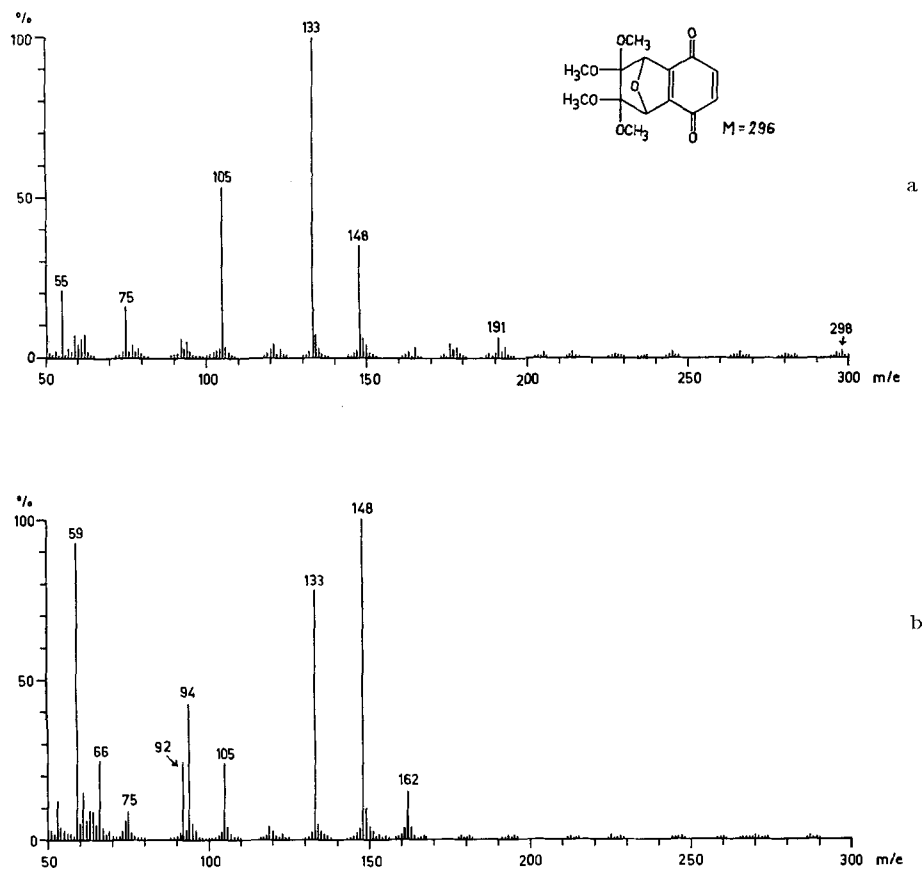


Fig. 1. Massenspektrum des Chinons **21**.

a Direkteinlass 170° , b Gaseinlass 200° .

Es seien zwei derartige Beispiele genannt. Das Massenspektrum des Chinons **21**, aufgenommen mit einem Direkteinlasssystem (Ionenquelle 170°), ist in Fig. 1a und, aufgenommen mit einem Gaseinlasssystem (200°), in Fig. 1b dargestellt [5]. Aus beiden Spektren kann das Molekularion von **21** nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden; in Fig. 1a wird der $M + 2$ -Pik, ein Charakteristikum der Chinone, sichtbar, vgl. Abschnitt 3.2. Der Pik bei m/e 148 entspricht in Wirklichkeit einem Dublett, entsprechend $C_6H_{12}O_4^+$ und $C_8H_4O_3^+$ [5]; beide Ionen können durch eine Retro-Diels-ALDER-Reaktion aus **21** entstanden sein.

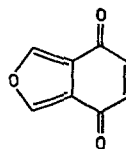
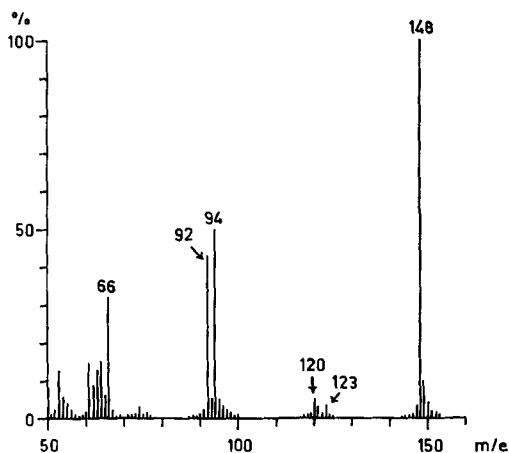
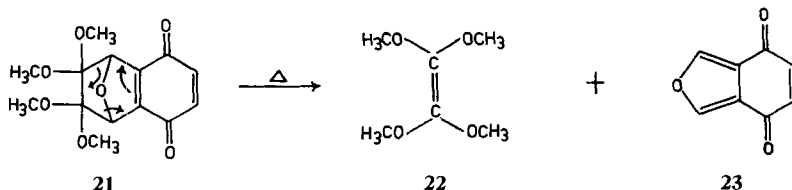


Fig. 2. Massenspektrum von Isobenzofuranchinon-(3,6).



Durch präparative Pyrolyse von **21** bei 120° mit anschliessender Sublimation (Sublimationsrohr 200°) bei 0,1 Torr und Ausfrieren des Sublimats bei –180° konnten beide Substanzen, Tetramethoxyäthylen (**22**) und Isobenzofuranchinon-(3,6) (**23**), präparativ gewonnen und charakterisiert werden [25]. Das Massenspektrum von **23** ist in Fig. 2 zum Vergleich abgebildet. Ausserdem wurden noch geringe Mengen vom Ausgangsmaterial im Sublimat festgestellt. Damit ist zwar der Beweis erbracht, dass die thermische und die massenspektrometrische Reaktion zu den gleichen «Produkten» führen; in welchem Ausmass jedoch die thermische Reaktion im Massenspektrometer verläuft, ist ungeklärt.

Ein weiteres Beispiel liefert das Massenspektrum (Fig. 3, Aufnahmebedingungen: Direktreinlass, ca. 300°) von Villamin (**24**), einem Isomerisierungsprodukt des «dimeren» *Alstonia*-Alkaloides Villalstonin [26] [27]. Auch in diesem Fall wird das Molekularion des «Dimeren» registriert. Abgesehen von diesem Pik stellt das Massenspektrum jedoch die Summe der Massenspektren der beiden «monomeren» Alkaloide Pleiocarpamin (**25**) und Macrolin (**26**), vgl. Fig. 4, dar. Auf Grund dieses Massenspektrums wurde Villamin bei 280°/0,01 Torr im präparativen Massstab destilliert [27]. Aus dem Destillat gewann man ausschliesslich die «monomeren» Basen **25** und **26**; «dimere» Verbindungen konnten nicht nachgewiesen werden. Durch die vermutlich etwas energischeren Bedingungen der Pyrolyse ist eine vollständige Spaltung des Dimeren eingetreten. Zum analogen Resultat führt die Pyrolyse von O-Acetylvillamin: Auch in diesem Falle können sowohl das Molekularion des «Dimeren» wie die Molekelpike der beiden Monomeren massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Wird jedoch Villamin-

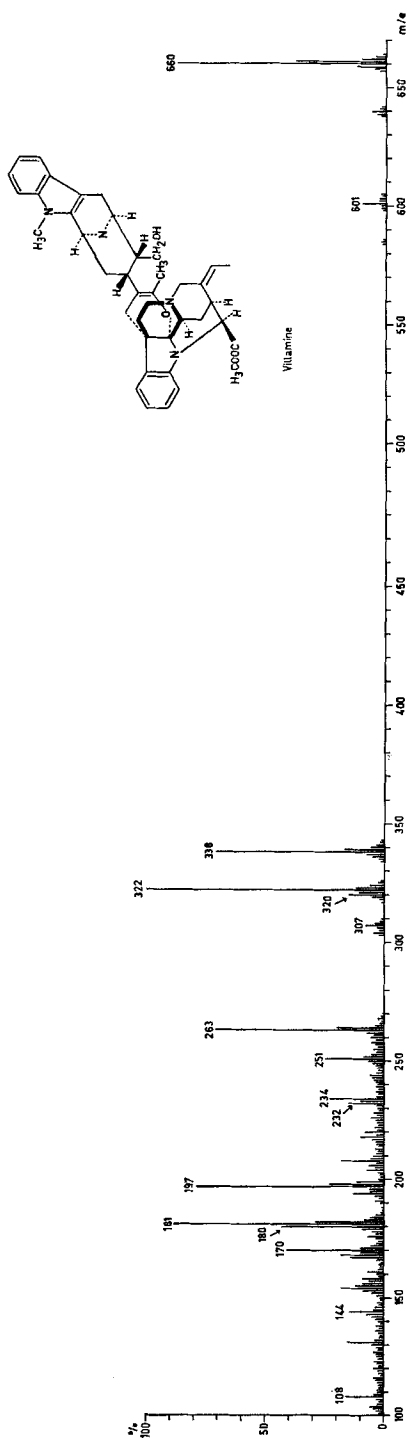


Fig. 3. Massenspektrum von Villamine (24).

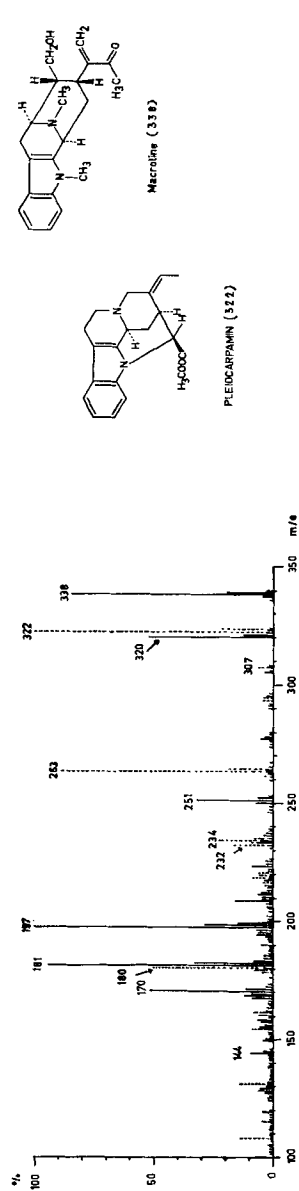
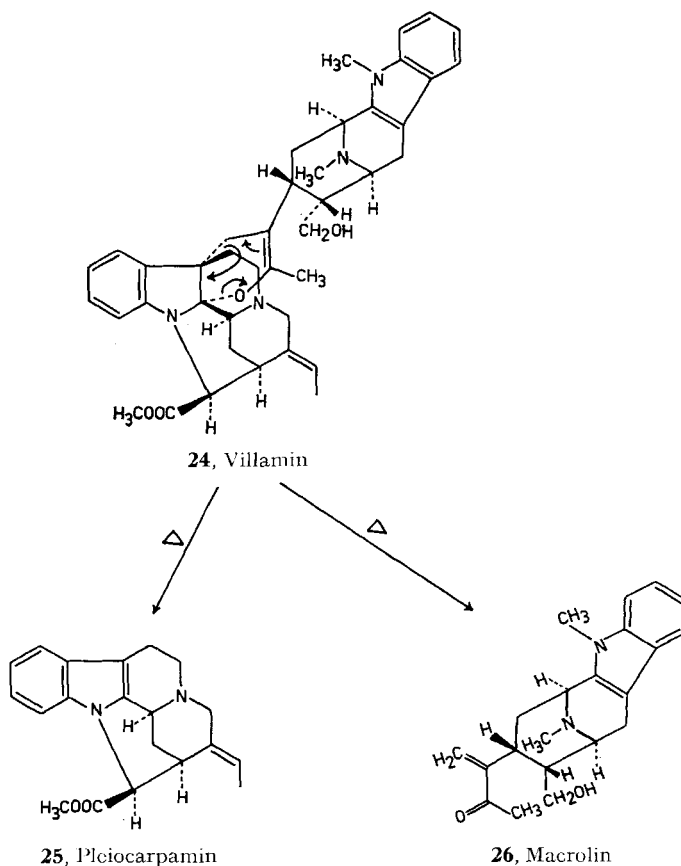


Fig. 4. Summierung der Massenspektren von Pleiocarpamin (25) (—) und Macrolin (26) (---).

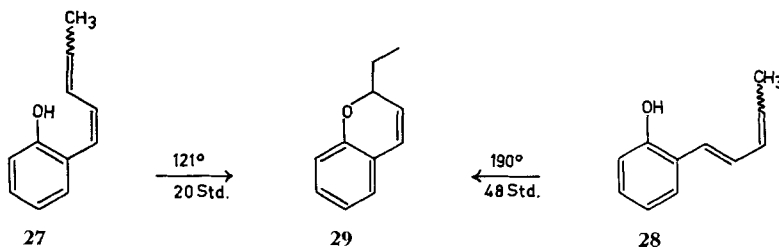


methojodid im Massenspektrometer zum Verdampfen gebracht (Direkteinlass, minimale Verdampfungstemperatur ca. 380°) [5], so wird das Molekularion der Dinor-Base ($M^+ = 660$, vgl. Abschnitt 3.5.) nicht registriert, hingegen werden ausschliesslich die thermischen Spaltprodukte Pleiocarpamin, Macrolin und zusätzlich Methyliodid nachgewiesen. Die geringe Flüchtigkeit des Methojodids gegenüber dem tertiären Villamin erfordert eine um 80° höhere Verdampfungstemperatur. Unter diesen Bedingungen läuft die thermische Retro-DIELS-ALDER-Reaktion vollständig ab, so dass das Molekularion von Villamin nicht mehr registriert wird.

2. Isomerisierungen

Da bei derartigen Reaktionen definitionsgemäss keine Änderung des Molekulargewichts eintritt, lässt sich häufig nur durch den Vergleich mit den Massenspektren der thermisch-präparativ und in ihrer Konstitution bestätigten Verbindungen feststellen, ob eine thermische Isomerisierung eingetreten ist. Nur in wenigen Fällen kann man auf Grund des Fragmentierungsverhaltens auf eine Isomerisierung schliessen. Die Reaktionen, die zu einer derartigen Isomerisierung führen, können verschiedener Art sein, wie anhand einiger Beispiele erläutert werden soll.

Thermische Cyclisierungen mit relativ kleinen Aktivierungsenergien können auch beim Verdampfen der Proben im Massenspektrometer eintreten. Ein derartiges Beispiel geben die *o*-(Buta-1,3-dienyl)-phenole [28]. Das *cis*-Isomerengemisch **27** kann thermisch (20 Std., in Octan) bei 121° in das 2-Äthyl- Δ^8 -chromen (**29**) überführt werden; das *trans*-Isomerengemisch **28** wird erst bei 190° (48 Std., Octan) in **29** umgewandelt. Bei der Umwandlung **28** \rightarrow **29** muss vor dem Ringschluss eine *trans* \rightarrow *cis*-Isomerisierung eintreten. An deuterierten Verbindungen konnte gezeigt werden, dass der Cyclisierung **27** \rightarrow **29** eine aromatische [1,7]-sigmatropische H-Verschiebung und der Cyclisierung **28** \rightarrow **29** eine aromatische [1,5]- und eine [1,7]-sigmatropische H-Verschiebung vorangehen [28]. Die Massenspektren der Verbindungen **27** und **28** sind



voneinander verschieden, was aus der Abbildung der drei intensivsten Pike der oberen Massenregion – Fig. 5 und 7 (beide im Direkteinlass gemessen) – hervorgeht. Das Spektrum von **27**, gemessen mit Gaseinlass (200°), Fig. 6, zeigt zu demjenigen von **27**

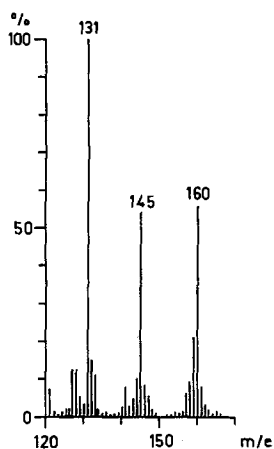


Fig. 5. Massenspektrum vom Isomerengemisch **27**. (Direkteinlass, Ionenquellentemp. 180°.)

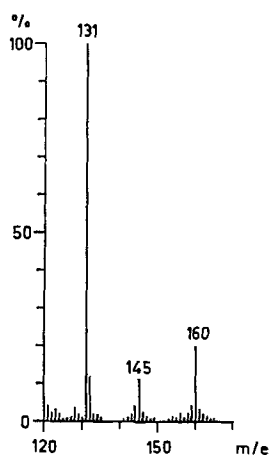


Fig. 6. Massenspektrum vom Isomerengemisch **27**. (Gaseinlass, 200°.)

(Direkteinlass), Fig. 5, ebenfalls Intensitätsunterschiede der drei angeführten Pike. Das Massenspektrum des Isomerengemisches **27** (Gaseinlass) ist weitgehend dasjenige von **29** (Fig. 8); charakteristisch ist der leichte Verlust, der in α -Stellung zum Ring-sauerstoff angeordneten Äthylgruppe, die nur in der ringgeschlossenen Verbindung **29** mit so grosser Intensität zu erwarten ist. Es scheint also, dass die beiden Isomerengemische **27** und **28** je nach den angewandten Verdampfungsbedingungen vor der

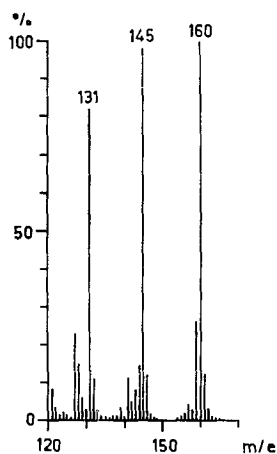


Fig. 7. Massenspektrum vom Isomerengemisch **28**.
(Direkteinlass, Ionenquellentemp. 170°.)

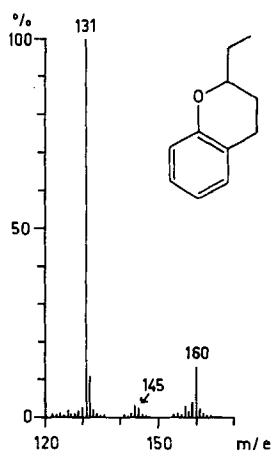


Fig. 8. Massenspektrum von **29**.
(Gaseinlass, 200°.)

Ionisierung im Massenspektrometer in verschiedenem Ausmass in das 2-Äthyl- Δ^3 -chromen (**29**) umgelagert werden, wobei sich das *cis*-Gemisch viel leichter als das *trans*-Gemisch isomerisiert. Das *cis*-Gemisch **28** geht im Gaseinlass bei 200° fast ausschliesslich in Substanz **29** über [5]. Eine Reihe ähnlicher Beispiele ist bekannt.

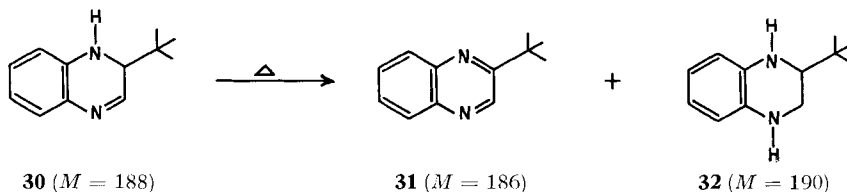
Während bei dem angeführten Beispiel die Cyclisierungsreaktion relativ leicht verläuft, ist für die thermische *cis-trans*-Isomerisierung eine höhere Aktivierungsenergie notwendig, so dass beide Substanzen massenspektrometrisch unterscheidbar sind. Demgegenüber sind die Massenspektren einiger mehrfach konjugierter Olefine nicht zu unterscheiden [29], so z. B. die von Carotinoiden, die sich nur bezüglich der *cis/trans*-Anordnung in der Olefinkette unterscheiden [30] [31].

Weitere Isomerisierungen können unter anderem durch Doppelbindungswanderungen bei Olefinen, vgl. z. B. [2], bei N-Oxiden (vgl. Abschnitt 1.2.), bei quartären Stickstoffverbindungen durch die Substitutionsreaktion (vgl. Abschnitt 3.5.3.), durch thermische Umalkylierungsreaktionen (vgl. Abschnitt 3.3.), durch Retro-DIELS-ALDER-Reaktionen (falls z. B. Dien und Dienophil durch eine zusätzliche Bindung miteinander verknüpft sind) oder durch andere innermolekulare Umlagerung (z. B. endo/exo-Gleichgewicht und andere Isomerisierungsreaktionen bei DIELS-ALDER-Produkten [32]) auftreten.

3. Thermische Umgruppierungsreaktionen zwischen gleichen oder verschiedenen Molekeln

3.1. *Disproportionierung*. Ein weiterer thermischer Reaktionstyp kann unter dem Begriff Disproportionierung zusammengefasst werden. Es ist bekannt, dass Dihydrochinoxaline sehr leicht zu Tetrahydrochinoxalinen und Chinoxalinen disproportioniert werden (ähnlich verhalten sich Dihydrochinoline, vgl. z. B. [33]). Derartige Reaktionen scheinen auch thermisch vor der Ionisierung im Massenspektrometer ablaufen zu können. So werden im Massenspektrum (Direkteinlass) von 2-*t*-Butyl-1,2-dihydro-chinoxalin (**30**) anstelle des Molekularions von **30** bei m/e 188 die Molekular-

ionen von **31** (m/e 186) und **32** (m/e 190) registriert. Offensichtlich hat hier eine thermische Disproportionierung stattgefunden, vgl. [34].



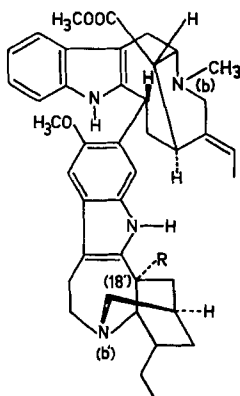
Es ist zu erwarten, dass andere präparativ-pyrolytisch nachgewiesene Disproportionierungsreaktionen auch thermisch vor der Ionisierung im Massenspektrometer ablaufen, z.B. die Bildung von Jodbenzol und Jodobenzol aus Jodosobenzol, von Anilin und Azobenzol aus Hydrazobenzol oder von *p*-Menthan und *p*-Cymol aus Limonen [35].

3.2. Hydrierung-Dehydrierung. Ein Charakteristikum der Massenspektren von Chinonen ist das Auftreten relativ intensiver $M + 2$ -Pike. Umgekehrt werden in den Massenspektren von Hydrochinonen $M - 2$ -Pike beobachtet [8]. Derartige Spitzen sind sowohl in den Spektren von *o*-wie *p*-Chinonen nachgewiesen worden [36] [37]. Durch D-Experimente (D_2O im Gaseinlass) konnte gezeigt werden, dass Chinone thermisch im Gaseinlass des Massenspektrometers teilweise reduziert werden [36]: als Wasserstoffspender soll im Gerät adsorbiertes Wasser fungieren; eine eindeutige Beweisführung steht noch aus. Chinone, die auf Grund ihrer Schwerflüchtigkeit durch den Direkteinlass in das Massenspektrometer eingeführt werden müssen, geben ebenfalls $M + 2$ -Spitzen [37] [31]. Derartige Hydrierungs- und Dehydrierungs-Reaktionen sind nicht auf Chinone und Hydrochinone beschränkt.

Bei Chinonmonimininen wurde ein ähnliches Verhalten beobachtet [38]. Auch Porphinderivate können gelegentlich thermisch im Massenspektrometer «hydriert» werden [39]. Demgegenüber konnte nachgewiesen werden, dass verschieden substituierte Dioxanthylene im Massenspektrometer thermisch nicht dehydriert werden, obwohl intensive $M - 2$ -Pike vorhanden sind [40].

3.3. Thermische Umalkylierungsreaktionen. Im Massenspektrum von Voacamin (**33**), einem «dimeren», ditertiären Indolalkaloid, wurden zwei Molekularionenpike registriert [41]: nämlich m/e 704 ($C_{43}H_{52}N_4O_5$), welches der Strukturformel **33** entspricht, und m/e 718 (Hauptpik, $C_{44}H_{54}N_4O_5$); beide stehen zueinander im Verhältnis von ca. 5:4. Die Pike unterscheiden sich um 14 u, also um eine CH_2 -Gruppe. Im Massenspektrum von Voacamin- d_3 (**34**) ist m/e 704 nach 707, m/e 718 jedoch nach m/e 724 verschoben. Aus diesem Befund sowie einer sorgfältigen Analyse der Massenspektren von **33** und **34** wurde der Schluss gezogen [41], dass Voacamin am $N_{(b)}$ -Atom thermisch quartärisiert wird, und zwar durch die Methylgruppe der $C(18')$ -Carbomethoxy-Gruppe einer anderen Voacaminmolekel. Dadurch entsteht ein Salz mit $N_{(b)}$ -Methylvoacamin als Kation und Voacaminsäure-(18')-anion als Anion. Ein anschliessender thermischer Hofmann-Abbau führt zu Voacamin-methin ($M^+ = 718$, entstanden aus dem Kation) und zu Voacaminsäure ($M^+ = 690$, entstanden aus dem Anion). Während man Voacamin-methin bei m/e 718 ($M^+ + 14$) registriert, wird Voacaminsäure decarboxyliert und gibt zum Pik bei m/e 646 Anlass. Die erwähnten

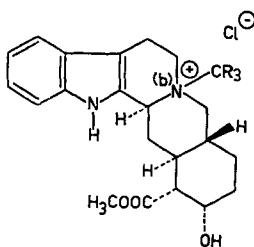
Reaktionsschritte (Ummethylierung, HOFMANN-Abbau) können nun an den Basen 646 und 718 erneut ablaufen, so dass schliesslich mehrere Molekularionen im Spektrum von Voacamin nebeneinander auftreten.



33, R = COOCH₃, Voacamin
34, R = COOCD₃

Ähnliche Ummethylierungsreaktionen hat man bei den Bisindolalkaloiden Vinblastin [42]⁷⁾ und Umbellamin [43] festgestellt.

Ein analoges Verhalten wurde bei der massenspektrometrischen Untersuchung von Yohimbin-methochlorid (**35**) gefunden [44]. Sein Massenspektrum zeigt die Molekularionen zweier Verbindungen, die durch thermische Reaktionen (vgl. Abschnitt 3.5.) entstehen, nämlich durch die Demethylierung unter Bildung von CH₃Cl und der Norbase Yohimbin ($M = 354$), und durch den thermischen HOFMANN-Abbau, wobei HCl und eine HOFMANN-Base ($M = 368$) gebildet werden.



35, R = H
36, R = D

Falls keine anderen als die beiden erwähnten thermischen Reaktionen eintreten, ist zu erwarten, dass die Trideuteromethylverbindung (**36**) zwei Molekularionenpikete gibt, einen bei m/e 354 (Norbase) und den anderen bei m/e 371 (d₃-HOFMANN-Base). Im Massenspektrum von **36** werden jedoch ausser diesen erwarteten Molekularionenpiketen noch weitere registriert. Es wurden zwei Molekularionenpikete der Norbase bei m/e 354 und 357 (Intensitätsverhältnis ca. 1:1) und drei der HOFMANN-Basen bei m/e 368, 371 und 374 (Intensitätsverhältnis ca. 1:2:1) nachgewiesen. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist eine Methylwanderung, bei der die CH₃-Reste der COOCH₃- und

⁷⁾ Im Falle des Vinblastins ($M = 810$) konnte gezeigt werden, dass die zusätzlichen Molekularionenpikete bei m/e 824 und 838 deutlich weniger intensiv sind, je dünner die Substanzschicht des für die massenspektrometrische Analyse verwendeten Vinblastinpräparates ist (Aufbringen der Substanz auf Glaspulver) [42].

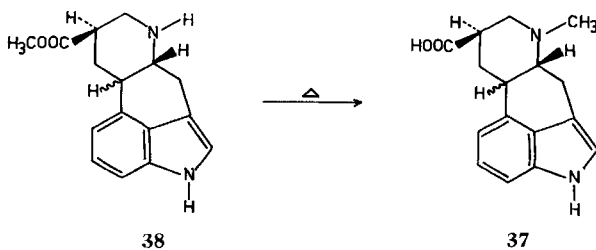
der $>N_{(b)}-CH_3$ -Gruppe in der Schmelze bzw. an der Oberfläche von Kristallen ausgetauscht werden, wodurch eine statistische Verteilung dieser beiden Methylgruppen auf die einzelnen Yohimbin-Molekeln eintritt, was im Falle der Nor-Verbindung, die nur eine dieser beiden Methylgruppen enthält, zum undeuterten Yohimbin ($M = 354$) und zum d_3 -Yohimbin ($M = 357$) führt. Bei den HOFMANN-Basen mit beiden eingebauten Methylgruppen sind vier Kombinationsmöglichkeiten vorhanden: m/e 368 ($-COOCH_3$, $>N-CH_3$), m/e 371 ($-COOCH_3$, $>N-CD_3$; $-COOCD_3$, $>N-CH_3$) und m/e 374 ($-COOCD_3$, $>N-CD_3$). Bei statistischer Verteilung ergibt sich das angegebene Intensitätsverhältnis dieser Pike.

Ein äquimolares Gemisch von Voacamin (**33**) und $N_{(b)}$ -Trideuteromethyl-yohimbin-chlorid (**36**) wurde massenspektrometrisch untersucht [44]. In der Massenregion von 700 tritt neben dem Molekularion von Voacamin bei m/e 704 und demjenigen der erwähnten HOFMANN-Base bei m/e 718 zusätzlich noch eine Spitze bei m/e 721 auf. Dieser Pik zeigt das Molekularion einer HOFMANN-Base an, die durch eine Übertragung des CD_3 -Restes der $>N^{\oplus}_{(b)}-CD_3$ -Gruppe des Yohimbins auf das $N_{(b)}$ -Atom des Voacamins zustandegekommen ist. Dieser Versuch beweist, dass ein thermischer Methylaustausch auch zwischen zwei verschiedenen Substanzen stattfinden kann, und dass die N-Methylgruppen einer tertiären Base und eines quartären Ammoniumsalzes thermisch untereinander austauschbar sind.

Ein weiteres Beispiel der thermischen Ummethylierung fanden die Arbeitsgruppen McLAFFERTY *et al.* [45] und SHEMYAKIN *et al.* [46] bei der massenspektrometrischen Untersuchung von Histidin enthaltenden Peptiden. Neben dem Molekularionenpek des Peptids wird noch ein um 14 Masseneinheiten höheres Molekularion registriert⁸⁾. Massenspektren von Peptiden mit zwei Histidinresten enthalten neben dem Molekularionenpek noch zwei Spitzen, die um 14 und 28 Einheiten höher liegen als das Molekularion. Der Mechanismus wurde nicht aufgeklärt, aber vermutlich entstehen diese Verbindungen durch Übertragung einer Ester-Methylgruppe auf die Iminogruppe des Imidazols unter Abgabe eines Protons an das Carboxylat-Ion. Da dieser Methylaustausch nur beim Histidin gefunden wurde, kann man die Basizität des Ringstickstoffatoms als treibende Kraft für die Ummethylierungsreaktion annehmen.

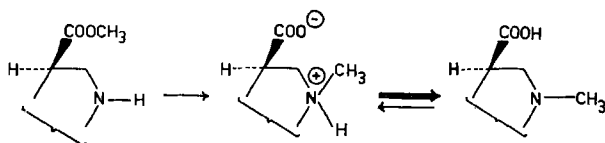
Abgesehen vom massenspektrometrischen Nachweis der $M^+ + 14$ -Pike wurden derartige Ummethylierungsreaktionen schon früher nachgewiesen.

Bei Untersuchungen an einem Mutterkornalkaloid haben STOLL, RUTSCHMANN & SCHLIENTZ [47] die Dihydrolysergsäure (**37**) durch thermische Ummethylierung hergestellt. Durch Erhitzen von Dihydro-nor-lysergsäuremethylester (**38**) bei 10^{-4} Torr



⁸⁾ Durch genaue Massenbestimmung fand man, dass die Differenz von 14 u einer CH_2 -Gruppe entspricht.

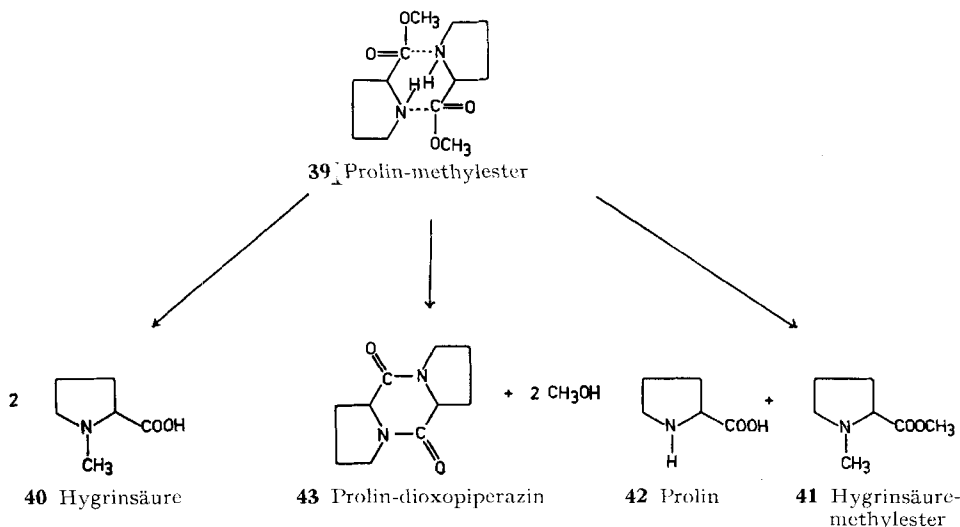
auf 220° erhielten sie nach 15 Min. in 70–80-proz. Ausbeute Dihydrolysergsäure (**37**). Bei dieser thermischen Reaktion wird die Ester-methylgruppe gegen das Proton am N_(b)-Atom ausgetauscht, wobei natürlich keine Massenänderung des Molekularions eintritt. Im vorliegenden Fall liess sich durch Aufnahme des Massenspektrums von **38** auf Grund der Fragmentierung keine Entscheidung zwischen den Alternativen **37** und **38** treffen. Die Bildung der Dihydro-lysergsäure (**37**) aus dem Dihydrolysergsäure-methylester (**38**) erscheint formal gesehen als einfache, intramolekulare Wanderung der Ester-Methylgruppe an das sekundäre Stickstoffatom. Schematisch liess sich die Umlagerung wie folgt formulieren:



Jedoch fand man bei der Untersuchung weiterer Aminosäureester bezüglich einer thermischen Ummethylierung, dass diese Reaktion intermolekular verläuft [47]. So erhielt man beim Erhitzen (170°, 15 Min.) von Prolin-methylester (**39**) neben dem Ausgangsprodukt und wenig freier Hygrinsäure (**40**) noch deren Methylester (**41**) und etwas Prolin (**42**). Das Hauptprodukt war in diesem Falle das Prolindioxopiperazin (**43**), das ja auch aus Prolin-methylester bei Zimmertemperatur allmählich entsteht⁹⁾. Da die Produkte **41**, **42** und **43** unter Beteiligung von zwei Molekeln des Ausgangs-esters entstanden sein müssen, nimmt man an, dass solche Ummethylierungen allgemein intermolekular zwischen zwei Molekeln Aminosäureester verlaufen.

Ähnliche Ergebnisse fand WILLSTÄTTER [49] an N-tertiären Aminosäureestern.

Derartige Reaktionen sind selbstverständlich nicht auf Methylester beschränkt. Sie können prinzipiell bei allen Estern gefunden werden, besonders dann, wenn der Alkylrest ein relativ stabiles Carbonium-Ion bilden kann [50].



⁹⁾ Unter den thermischen Bedingungen des Massenspektrometers ist Prolin-äthylester stabil [48].

Thermische Ummethylierungen scheinen für massenspektrometrische Untersuchungen organischer Proben von allgemeiner Bedeutung zu sein. Besonders basische Substanzen (z. B. Alkaloide) haben im Massenspektrum häufig $M^+ + 14$ -Begleitpeaks. Diese können ausser durch die erwähnte thermische Ummethylierungsreaktion noch im Zuge anderer Reaktionen entstehen:

1. Durch Oxydation desamins zum entsprechenden Lactam. Z. B. fanden BIE-MANN *et al.* [41] durch Hochauflösung des Peaks m/e 718 des Voacamins (**33**) ein Dublett, entsprechend $C_{43}H_{50}N_4O_6$ (Lactam) und $C_{44}H_{54}N_4O_5$ (HOFMANN-Base) (s. o.).
2. Durch eine säure- oder basen-katalysierte Ummethylierung bei der Aufarbeitung von Methylestern in Gegenwart von C_2H_5OH als Lösungsmittel.

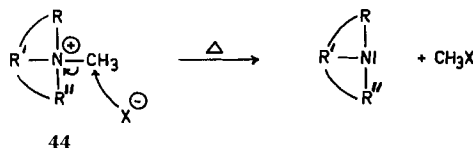
Thermische Umalkylierungen an Modellverbindungen sind in Abschnitt 5 zusammengefasst.

3.4. *Dimerisierungsreaktionen.* Reaktionen, bei denen eine Verdoppelung des Molekulargewichts registriert wird, sind relativ selten. Durch Aufbringen der Untersuchungssubstanz in möglichst dünner Schicht (z. B. auf Glaspulver o.ä.) kann man fast immer erkennen, ob das vermeintliche doppelte Molekulargewicht an Intensität verliert oder gar verschwindet und ob dafür das eigentliche Molekulargewicht intensitätsmässig ansteigt (Beispiele s. Abschnitt 3.5.2.).

3.5. *Pyrolyse quartärer Stickstoffverbindungen* [51]. Während Hydrosalze organischer Basen thermisch leicht in die sie aufbauenden Base und Säure zerfallen¹⁰⁾ und unabhängig voneinander im Massenspektrometer unter Elektronenbeschuss ionisiert werden, kann eine analoge Entprotonisierung bei den thermisch stabileren quartären Stickstoffverbindungen nicht eintreten, da in diesen der am Stickstoff haftende Substituent ein Alkylrest ist.

Die Überführung eines Salzes in die Dampfphase ist nicht ohne Umwandlung des Salzes in Neutralteilchen erreichbar. Diese thermische Umwandlung in Neutralmolekeln geschieht nach bestimmten Gesetzen, die es gestatten, Rückschlüsse auf das Formelgewicht des betreffenden Salzes zu ziehen. Quartäre Stickstoffverbindungen der allgemeinen Formel **44** ($X = \text{Halogen}$), können auf drei Weisen in Neutralmolekeln umgewandelt werden.

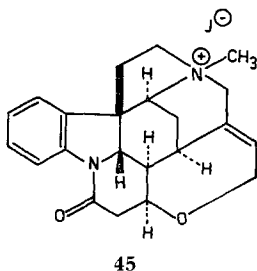
3.5.1. *Desalkylierung.* Das Anion greift an der Alkylgruppe des quartären Stickstoffatoms unter Bildung von tertiärem Amin (Norbase) und Alkylhalogenid an:



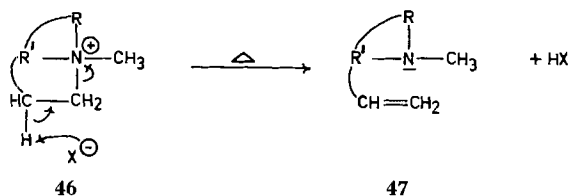
Diese Abbauart wird bevorzugt bei Jodiden und findet selten bei Fluoriden statt [53]. Als Beispiel für eine derartige Abbaureaktion diene Strychnin-methojodid (**45**) (Formelgewicht 467) [23]. Im Massenspektrum des thermisch entstandenen Gemisches

¹⁰⁾ Bei der Anlagerungsmassenspektroskopie werden in einigen Fällen (z. B. Papaverin-hydrochlorid) die «Molekularionen» der Hydrosalze beobachtet [52]. Vermutlich handelt es sich hierbei nicht um die Molekularionen der Hydrosalze, sondern um Additionsprodukte aus Base und Säure. Derartige Additionsprodukte werden in der Anlagerungsmassenspektroskopie relativ häufig beobachtet.

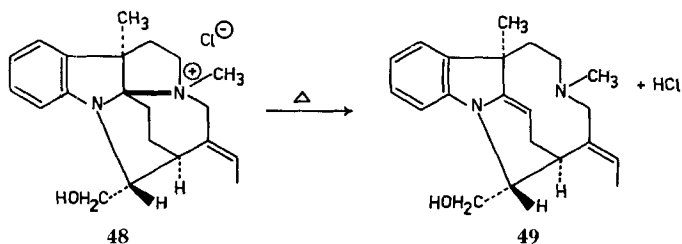
werden die 2 Molekularionen 334 (Strychnin) und 142 (Methyljodid) registriert, wobei beide Spektren, für sich betrachtet, mit den Spektren der jeweiligen Reinverbindungen identisch sind.



3.5.2. *Thermischer Hofmann-Abbau.* Das Anion greift an einem zum quartären Stickstoffatom β -ständigen Wasserstoffatom an (vgl. **46**), wobei ein tertiäres Amin (Hofmann-Base (**47**)) und Halogenwasserstoff gebildet werden:



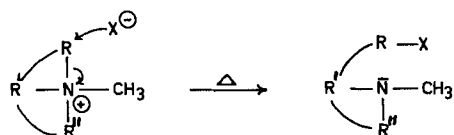
Während bei der thermischen Desalkylierung von quartären Stickstoffverbindungen des allgemeinen Typs **44** nur eine Möglichkeit zur Demethylierung besteht, können unter günstigen Voraussetzungen (mindestens drei zum N^+ -Atom β -ständige, an verschiedenen C-Atomen haftende Wasserstoffatome) prinzipiell drei Hofmann-Abbau-Reaktionen eintreten. Diese Zahl kann durch vinylog oder äthylog verlaufende Abbaureaktionen erhöht werden. Der thermische Hofmann-Abbau wird in erster Linie von Alkylfluoriden und viel weniger von Bromiden und Jodiden gegeben [53]. In allen bisher näher untersuchten Fällen wird nur ein Hauptabbauprodukt gebildet. So geht z. B. die quartäre Verbindung **48** (ϵ_2 -Dihydromavacurin-methochlorid) thermisch im Massenspektrometer in die α -Methylenindolinbase **49** über [23] [54].



Nach dieser Methode (Bildung der Hofmann-Base durch Pyrolyse des Methofluorides) liess sich ein für die Strukturaufklärung des makrocyclischen Alkaloides Oncinotin wichtiges Abbauprodukt präparativ herstellen [55].

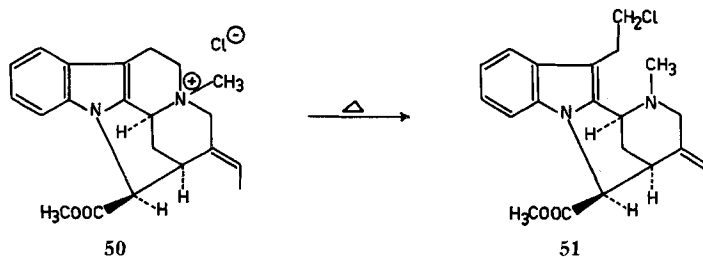
Eine Nebenreaktion, die häufig bei thermischen HOFMANN-Abbaureaktionen beobachtet wird, ist die Dimerisierung der HOFMANN-Basen [23], die manchmal zu intensiven $2M^+$ -Piken Anlass geben. Vermutlich ist eine Diensynthese für das Auftreten derartiger Produkte verantwortlich. Durch die im präparativen Massstab durchgeführte Pyrolyse eines quartären Indolalkaloides (Macrosallin) konnte erstmals ein derartiges Dimeres kristallin erhalten werden [56]. Eine Strukturbestimmung war jedoch aus Substanzmangel nicht möglich.

3.5.3. *Substitutionsreaktion.* Das Anion greift einen anderen C-Substituenten des quartären Stickstoffs an, wodurch eine tertiäre Base entsteht, die das Anion enthält:



Die Reaktionen 3.5.1. und 3.5.3. sind nucleophile Substitutionsreaktionen, die sich nur bezüglich des Angriffszentrums unterscheiden. 3.5.3. ist ein Spezialfall der Reaktion 3.5.1.

Die thermische Substitutionsreaktion wurde bisher nur sehr selten beobachtet. Sie scheint stark von der Struktur des Kations abhängig zu sein. Bei dieser Reaktion handelt es sich in gewisser Beziehung um eine Isomerisierung, denn das Formelgewicht des Salzes stimmt mit demjenigen des Pyrolyseproduktes überein. Die Substitutionsreaktion wurde bis jetzt nur bei Pleiocarpamin-methosalzen und einigen ihrer Derivate beobachtet [57]. Die Struktur der Verbindung **51** wurde chemisch bewiesen [57].



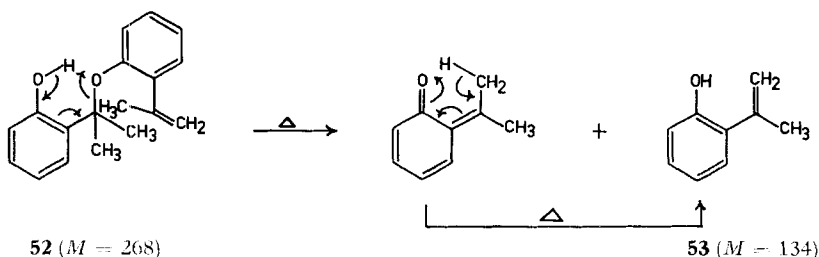
4. Weitere thermische Zerfallsreaktionen

Einige Beispiele von weiteren thermisch im Massenspektrometer beobachteten Zerfallsreaktionen seien angeführt.

Im Massenspektrum des N-Oxides Venoxidin, einem Indolalkaloid vom Yohimbintyp, wird das Molecularion nicht registriert, sondern nur dasjenige des aus dem Alkaloid durch Sauerstoffabspaltung thermisch entstandenen Amins [58]. Ein analoges Verhalten wurde auch bei anderen N-Oxiden festgestellt [10]. Auch bei Verbindungen, bei denen aus sterischen Gründen Cope-Eliminierungen möglich sind [59], werden nur die Molecularionen der korrespondierenden Olefine und nicht dasjenige des N-Oxids registriert, vgl. [10].

Es sei ferner auf die Eliminierung von Toluol, *m*-Xylol und 2,6-Dimethylnaphthalin aus β -Carotin hingewiesen, die sowohl im Massenspektrometer (thermisch und/oder elektronenstossinduziert) als auch präparativ-pyrolytisch abläuft [31].

Interessant ist der leichte thermische Zerfall des Phenyläthers **52** ($M = 268$). Wenn die Probe über das Gaseinlasssystem (geheizt auf 200°) in den Massenspektrometer eingeführt wird, registriert man den höchsten Pik bei m/e 134, was der halben Masse von Verbindung **52** entspricht. Durch Erhitzen von **52** auf 80° , erhält man in guter Ausbeute 2-Isopropenphenol (**53**, $M = 134$), welches im Zuge einer [1,5]-H-Verschiebung gebildet wird. Aber bei Verwendung des Direkteinlasssystems (Ionenquellentemperatur 200°) wird nur ein Teil der Verbindung **52** thermisch zersetzt, so dass das Molekularion der Ausgangsverbindung gefunden wird (Intensitätsverhältnis m/e 268/134 $\approx 0,1$) [60].



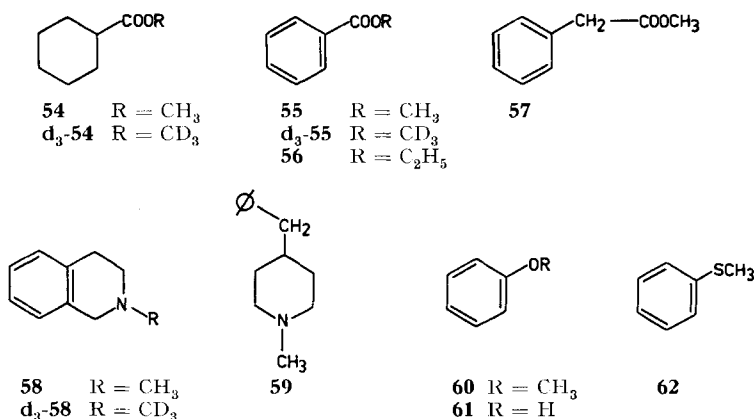
Während alle vorangehend beschriebenen Reaktionen zu wenigen, definierten Pyrolyseprodukten führen, werden auch Spektren gemessen, die von vielen, undefinierten Zersetzungsprodukten herrühren. Das Massenspektrum von Serpentinin z. B., vgl. [61], weist in der Molekularregion Gruppen von 4–5 annähernd gleich intensiven Piken auf; diese Gruppen liegen jeweils um ca. 14 Masseneinheiten auseinander. Nur wenige Spitzen zeigen eine grössere Intensität. Aus diesem Spektrum lässt sich entnehmen, dass Serpentinin pyrolytisch unspezifisch zerfällt; bestätigt wurde dies durch eine präparative Pyrolyse, die zu einer Vielzahl von Produkten führte [62]. Andererseits sind die Massenspektren spontan sich zersetzender Verbindungen, was sehr starke Schwankungen des Ionenstromes zur Folge hat, unbrauchbar, da die einzelnen kurz nacheinander gemessenen Spektren völlig verschieden sind; ein Beispiel für ein derartiges Verhalten liefert Ergotamin [5].

5. Modellreaktionen zur thermischen Umalkylierung

Ziel dieser Untersuchung war es, Modellreaktionen für die thermischen Umalkylierungen (vgl. 3.3.) zu finden und die Bedingungen zu ermitteln, unter welchen die Alkylreste einiger ausgewählter funktioneller Gruppen thermisch untereinander austauschbar bzw. übertragbar sind.

Modellsubstanzen und Methodik. Zur Untersuchung gelangten Verbindungen, mit einer N-, O- oder S-Methylgruppe, und zwar Methylester (Cyclohexancarbonsäuremethylester (**54**), Benzoesäuremethylester (**55**) und Phenylessigsäuremethylester (**57**)), tertiäre Amine (N-Methyl-tetrahydro-isochinolin (**58**), 4-Benzyl-N-methylpiperidin (**59**)), Anisol (**60**) und Thioanisol (**62**); ferner Benzoesäureäthylester (**56**) und Phenol (**61**).

Um den Reaktionsablauf zu kontrollieren, verwendete man die an der Methylgruppe perdeuterierten Derivate von **54**, **55** und **58**. Generell wurde so vorgegangen, dass jeweils zwei der angegebenen Verbindungen, im 1:1-molaren Verhältnis gemischt, in einem Glasbömbchen aus Pyrexglas unter Hochvakuum abgeschmolzen



und bei Temperaturen zwischen 185–320° mit verschiedener Dauer erhitzt wurden. Das Reaktionsprodukt untersuchte man anschliessend massenspektrometrisch, wobei die Intensitäten der jeweiligen Molekelionenpikie des Gemisches mit denen der reinen Einzelkomponenten verglichen wurden.

Für die Feststellung der Umalkylierung wurden je nach Substratgemisch verschiedene Kriterien angewendet. Bei R-CH₃/R'-CD₃-Systemen wird der Methylaustausch im Sinne von R-CD₃/R'-CH₃ durch *M* + 3- und *M*' - 3-Pike angezeigt. – In den Massenspektren der R-OH/R'-CH₃- und R-CH₃/R'-C₂H₅-Systeme zeichnet sich eine Reaktion durch das Auftreten von *M* + 14- und *M*' - 14-Piken aus.

Resultate. Allgemein lässt sich feststellen, dass alle untersuchten Systeme unter den angegebenen Reaktionsbedingungen Alkylreste austauschen; einzig Systeme mit Thioanisol als einer Komponente reagieren nicht. Zwischen den verschiedenen Systemen bestehen hauptsächlich in Abhängigkeit von Temperatur und Reaktionsdauer grosse Unterschiede bezüglich der Alkylaustauschquoten.

Der thermische Austausch von Esteralkylgruppen untereinander wurde an den Systemen Benzoesäure-methylester (**55**)/Cyclohexancarbonsäure-methylester (**54**) und Cyclohexancarbonsäure-methylester (**54**)/Phenyllessigsäure-methylester (**57**) untersucht. Bis 260°/20 Std. konnte keinerlei Methylaustausch festgestellt werden, wohl aber bei Temperaturen von über 300°. Der Austauschquotient¹¹⁾ bei 320°/20 Std. beträgt für das System **55/54** 0,70 und für **54/57** 0,76. Beide Reaktionsgemische waren nach der Ummethylierung dünnenschichtchromatographisch rein. Zur Illustration sind die Massenspektren des Gemisches Cyclohexancarbonsäure-trideuteromethylester (**d₃-54**) und Benzoesäure-methylester (**55**) vor und nach einem Erhitzungsversuch in Fig. 9a bzw. 9b abgebildet.

¹¹⁾ Zur Bildung des Austauschquotienten (*AQ*) verwendete man die Intensitäten (*I*) der Molekularionenpikie der beiden eingesetzten (A und B) und der beiden thermisch durch Umalkylierung gebildeten Verbindungen (A' und B') aus dem Spektrum des Reaktionsproduktes.

$$AQ = \frac{1}{2} \left(\frac{I_{A'}}{I_A} + \frac{I_{B'}}{I_B} \right)$$

Im angeführten Versuch wurden **d₃-54** (A) und **57** (B) eingesetzt. Im Reaktionsgemisch wies man **d₃-54**, **54** (A'), **57** und **d₃-57** (B') nach.

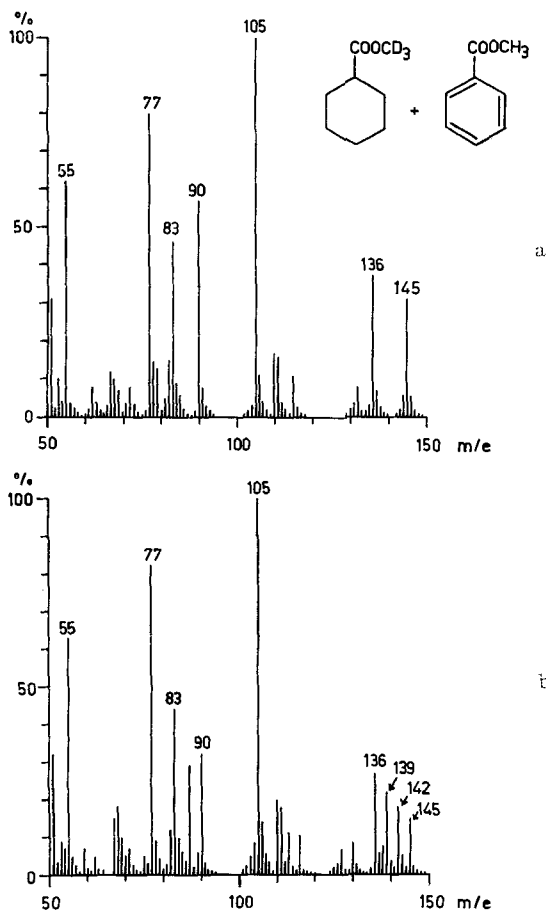


Fig. 9. Massenspektrum eines 1:1-Gemisches von Cyclohexancarbonsäure-trideuteriomethylester (d_3 -54) und Benzoesäure-methylester (55).

(Zuordnung der Molekularionennpe: m/e 136 entspricht 55, m/e 139 – d_3 -55, m/e 142 – 54, m/e 145 – d_3 -54.)

a vor der Behandlung, b nach der Behandlung bei 320°/20 Std.

Die hohe Austauschquote – ca. 75% des bei statistischer Verteilung zu erwartenden Wertes – kann durch Zugabe kleiner Mengen festem NaOH zum Reaktionsgemisch noch erhöht werden. Unter diesen katalysierenden Bedingungen erhält man schon bei 240°/20 Std.¹²⁾ den Wert 1,00, d. h. die statistische Verteilung von CH_3 und CD_3 auf die beiden Reaktionspartner.

Der Mechanismus dieser thermischen Umesterungsreaktion ist noch ungeklärt. Wir nehmen an, dass der Austausch über eine ionische Zwischenstufe verläuft¹³⁾.

Vorversuche mit Benzoesäure-äthylester (56) und Cyclohexancarbonsäure-methylester (54) zeigten, dass auch die Esteräthylgruppe thermisch austauschbar ist. Im

¹²⁾ Die Reaktionsbedingungen wurden nicht optimiert.

¹³⁾ Versuche mit ^{18}O -markierten Verbindungen sind geplant.

Massenspektrum des Reaktionsgemisches erkennt man zusätzlich noch die Molekelspitzen von Benzoesäure und Cyclohexancarbonsäure. Diese Säuren sind vermutlich durch thermische Pyrolyse der Äthylester entstanden; auf quantitative Angaben muss vorläufig verzichtet werden.

Eine relativ niedrige Temperatur zur thermischen Umalkylierung (185°) benötigen Gemische aus Methylester und N-Methylamin. Alle untersuchten Gemische dieser Art zeigen eine ausgeprägte Tendenz, derartige Reaktionen einzugehen. Z. B. beträgt der Austauschquotient¹⁴⁾ beim System 1,2,3,4-Tetrahydro-N-trideuteromethyl-isochinolin (**d₃-58**)/Benzoesäure-methylester (**55**) 0,63 (Reaktionsbedingungen 185°/3 Std.). Unter den gleichen Bedingungen zeigt das Gemisch **d₃-58**/Phenyllessigsäure-methylester einen Wert von 0,48. Allerdings werden bei diesen Systemen noch zusätzliche Prozesse beobachtet. Analog zu der im Abschnitt 3.3. behandelten Umalkylierung von N-Methyl-methylesterverbindungen (z. B. Voacamin (**33**)), sind in den Massenspektren der Methylester/N-Methylamin-Gemische die Molekularionenpikie der entsprechenden HOFMANN-Basen zu beobachten. Ferner konnte in einem Versuch auch ein Substitutionsprodukt aus einer thermisch methylierten HOFMANN-Base nachgewiesen werden (vgl. 3.5.3.). Am Beispiel der Reaktion des Systems 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methyl-isochinolin (**58**)/Cyclohexancarbonsäure-trideuteromethylester (**d₃-54**) (185°/15 Std., vgl. Fig. 10) sollen die thermischen Reaktionen eines Methylester/N-Methylamin-Gemisches erläutert werden, vgl. Schema¹⁴⁾.

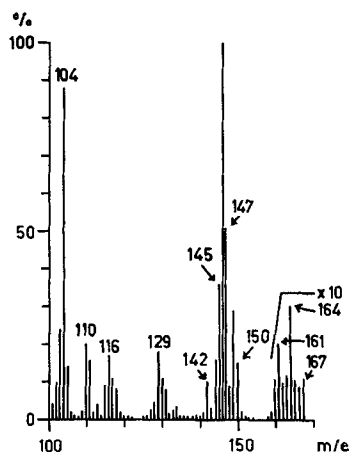
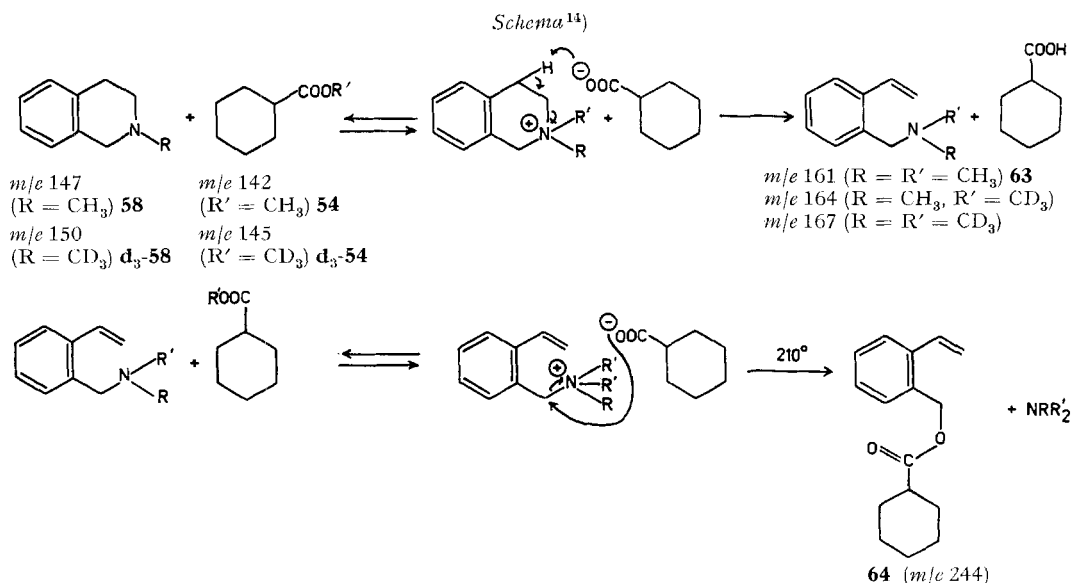


Fig. 10. Massenspektrum des Systems 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methyl-isochinolin (**58**)/Cyclohexancarbonsäure-trideuteromethylester (**d₃-54**) nach Erhitzen bei 185°/15 Std.

Bezüglich der Zuordnung der Molekularionenpikie vgl. Schema.

Methylierung der Base **58** durch den Ester **d₃-54** führt zunächst zu einem Ammoniumsalz, welches sowohl dequartärisiert werden als auch einen HOFMANN-Abbau er-

¹⁴⁾ Die Reaktion ist komplexer als im Schema dargestellt. In Konkurrenz zu den Quartärisierungen mit CH_3 stehen Protonierungen unter Beteiligung der gebildeten Säuren, vermutlich auch Decarboxylierungen der Säuren und schliesslich die Bildung nicht näher untersuchter Verharzungsprodukte. Die leichtflüchtigen Bestandteile des Reaktionsgemisches wurden nicht untersucht.



leiden kann. Dequartärisierung führt entweder zu den Ausgangsmaterialien **58** und **d₃-54** zurück oder durch Austausch der Methylgruppen zu **d₃-58** und **54**. Beim HOFMANN-Abbau der Quartärbasen wird aus dem Anion Cyclohexancarbonsäure gebildet, während das Kation je nach Anzahl der CD_3 -Gruppen in die tertiären Basen mit den Molekulargewichten 161 (**63**), 164 und 167 übergeht¹⁵⁾. Methylierung der HOFMANN-Abbauprodukte führt erneut zu Quartärbasen, die wieder dequartärisiert werden können oder aber – was durch einen Versuch bei 210° festgestellt wurde – durch Angriff des Carboxylat-Anions am benzylichen Zentrum unter Verlust von Trimethylamin ($-\text{d}_0$, $-\text{d}_3$, $-\text{d}_6$ oder $-\text{d}_9$) in das Substitutionsprodukt **64** ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$, $M = 244$) übergehen können.

Schliesslich wurde auch ein N-Methylamin/N-Methylamin-System untersucht, bei dem ebenfalls Methylaustauschreaktionen nachgewiesen wurden; hingegen traten keine HOFMANN-Basen auf. Die Minimaltemperatur für die thermische Umalkylierung beim System 1,2,3,4-Tetrahydro-N-trideuteromethyl-isoquinolin (**d₃-58**)/4-Benzyl-N-methyl-piperidin (**59**) beträgt ca. 250° . Bezüglich der Reaktionstemperatur liegt das N-Methylamin/N-Methylamin-System zwischen den Methylester/Methylester- und den Methylester/N-Methylamin-Gemischen. Mechanistische Untersuchungen der Methylanin-Umalkylierung wurden bisher nicht durchgeführt.

Sehr langsam verläuft die thermische Verätherung von Phenol (**61**) mit Cyclohexancarbonsäure-methylester (**54**) zu Anisol (**60**) unter Bildung von Cyclohexancarbonsäure: Bei $320^\circ/20$ Std. beträgt die Austauschquote 0,03. Ähnlich unbedeutende Methylierung des Phenols wurde durch 4-Benzyl-N-methyl-piperidin (**59**) erzielt. Wird Phenol durch Anisol ersetzt, so kann mit **d₃-54** unter den gleichen Reaktionsbedingungen keine Umalkylierung festgestellt werden.

¹⁵⁾ Die thermisch gebildeten HOFMANN-Basen wurden durch Dünnschicht- und Gas-Chromatographie mit dem synthetisch hergestellten Präparat **63** verglichen bzw. identifiziert.

Die hier untersuchten pyrolytischen Reaktionen sind wie zu erwarten von verschiedenen Parametern abhängig, was quantitative Untersuchungen stark erschwert. Abgesehen von der erwähnten Temperatur-Zeit-Abhängigkeit und der fast selbstverständlichen Abhängigkeit von der chemischen Konstitution der Substrate wurden Basenkatalyse und Volumen- bzw. Druckabhängigkeit nachgewiesen. Die Austauschquote zweier Methylgruppen enthaltender Verbindungen wird deutlich herabgesetzt, wenn man vom meist verwendeten Pyrexglasrohr zu Quarzrohr übergeht. Andererseits erhöht ein Zusatz von festem NaOH die Austauschquoten. Gleiche Substanzmengen geben unterschiedliche Resultate, je nach dem angewandten Reaktionsvolumen. Alle Systeme werden unter den angeführten Reaktionsbedingungen vollständig verdampft. Die Austauschreaktionen finden also in der Dampfphase statt. Je kleiner das Volumen des Bömbchens und damit je grösser der Druck, d. h. die Konzentration ist, um so rascher wird der Austausch vor sich gehen¹⁶⁾.

Wenn es sich bei den angeführten Beispielen auch nur um thermische Reaktionen handelt, die unter extremeren Bedingungen ausserhalb des Massenspektrometers durchgeführt wurden, so besteht jedoch kein Zweifel, dass derartige Umalkylierungen auch beim Einlassen einer Probe ins Massenspektrometer – eventuell katalysiert durch Metalle – auftreten können. Derartige Reaktionen sind besonders dann zu erwarten, wenn die untersuchten Systeme Teile höhermolekularer und damit schwerer zu verdampfender Molekeln sind, wie es die erwähnten Beispiele des Voacamins und des Yohimbin-methochlorids sehr eindrücklich zeigen. Zu thermischen Umalkylierungen scheinen besonders N-Alkylamine und Carbonsäureester zu neigen. Phenole, Phenyläther und Thiophenyläther zeigen wesentlich weniger Bereitschaft zu derartigen Austauschreaktionen.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt. Ferner sind wir Herrn Dr. J. RUTSCHMANN (SANDOZ AG, Basel) für die Überlassung einer Probe Dihydro-nor-lysergsäure-methylester, Herrn N. BILD für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn cand. phil. R. WEHRLI für die Synthese einer Modellverbindung zu Dank verbunden.

Experimenteller Teil

Für die Dünnschichtchromatogramme diente Kieselgel HF₂₅₄ (MERCK); Sichtbarmachung mittels UV.-Licht (254 nm) oder Besprühung mit Kaliumjodoplatinat-Lösung [63]. Die Gas-Chromatogramme nahm man mit einem ERBA-FRACTOVAP Modell C auf; (XE-60-Säule, 240°/130°, 0,5 N₂, 0,4 H₂, 1,0 O₂; Lösungsmittel: Äther). Die Massenspektren nahm man mit einem CEC-21-110 B-Gerät auf (Gaseinlass: 200°, 70 eV). – 1,2,3,4-Tetrahydro-N-trideuteromethyl-isochinolin (**d₃-58**) wurde nach [64] aus Isochinolin und CD₃J bereitet. – Die Trideuteromethylester **d₃-54** und **d₃-55** wurden aus den entsprechenden Säuren durch Veresterung mit H₂SO₄/CD₃OH hergestellt. – Alle Präparate wurden durch Gas- und Dünnschichtchromatographie und Massenspektrometrie auf Reinheit geprüft.

4-Benzyl-N-methyl-piperidin (59) aus 4-Benzylpyridin. 3 g frisch destilliertes 4-Benzylpyridin löste man in 10 ml Äther und erwärmte es mit 4 g CH₃J 5 Min. Das gebildete Methojodid filtrierte man ab und kristallisierte es aus Methanol/Äther zweimal um (5,2 g, Smp. 120–122°).

4 g 4-Benzyl-N-methyl-pyridinium-jodid wurden in 25 ml Methanol gelöst und 20 Std. bei 20° mit PtO₂ bei 7 atm. Druck hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators destillierte man den Alkohol ab und gab die Mischung in eine 5-proz. wässrige NaOH-Lösung, aus der das Produkt ausgeäthert, über Na₂SO₄ getrocknet und destilliert wurde. (Sdp. 73°/0,1 Torr; 1,6 g; dünn-schicht- und

¹⁶⁾ Für alle im experimentellen Teil angegebenen Reaktionen wurde Pyrexglas verwendet und das Reaktionsvolumen weitgehend konstant gehalten.

gas-chromatographisch einheitlich.) – UV. (C_2H_5OH): λ_{max} 260 nm ($\log \epsilon = 3,80$); λ_{min} 245 (3,65). Massenspektrum: m/e (rel. %) 189 (M^+ , 63), 188 (100), 98 (56), 96 (45), 91 (34), 77 (12), 83 (24), 70 (39), 55 (24), 44 (59).

o-Vinyl-benzyl-dimethylamin (**63**) aus 1,2,3,4-Tetrahydro-N-methyl-isochinolin (**58**) [65]. 300 mg 1,2,3,4-Tetrahydro-N,N-dimethyl-isochinolinium-jodid wurden in 20 ml konz. wässriger KOH-Lösung 2 Std. auf 100° erwärmt. Das gebildete Öl wurde ausgeäthert und nach Trocknen über Na_2SO_4 destilliert (Sdp. 61°/0,1 Torr); 155 mg, dünn-schicht- und gas-chromatographisch einheitlich. – UV. (C_2H_5OH): λ_{max} 242 nm ($\log \epsilon = 4,39$), 285 (3,11), 310 (2,93); λ_{min} 227 (3,96), 282 (3,09), 305 (2,43). – IR. (Film): 1626 ($>C=C<$), 1572 und 1481 (Aromat), 982 und 907 ($C=CH_2$), 771 und 755 (*o*-subst. Aromat). – NMR. (60 MHz, $CDCl_3$): 6,90–7,60 ppm (Aromatenmultipl. + 1 Vinyl-Proton; 5 H), 5,60 (Quartett; $J_1 = 17,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1 H), 5,19 (Q; $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1 H), 3,36 (Singulett; 2 H), 2,16 (S; 6 H); Totalprotonenzahl: 15 H = Standard. – Massenspektrum: m/e (rel. %) 161 (M^+ , 68), 146 (86), 134 (9), 132 (25), 131 (21), 117 (100), 115 (100), 103 (8), 102 (9), 91 (60), 77 (27), 65 (28), 63 (28), 58 (100), 51 (26), 44 (21), 42 (68), 39 (34).

Thermische Umalkylierungsversuche. Die Versuche führte man in Pyrexglasbömbchen mit äquimolaren Gemischen der betreffenden 2 Komponenten aus. Nach Einbringen des Gemisches (ca. 40 mg) wurde das Röhrchen unter Vakuum (10^{-3} Torr) abgeschmolzen. Das Innenvolumen des leeren, abgeschmolzenen Röhrchens betrug ca. 0,4 cm³. Es wurden Bombenöfen mit einer Temperaturkonstanz von $\pm 3^\circ$ benutzt. Die Reaktionsdauer wurde vom Einbringen bis zur Entnahme der Probe aus dem Ofen gemessen. Das Gemisch untersuchte man nach dem Versuch dünn-schicht- und gaschromatographisch auf mögliche Nebenprodukte. Zur massenspektrometrischen Auswertung wurden die Intensitätsmittelwerte aus jeweils 10 Messungen der 4 in Betracht gezogenen

Resultate der thermischen Versuche^{a)}.

System	Temp.	Dauer in Std.	$AQ^{11)}$	System	Temp.	Dauer in Std.	$AQ^{11)}$
d₃-54/57	260°	20	0,00	d₃-58/55^{c)}	185°	3	0,63
	320°	20	0,76		200°	3	1,05
	240°	20	1,00 ^{b)}		240°	3	(verhärzt)
55/d₃-54	260°	20	0,00	d₃-58/57^{c)}	185°	3	0,48
	320°	20	0,70		185°	3	0,77 ^{b)}
	240°	20	0,99 ^{b)}	d₃-58/59	260°	3	0,13
54/61	260°	20	0,00		280°	3	0,61
	320°	20	0,03	59/d₃-54	260°	3	d)
	240°	20	0,13 ^{b)}	59/61	240°	20	0,03
58/d₃-54^{c)}	185°	1	0,02		280°	20	0,08
	185°	3	0,04				
	185°	15	0,25				
	185°	40	0,58				
	185°	3	0,05 ^{b)}				
	185°	40	0,50 ^{b)}				

a) Die angegebenen AQ -Werte sind von einer Reihe weiterer äusserer Faktoren abhängig (Glasqualität, Reaktionsvolumen; sowie von Zersetzungsprodukten, die bei den Massenzahlen der Referenzspike auftreten). Besonders bei kleineren AQ -Werten wurden bei Versuchswiederholungen Schwankungen bis zu 40% festgestellt.

b) Dem Reaktionsgemisch wurden Spuren festes NaOH zugesetzt.

c) Bei allen Amin/Ester-Systemen wurden noch HOFMANN-Basen nachgewiesen.

d) Ausser den Produkten der thermischen Umalkylierungsreaktion werden noch andere strukturell unbekannte Verbindungen gebildet, die eine Angabe der AQ -Werte verunmöglichen.

Molekularionen-Pike (die zwei der Ausgangsverbindung und die zwei der durch Umalkylierung gebildeten Substanzen) verwendet.

Ausgangsverbindungen: Cyclohexancarbonsäure-methylester (**54**), Cyclohexancarbonsäure-trideuteromethylester (**d₃-54**), Benzoesäure-methylester (**55**), Benzoesäure-trideuteromethylester (**d₃-55**), Benzoesäure-äthylester (**56**), Phenyllessigsäure-methylester (**57**), 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-N-methyl-isochinolin (**58**), 1, 2, 3, 4-Tetrahydro-N-trideuteromethyl-isochinolin (**d₃-58**), 4-Benzyl-N-methylpiperidin (**59**), Anisol (**60**), Phenol (**61**) und Thioanisol (**62**).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. SAILER & M. HESSE, *Helv.* **51**, 1817 (1968).
- [2] H. BUDZIKIEWICZ, *Z. analyt. Chem.* **244**, 1 (1969).
- [3] T. ACZEL & H. E. LUMPKIN, *Analyt. Chemistry* **33**, 386 (1961).
- [4] F. BENOIT, J. L. HOLMES & N. S. ISAACS, *Org. Mass Spectr.* **2**, 591 (1969).
- [5] H.-J. VEITH & M. HESSE, unveröffentlichte Versuche.
- [6] T. KISHI, M. HESSE, W. VETTER, C. W. GEMENDEN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 946 (1966).
- [7] R. A. FRIEDEL, J. L. SCHULTZ & A. G. SHARKEY, *Analyt. Chemistry* **28**, 926 (1956); R. A. BROWN, W. S. YOUNG & N. NICOLAIDES, *ibid.* **26**, 1653 (1954).
- [8] H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI & D. H. WILLIAMS, «Mass Spectrometry of Organic Compounds», Holden-Day, Inc., San Francisco 1967.
- [9] M. PINAR, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [10] N. BILD & M. HESSE, *Helv.* **50**, 1885 (1967).
- [11] A. GUGGISBERG, M. HESSE, H. SCHMID, H. BÖHM, H. RÖNSCH & K. MOTHES, *Helv.* **50**, 621 (1967).
- [12] D. W. THOMAS, H. ACHENBACH & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3423 (1966).
- [13] S. PATAI, «The Chemistry of the Carbonyl Group», S. 726, Interscience Publ., London 1966.
- [14] M. CALVIN & R. M. LEMNION, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1232 (1947).
- [15] K. BANHOLZER & H. SCHMID, *Helv.* **42**, 2584 (1959).
- [16] «Organikum», S. 454, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.
- [17] E. S. GOULD, «Mechanism and Structure in Organic Chemistry», S. 500, Holt, Rinehart and Winston, New York 1959.
- [18] Vgl. *op. cit.* [16], S. 228.
- [19] I. OGNYANOV, B. PYUSKYULEV, B. BOZJANOV & M. HESSE, *Helv.* **50**, 754 (1967).
- [20] M. TOMITA, A. KATO & T. IBUKA, *Tetrahedron Letters* **1965**, 1019.
- [21] M. OHASHI, H. BUDZIKIEWICZ, J. M. WILSON, C. DJERASSI, J. LÉVY, J. GOSSET, J. LE MEN & M.-M. JANOT, *Tetrahedron* **19**, 2241 (1963).
- [22] A. SANDOVAL, F. WALLS, J. N. SHOOLERY, J. M. WILSON, H. BUDZIKIEWICZ & C. DJERASSI, *Tetrahedron Letters* **1962**, 409.
- [23] M. HESSE, W. VETTER & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 674 (1965).
- [24] J. SAUER, *Angew. Chem.* **78**, 233 (1966).
- [25] I. WYRSCH-WALRAF, A. HOFMANN & C. H. EUGSTER, unveröffentlichte Versuche (1968).
- [26] M. HESSE, H. HÜRZELER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **48**, 689 (1965).
- [27] M. HESSE, F. BODMER, C. W. GEMENDEN, B. S. JOSHI, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **49**, 1173 (1966).
- [28] R. HUG, H.-J. HANSEN & H. SCHMID, *Chimia* **23**, 108 (1969).
- [29] G. SPITELLER, «Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen», S. 98, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- [30] U. SCHWIETER, H. R. BOLLIGER, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, G. ENGLERT, M. KOFLER, A. KÖNIG, C. V. PLANTA, R. RÜEGG, W. VETTER & O. ISLER, *Chimia* **19**, 294 (1965).
- [31] W. VETTER, unveröffentlichte Versuche.
- [32] J. SAUER, *Angew. Chem.* **79**, 76 (1967).
- [33] R. C. ELDERFIELD, «Heterocyclic Compounds», Vol. 4, John Wiley & Sons, Inc., New York 1952.

- [34] T. T. CHEN, W. DÖRSCHELN, H. GÖTH, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 632 (1968).
- [35] P. KARRER, «Lehrbuch der organischen Chemie», 13. Auflage, Thieme-Verlag, Stuttgart 1959.
- [36] R. T. APLIN & W. T. PIKE, *Chemistry and Ind.* **1966**, 2009.
- [37] B. C. DAS, M. LOUNASMAD, C. TENDILLE & E. LEDERER, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **21**, 318 (1965).
- [38] I. KOMPIŠ *et al.*, unveröffentlichte Versuche.
- [39] H. BUDZIKIEWICZ & S. E. DREWES, *Liebigs Ann. Chem.* **716**, 222 (1968).
- [40] E. FRESE, D. SCHUMANN & A. SCHÖNBERG, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [41] D. W. THOMAS & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5447 (1965).
- [42] P. BOMMER, W. McMURRAY & K. BIEMANN, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 1439 (1964).
- [43] Y. MORITA, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **52**, 89 (1969).
- [44] M. HESSE, *Helv.* **50**, 42 (1967).
- [45] M. SENN, R. VENKATARAGHAVAN & F. W. McLAFFERTY, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 5593 (1966).
- [46] M. M. SHEMAKIN, A. OVCHINNIKOV, A. A. KIRYUSHKIN, E. I. VINOGRADOVA, A. I. MIROSHNIKOV, B. ALAKHOV, V. M. LIPKIN, B. SHVETSOV, N. S. WULFSON, B. V. ROSINOV, V. N. BOCHKAREV & V. M. BURIKOV, *Nature* **211**, 361 (1966).
- [47] A. STOLL, J. RUTSCHMANN & W. SCHLIENTZ, *Helv.* **33**, 375 (1950).
- [48] K. BIEMANN, «Mass Spectrometry», S. 264, MacGraw-Hill, Inc., New York 1962.
- [49] R. WILLSTÄTTER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **35**, 584 (1902).
- [50] W. SIEBER *et al.*, unveröffentlichte Versuche.
- [51] M. HESSE, *Fortschr. chem. Forschung* **8**, 608 (1967).
- [52] R. TÜMMLER, 4. Internationales Symposium, «Biochemie und Physiologie der Alkaloide», Halle 25.-28. 6. 1969.
- [53] M. HESSE & H. SCHMID, *Liebigs Ann. Chem.* **696**, 85 (1966).
- [54] M. HESSE, W. V. PHILIPSBORN, D. SCHUMANN, G. SPITELLER, M. SPITELLER-FRIEDMANN, W. I. TAYLOR & H. SCHMID, *Helv.* **47**, 878 (1964).
- [55] M. M. BADAWI, A. GUGGISBERG, P. VAN DEN BROEK, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 1813 (1968).
- [56] Z. M. KHAN, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **50**, 1002 (1967).
- [57] F. LEUZINGER, M. HESSE & H. SCHMID, *Helv.* **51**, 1641 (1968); in E. KENDRICK, *Advances in Mass Spectrometry* **4**, 163 (1968).
- [58] A. CHATTERJEE, P. L. MAJUMDER & A. B. RAY, *Tetrahedron Letters* **1965**, 159.
- [59] A. C. COPE, T. FOSTER & P. H. TOWLE, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3929 (1949).
- [60] H.-J. HANSEN, unveröffentlichte Versuche.
- [61] M. HESSE, «Indolalkaloide in Tabellen», Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1964, Ergänzungswerk 1968.
- [62] M. HANAOKA *et al.*, unveröffentlichte Versuche.
- [63] E. SCHLITTLER & J. HOHL, *Helv.* **35**, 29 (1952).
- [64] E. WEDEKIND & R. OECHSLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 3986 (1901).
- [65] J. V. BRAUN & W. TEUFFERT, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 1092 (1928).