

MASSENSPEKTREN VON BARBITURSÄUREDERIVATEN.





Hans-Friedrich Grützmacher
Chem. Staatsinstitut, Institut für Org. Chemie
und
Wolfgang Arnold
Chem.Toxikologische Abt.
Institut für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik
Universität Hamburg

(Received 17 January 1966)

Im Verlauf von Untersuchungen über die Stoffwechselprodukte der Barbitursäurederivate haben wir die Massenspektren einer Anzahl von Barbitursäuren aufgenommen, die als Hypnotica verwendet werden. Die Fragmentierung durch Elektronenbeschuß im Massenspektrometer erfolgt in übersichtlicher Weise so daß eine massenspektrometrische Strukturanalyse leicht durchgeführt werden kann. Die Massenspektren wurden mit Hilfe des direkten Probeneinlasses (1) mit einem CH₄-Massenspektrometer der MAT-Atlas-Werke, Bremen aufgenommen. Für einige Barbitursäuren wurden mit einem doppeltfokussierenden SMI-Massenspektrometer der MAT-Atlas-Werke genaue Messungen der Ionenmassen durchgeführt (Tab. 2)*).

*) Wir danken der Firma MAT-Atlas-Werke für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Messungen.

Tabelle 1: Relative Intensitäten charakteristischer Ionen in den Massenspektren von Barbitursäurederivaten.

R ₁	R ₂	M	M -HCO	A ₂	B ₁	B ₂	C ₁	C ₂	D ₂	E ₂
a) Barbitursäuren										
C ₂ H ₅	H	5,5	2,3	100	-	2,4	-	-	-	-
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,6	-	100	66,4	-	17,3	-	16,0	14,2
C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉	1,7	1,4	100	88,0	-	9,4	11,4	9,2	15,9
C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	1,2	-	100	69,5	-	3,7	2,9	1,2	6,5
C ₂ H ₅	i-C ₆ H ₁₁	2,1	6,0	100	-	60,2	11,6	5,6	8,2	9,1
C ₂ H ₅	s-C ₆ H ₁₁	2,3	-	100	-	57,3	5,0	6,8	3,8	6,7
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	1,0	-	83,3	100	-	18,2	-	3,8	22,1
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	9,6	3,7	18,0	4,7	-	3,6	100	26,9	2,8
C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	2,8	-	35,3	-	-	5,7	100	19,7	1,9
C ₂ H ₅	s-C ₄ H ₉	6,5	2,3	98,0	2,2	2,5	6,1	100	8,5	2,3
C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	1,1	16,5	100	14,0	-	2,9	71,2	21,8	12,2
C ₂ H ₅	s-C ₆ H ₁₁	1,3	26,0	100	6,5	5,4	4,9	76,7	17,6	4,9
C ₂ H ₅	C ₃ H ₆	2,4	19,7	2,1	17,3	-	100	-	80,0	2,3
C ₄ H ₇	C ₇ H ₈	15,5	2,0	12,2	35,9	-	3,7	100	20,0	6,3
	C ₂ H ₅	3,4	1,9	8,0	23,9	-	-	100	6,0	-
	C ₂ H ₅	1,0	-	8,9	16,1	-	3,4	100	1,8	-
C ₂ H ₅		1,0	-	7,2	-	-	34,8	1,7	-	-
b) Thiobarbitursäuren										
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	59,9	2,0	100	92,4	-	11,9	-	9,7	5,4
C ₂ H ₅	s-C ₆ H ₁₁	19,0	1,4	100	7,6	96,3	3,2	7,6	17,5	21,1
C ₂ H ₅	i-C ₄ H ₉	16,3	1,1	100	11,0	-	2,3	25,2	11,0	-
c) N-Methylbarbitursäuren										
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	100	71,1	-	23,7	-	9,4	17,4
	CH ₃	12,7	2,2	-	-	-	18,3	75,0	2,4	1,7
			2,4 *)						3,5	2,2 *)

*) Abspaltung von CH₃NCO

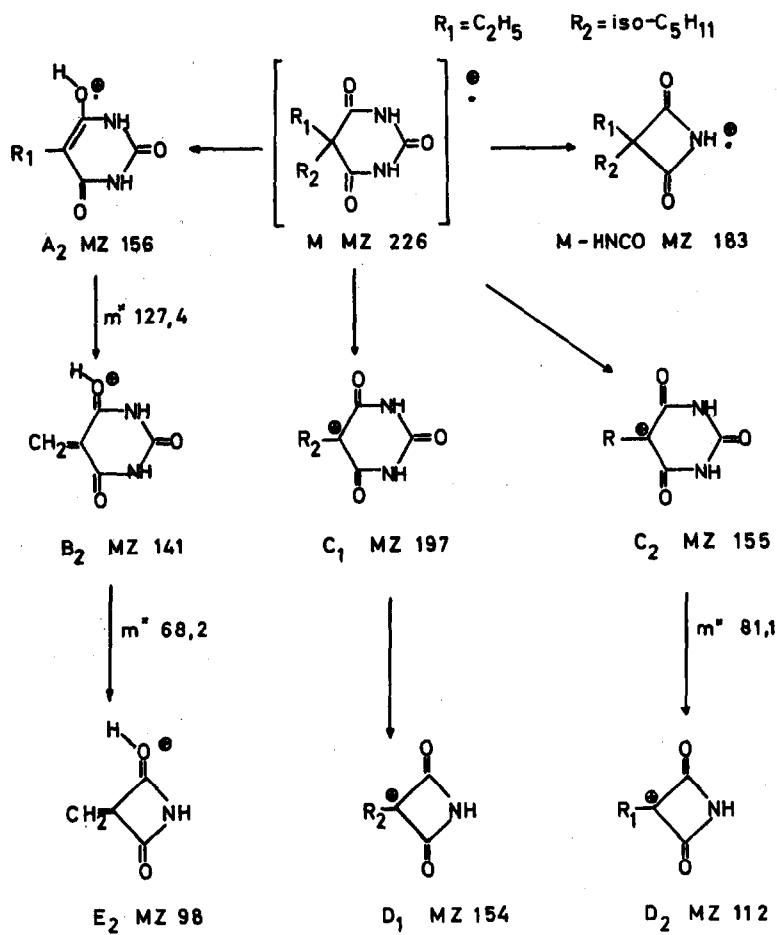
TABELLE 2: Massenbestimmungen einiger Fragment-Ionen

MZ	Barbitursäure	Formel	ber.Masse	gef.Masse
221	Evipan	$C_{11}H_{13}N_2O_3$	221,0926	221,0933
181	Kalypnon	$C_8H_9N_2O_3$	181,0612	181,0613
157	Evipan	$C_6H_9N_2O_3$	157,0613	157,0622
156	Evipan	$C_6H_9N_2O_3$	156,0535	156,0542
	Kalypnon			156,0540
	Amobarbital			156,0543
155	Evipan	$C_6H_7N_2O_3$	155,0457	155,0463
	Amobarbital			155,0463
141	Kalypnon	$C_5H_5N_2O_3$	141,0300	141,0301
	Amobarbital			141,0288
138	Kalypnon	$C_7H_8NO_2$	138,0555	138,0553
128	Äthylbarbital	$C_4H_4N_2O_3$	128,0222	128,0212
121	Kalypnon	$C_7H_8O_2$	121,0290	121,0291

Die Zerfallsreaktionen, die zu den charakteristischen Ionen in den Massenspektren der Barbitursäurederivate führen, sind im Schema aufgeführt, die angebenen Massenzahlen (mit MZ abgekürzt) und metastabilen Übergänge beziehen sich auf das Massenspektrum des Amobarbitals (Abb.1) mit $R_1 = C_2H_6$ und $R_2 = iso-C_2H_5$. Entsprechende Ionen lassen sich in den Massenspektren aller Barbitursäuren, Thiobarbitursäuren und N-Methylbarbitursäuren nachweisen (Tab.1).

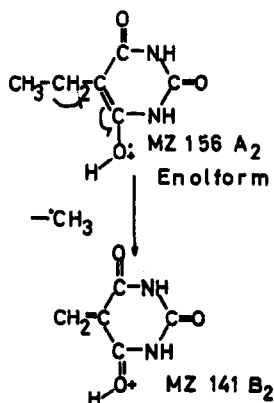
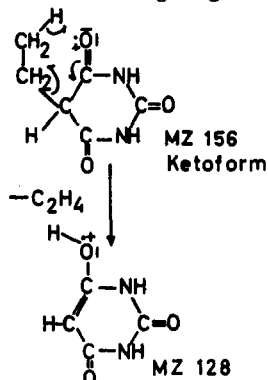
Typisch für Massenspektren von Harnstoffderivate ist die Eliminierung von HNCO-Molekülen aus Molekül- und Fragment-Ionen (2). Die bevorzugte Eliminierung von HNCS in den Massenspektren der Thiobarbitursäuren deutet darauf hin, daß an dieser Reaktion die Keto- bzw. Thioketogruppe am C-2 des Barbitursäure-ringes beteiligt ist. In den Spektren der N-Methylderivate beobachtet man neben der Abspaltung von HNCO auch die Eliminie-

ZERFALLSCHEMA



zung eines $\text{CH}_2\text{-NCO}$ -Moleküls. Die beiden anderen Zerfallswege beginnen mit der Abspaltung eines der Substituenten an C-5 als Radikal oder mit seiner Eliminierung als Olefin durch eine McLafferty-Umlagerung. Welcher dieser Abbauege bevorzugt wird hängt von der Art der Substituenten an C-5 ab.

Bei zwei gesättigten aliphatischen Substituenten im Molekül überwiegt die Olefin-Eliminierung des größeren Substituenten zum Ion A_2 . Die meisten der untersuchten Barbitursäuren dieses Typs besitzen an C-5 als kleineren Substituenten eine Äthylgruppe. Das Ion A_2 hat dann die gleiche MZ 156 und elementare Zusammensetzung wie das Molekül-Ion der Äthylbarbitursäure. Beide Ionen der MZ 156 unterscheiden sich durch ihre Struktur, es sind Keto-Enol-Tautomere. Dies zeigt sich in der unterschiedlichen Weiterreaktion beider Ionen. Das Ion mit Ketostruktur eliminiert die Äthylseitenkette als C_2H_4 , Abspaltung eines Methylradikals tritt nur in geringem Ausmaß auf. Umgekehrt wird beim Ion mit Enol-Struktur bevorzugt ein Methylradikal aus der Seitenkette abgespalten und die Eliminierung von C_2H_4 nicht beobachtet. Die enolische Doppelbindung verhindert die McLafferty-Umlagerung, während eine Bindungsspaltung in α -Stellung begünstigt wird:



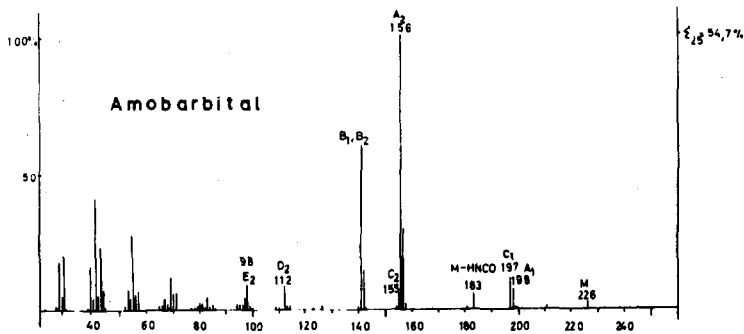


Abb.1 Massenspektrum des Amobarbitals. 70 eV, $R_1 = -C_2H_5$, $R_2 = -CH_2-CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{| \quad |}}$

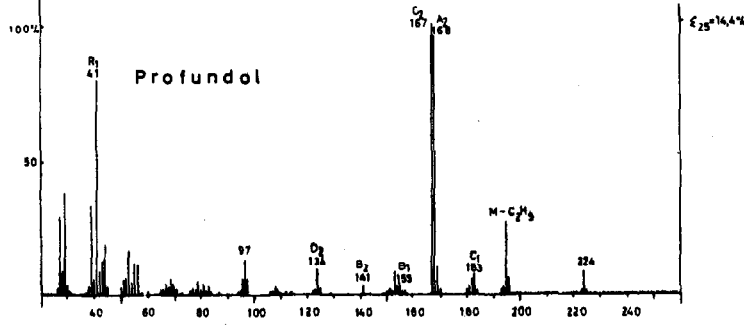


Abb.2 Massenspektrum des Profundols. 70 eV, $R_1 = -CH_2-CH=CH_2$, $R_2 = -CH-CH_2-CH_3$

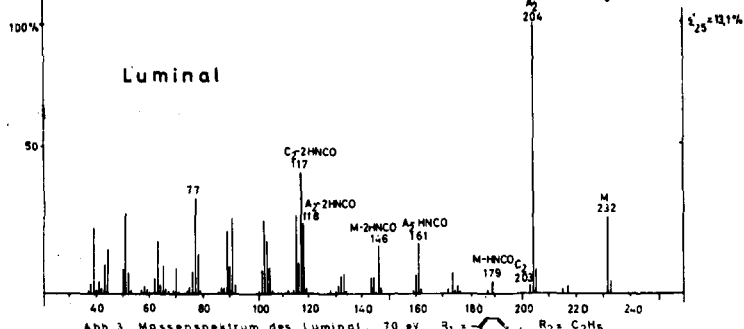


Abb.3 Massenspektrum des Luminal. 70 eV, $R_1 = \text{Benzene ring}$, $R_2 = C_2H_5$

Durch diese "Allyl-Spaltung" entsteht aus dem Ion A_2 das Ion E_2 , das dann durch Eliminierung eines HNCO bzw. HNCS-Moleküls zum Ion E_2 abgebaut wird. Die Ionen A, B und E führen zu den drei größten Peaks im oberen Bereich der Massenspektren der Barbitursäuren mit zwei gesättigten Alkylgruppen, wobei der Peak der Ionen A_2 im allgemeinen der Hauptpeak ist.

Die Abspaltung einer der aliphatischen Seitenketten als Alkyl-Radikal aus dem Molekül-Ion und nachfolgende Eliminierung von HNCO zu den Ionen C und D hat für die Massenspektren dieser Barbitursäuren geringere Bedeutung. Diese Reaktionsfolge wird jedoch in den Massenspektren solcher Barbitursäuren häufiger beobachtet, die mindestens einen ungesättigten aliphatischen Substituenten am C-5 besitzen. Als Beispiel ist in Abb. 2 das Massenspektrum des Profundols wiedergegeben. Charakteristisch für die Massenspektren dieser Verbindungs-klasse ist die häufige Bildung der Ionen C_2 durch eine Abspaltung des gesättigten Substituenten als Alkyl-Radikal neben der Olefineliminierung. Die Abspaltung des ungesättigten Substituenten, in den meisten der untersuchten Verbindungen eine Allylgruppe, als Alkenyl-Radikal zum Ion C_1 besitzt dagegen keine Bedeutung. Beim Phanodorm und Medomin mit einem $\Delta^{1,2}$ -Cyclohexenyl- bzw. -Cycloheptenyl-Substituenten ist dies leicht zu erklären, da die Ionen C_2 hier durch Allylmesomerie stabilisiert werden können, und die Spaltung der Bindung zwischen Barbitursäurering und $\Delta^{1,2}$ -Cycloalkenylring energetisch ungünstig ist. Für Derivate mit einem Allyl- bzw. 2-Butenyl-Substituenten trifft dies aber nicht zu. Hier sollte man erwarten, daß die Abspaltung eines Allyl-Radikals energetisch günstiger ist als die eines Alkyl-Radikals. Wir vermuten daher, daß in den Molekül-Ionen eine Isomerisierung unter Verschiebung der Doppelbindung in der Allylseitenkette eintritt.

Die Eliminierung einer längeren Alkylseitenkette durch

eine McLafferty-Umlagerung unter Bildung von Ionen des Typs A_2 wird auch bei diesen Barbitursäurederivaten gefunden. Die Weiterreaktion zu Ionen des Typs B_2 ist jedoch wegen der energetisch ungünstigen Spaltung einer Bindung in Nachbarschaft zur Doppelbindung erschwert. Die Intensität der Ionen B_2 ist daher klein. Ebenso tritt eine Eliminierung des Allylsubstituenten durch eine McLafferty-Umlagerung, die zu den Ionen A_1 und B_1 führt, nur in geringem Ausmaß auf. Im Massenspektrum des Kalypnons ($R_1 = C_4H_7$, $R_2 = C_2H_5$) sind jedoch die Peaks der Ionen A_1 und B_1 mit 77,5 % bzw. 35,9 % rel. Intensität groß. Sowohl metastabile Übergänge als auch die Massenbestimmungen dieser Ionen zeigen, daß hier die 2-Butenyl-Seitenkette als C_4H_6 abgespalten wird. Diese Reaktion kann gleichfalls am einfachsten durch eine vorhergehende Isomerisierung des Molekül-Ions unter Wanderung der Doppelbindung erklärt werden.

Die Massenspektren der Barbitursäuren besitzen im Massenbereich unter der MZ 100 einige Peaks von Ionen, die durch die Seitenkette am C-5 gebildet werden. Die rel. Intensitäten dieser Peaks sind nicht in die Tabelle 1 aufgenommen worden. Für eine massenspektrometrische Strukturbestimmung haben sie nur in den Spektren von Barbitursäure mit ungesättigten Substituenten Bedeutung, da in diesem Fall die Intensität der aus der ungesättigten Seitenkette entstehenden Ionen groß ist. So wird im Massenspektrum des Cyclopals ($R_1 = C_3H_5$, $R_2 = \text{cyclo-}C_5H_7$) der Hauptpeak bei der MZ 67 von den $C_5H_7^+$ -Ionen der Cyclopentenyl-Seitenkette gebildet.

Im Massenspektrum des Cyclopals wird mit 30 % rel. Intensität ein Peak bei der MZ 169 gefunden, dessen Entstehung nicht durch die im Schema aufgeführten Reaktionen erklärt werden kann. Das Ion der MZ 169 muß durch

Abspaltung des Cyclopentenyl-Substituenten unter Wanderung zweier H-Atome zum Rest des Moleküls gebildet werden. Eine analoge Reaktion, Abspaltung des Cyclohexenylrestes unter Wanderung von zwei H-Atomen, führt im Massenspektrum des Evipans ($R_1 = \text{Cyclo-C}_6\text{H}_9$, $R_2 = \text{CH}_3$) zum Hauptpeak bei der MZ 157. Diese Fragmentierung wird in den Massenspektren der übrigen Barbitursäuren mit einem alicyclischen ungesättigten C-5-Substituenten nicht beobachtet. Ihr Mechanismus ist noch unbekannt.

Wegen der Besonderheiten in der Struktur der Substituenten am C-5 können auch die Massenspektren des Noctals, Luminals und Prominals durch die Reaktionen des Zerfallschemas nur unzureichend erklärt werden. Noctal besitzt am C-5 neben einer iso-Propylgruppe einen 2-Bromallylrest. Sein Massenspektrum zeigt den Peak des Molekül-Ions mit einer sehr geringen Intensität, mit größerer Intensität sind nur drei Peaks bei den MZ 209 (97,7 %), MZ167 (100 %) und MZ 124 (25,2 %) vorhanden. Die Ionen der MZ 209 entstehen durch die Abspaltung des Br-Atoms aus den Molekül-Ionen. Eine anschließende Eliminierung der iso-Propylgruppe als C_3H_6 und von HNCO ergibt die Ionen der MZ 167 und 124.

Luminal hat als Substituenten am C-5 eine Äthyl- und eine Phenylgruppe, Prominal noch zusätzlich eine N-Methylgruppe. Das Massenspektrum des Luminals ist in Abb. 3 wiedergegeben. Es zeigt deutliche Peaks für das Molekül Ion und Ionen des Typs A_2 und C_2 . Weitere charakteristische Ionen werden durch die Eliminierung von einem und zwei Molekülen HNCO aus diesen Ionen gebildet.

Die geringe Anzahl der Zerfallsreaktionen, die zu den charakteristischen Ionen der Massenspektren der Bar-

bitursäurederivate führen, und ihre Abhängigkeit von der Natur der Substituenten am C-5 ließen vermuten, daß die Massenspektrometrie sehr gut zur Strukturaufklärung von Barbitursäure-Metaboliten eingesetzt werden kann, wenn diese noch den Barbitursäurering enthalten. Unsere bisherigen Ergebnisse, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, haben diese Vermutung in vollem Umfang bestätigt.

Literaturzitate

- 1) K. Heyns, H.F. Grützmacher, Angew. Chem. 74, 387 (1962)
- 2) G. Spitteller, M. Spitteller-Friedmann, Mh. Chemie 93, 632 (1962)