

- [18] W. E. Moddeman, J. R. Blackburn, G. Kumar, K. A. Morgan, R. G. Albridge, M. M. Jones, *Inorg. Chem.* 11, 1715 (1972).
- [19] R. A. Walton, *Coord. Chem. Rev.* 21, 63 (1976).
- [20] D. T. Clark, D. B. Adams, D. Briggs, *Chem. Commun.* 1971, 602.
- [21] J. Ebner, D. R. McFadden, D. R. Tyler, R. A. Walton, *Inorg. Chem.* 15, 3014 (1976).
- [22] B. Folkesson, *Acta Chem. Scand.* 27, 287 (1973).
- [23] G. J. Leigh, *Inorg. Chim. Acta* 14, L 35 (1975).
- [24] D. N. Hendrickson, J. M. Hollander, W. L. Jolly, *Inorg. Chem.* 9, 312 (1970).
- [25] P. M. Sherwood, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* 1976, 1791.
- [26] I. H. Hillier, V. R. Saunders, *Mol. Phys.* 22, 1025 (1971).
- [27] J. Chatt, C. M. Elson, G. J. Leigh, J. A. Connor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1976, 1351.
- [28] a) J. Chatt, J. D. Garforth, N. P. Johnson, G. A. Rowe, *J. Chem. Soc.* 1964, 601; b) J. Chatt, G. A. Rowe, *Chem. Ind. (London)* 1962, 92.
- [29] D. G. Tisley, R. A. Walton, *J. Mol. Struct.* 17, 401 (1973).
- [30] D. J. Clark, D. B. Adams, *Chem. Commun.* 1971, 740; *Chem. Phys. Lett.* 10, 121 (1971).
- [31] M. Barber, J. A. Connor, I. H. Hillier, V. R. Saunders, *Chem. Commun.* 1971, 682.
- [32] S. C. Avazino, W. L. Jolly, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6505 (1976).
- [33] D. N. Hendrickson, J. M. Hollander, W. L. Jolly, *Inorg. Chem.* 8, 2642 (1969).
- [34] W. L. Jolly, A. Bakke, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6500 (1976).
- [35] B. Folkesson, *Acta Chem. Scand.* A 28, 491 (1974).
- [36] P. Finn, W. L. Jolly, *Inorg. Chem.* 11, 893 (1972).
- [37] F. Halsboer, W. Beck, H. D. Bartunik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973, 1828.
- [38] C.-C. Su, J. W. Faller, *J. Organomet. Chem.* 84, 53 (1975).
- [39] C.-C. Su, J. W. Faller, *Inorg. Chem.* 13, 1734 (1974).
- [40] J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1959, 705.
- [41] J. Chatt, R. G. Wilkins, *J. Chem. Soc.* 1952, 273; K. Jensen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 229, 225, 250 (1936).
- [42] J. Chatt, B. L. Shaw, A. E. Field, *J. Chem. Soc.* 1964, 3466.
- [43] J. Chatt, N. P. Johnson, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1964, 2508.
- [44] J. Chatt, A. E. Field, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1963, 3371.
- [45] J. Chatt, R. G. Hayter, *J. Chem. Soc.* 1961, 896.
- [46] J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1437.
- [47] J. Chatt, N. P. Johnson, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. A* 1967, 604.
- [48] J. Chatt, R. H. Crabtree, E. A. Jeffery, R. L. Richards, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973, 1167.
- [49] W. Hieber, V. Frey, P. John, *Chem. Ber.* 100, 1961 (1967).
- [50] J. Chatt, N. P. Johnson, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1964, 1662.
- [51] J. Chatt, A. A. Williams, *J. Chem. Soc.* 1951, 3061.
- [52] J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* 1962, 5075.
- [53] J. Chatt, R. G. Hayter, *J. Chem. Soc.* 1961, 2605.
- [54] J. Chatt, R. G. Hayter, *J. Chem. Soc.* 1961, 5507.
- [55] W. Bathelt, zitiert von P. John, *Chem. Ber.* 103, 2178 (1970).
- [56] H. Tengler, zitiert von P. John in [55].
- [57] W. Hieber, H. Tengler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 318, 136 (1962).
- [58] J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1811.
- [59] R. W. Adams, J. Chatt, N. E. Hooper, G. J. Leigh, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1974, 1075.

## Chemische Ionisation – ein stark Bedeutung gewinnendes massenspektrometrisches Analysenverfahren

Von Wilhelm J. Richter und Helmut Schwarz<sup>[\*]</sup>

Die Art der Ionisation eines Moleküls hat großen Einfluß auf sein Verhalten im Massenspektrometer und damit auf die Informationen, die seinem Massenspektrum entnommen werden können. Bei der Chemischen Ionisation wird zunächst ein Reaktandgas, z. B. Methan, durch Elektronenstoß ionisiert. Die in Ion/Molekül-Reaktionen entstandenen Reaktand-Ionen, vor allem  $[\text{CH}_5]^+$ ,  $[\text{C}_2\text{H}_5]^+$  und  $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , reagieren nun „chemisch“ mit dem Substrat M im Sinne von Säure/Base-Reaktionen zu Ionen vom Typ  $[\text{MH}]^+$ ,  $[\text{M}(\text{C}_2\text{H}_5)]^+$  usw., die anschließend mehr oder weniger stark fragmentieren. Chemische Ionisation kann aber auch im Sinne von Redox-Reaktionen durch Ladungsaustausch bewirkt werden, indem sich Ionen eines (H-freien) Reaktandgases, z. B.  $[\text{He}]^{++}$ , mit dem Substrat M zu Molekülionen  $[\text{M}]^{++}$  umsetzen. Die Chemische Ionisation kann nach Wunsch mehr oder weniger schonend durchgeführt werden, womit sich das Ausmaß der Bruchstückbildung innerhalb weiter Grenzen steuern läßt.

### 1. Einleitung

Die Vielseitigkeit der Massenspektrometrie<sup>[\*\*]</sup> erlaubt bei Verwendung geeigneter Geräte die Bearbeitung einer Vielfalt von Problemen, die von Untersuchungen primär wissenschaftlichen Charakters bis hin zu Untersuchungen praktischer Fragen von höchster Aktualität reicht. Studien von kinetischen,

thermodynamischen und reaktionsmechanistischen Aspekten des Verhaltens von Ionen in der Gasphase – darunter Studien extrem schneller wie auch relativ langsamer Reaktionen (Piko- bis Millisekundenbereich) –, die Erforschung der Oberflächeneigenschaften von Festkörpern, die Strukturaufklärung unbekannter Stoffe sowie der Nachweis und die quantitative Bestimmung bekannter Stoffe sind nur einige wenige Beispiele für die Einsatzmöglichkeiten der Massenspektrometrie<sup>[1]</sup>. Sehr hohe Empfindlichkeit (Nachweisgrenzen bei etwa  $10^{-14}$  g) sowie ein sonst von keiner Routinemethode der instrumentellen Analytik erreichtes Höchstmaß an stoffspezifischer Information (bezogen auf die eingesetzte Probemenge) qualifizieren die Massenspektrometrie besonders für die analytischen Anwendungen. Gemessen an der Zahl der Geräte und der publizierten Arbeiten liegt hier auch der Anwendungsschwerpunkt der Methode. Speziell für die Spurenanalytik auf umweltchemischem und biologisch-medizinischem Gebiet ist die Massen-

[\*] Dr. W. J. Richter  
Zentrale Funktion Forschung, CIBA-Geigy AG  
CH-4002 Basel (Schweiz)  
Prof. Dr. H. Schwarz  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

[\*\*] Abkürzungen: amu: Masseneinheiten ("atomic mass units"); CE: Ladungsaustausch ("charge exchange"); CI: Chemische Ionisation; EI: Elektronenstoßionisation; FD: Felddesorption; FI: Feldionisation; GC: Gaschromatographie; ICR: Ionencyclotronresonanz; MS: Massenspektrometrie; PA: Protonenaffinität; RE: Rekombinationsenergie; SIM: Selektive Ionenregistrierung ("selected ion monitoring"); TIC: Totalionenstrom ("total ion current").

spektrometrie praktisch unentbehrlich. Wie geochemische, paläontologische und archäologische, aber auch kosmochemische Studien – z. B. innerhalb des Apollo- und Viking-Projekts – eindrucksvoll belegen, ist sie aber auch aus diesen Wissenschaften nicht mehr wegzudenken.

Bei den analytischen Anwendungen ist vielfach die sichere Ermittlung des Molekulargewichtes (bei Verwendung hochauflösender Geräte auch die Festlegung der Summenformel) neben einer einwandfreien Korrelation der Bruchstücksignale mit Strukturelementen Hauptziel der Auswertung der Meßergebnisse. Bei der üblichen Ionisation durch Elektronenstoß fällt einschränkend oder erschwerend ins Gewicht, daß die Probe nur im Dampfzustand ionisierbar ist und die erzeugten Molekülonen  $[M]^{+}$  nicht selten so instabil sind, daß sie nicht – oder nicht mit der gewünschten Sicherheit – nachgewiesen werden können. Weitere Einschränkungen ergeben sich daraus, daß schwerflüchtige oder auch thermisch labile Verbindungen vor der eigentlichen Ionisation isomerisieren oder pyrolysieren können und eine Isomerisierung außerdem nach der Ionisation stattfinden kann.

Durch Erweiterungen des methodischen Repertoires der Massenspektrometrie konnten diese Nachteile in den letzten Jahren in hohem Maß überwunden werden. Was die Bruchstück/Teilstruktur-Korrelation angeht, ermöglichen heute die Stoßaktivierungsmassenspektrometrie<sup>[2]</sup> und andere Verfahren<sup>[3]</sup> die Verifizierung von Ionenstrukturen, so daß auf viel fundierterer Basis als früher aus Fragmenten auf die Struktur von Molekülonen, und damit – mit den obigen Einschränkungen – auch auf die Struktur intakter Moleküle geschlossen werden kann. Bei der Bestimmung von Molekulargewichten konnte sogar ein mehrfacher Durchbruch erzielt werden. Hier sind in erster Linie drei neuartige Techniken von Interesse: 1. Die von *Beckey* und seiner Schule entwickelte Felddesorptions-Massenspektrometrie<sup>[4a]</sup>, speziell in ihrer Variante der Kationisierung<sup>[4b–4d]</sup>; 2. das noch junge Verfahren der Ionisation mit strahlenden Isotopen (Californium-252-Quelle)<sup>[5]</sup>; 3. die von *Munson* und *Field*<sup>[6]</sup> entwickelte Methode der Chemischen Ionisation<sup>[\*]</sup>, die das Thema dieses Aufsatzes bildet. Die beiden ersten Verfahren bewirken eine sehr schonende, d. h. mit geringer Energieübertragung verbundene Ionisation der Substrate; als Folge werden durch Unterdrückung der Bruchstückbildung ausgeprägte Molekülonen oder auch Addukte der Moleküle mit Protonen oder Alkalimetall-Ionen erzeugt. Die beiden Verfahren erweitern den Anwendungsbereich der Massenspektrometrie beträchtlich, indem sie im Gegensatz zur Elektronenstoßionisation (EI) auch die Untersuchung intakter, nicht unzerstört verdampfbarer Verbindungen ermöglichen. Für die Chemische Ionisation (CI) gilt nur der Vorzug der schonenden Ionisation; allerdings kann hier das Ausmaß der Bruchstückbildung innerhalb weiter Grenzen gesteuert, und damit der Anteil an Molekulargewichts- und an Strukturinformation durch Abändern der Versuchsbedingungen nahezu beliebig den Erfordernissen angepaßt werden. Die Chemische Ionisation ist somit häufig eine Alternative zur Elektronenstoßionisation, während die beiden anderen Verfahren bisher eher Komplementärtechniken gleichkommen.

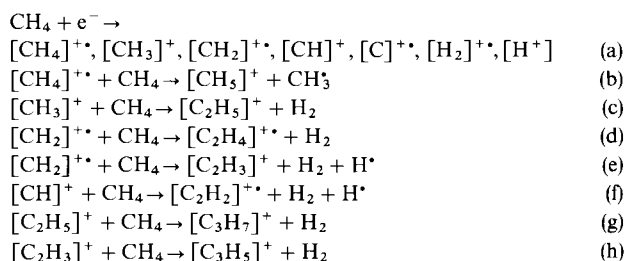
[\*] Der Begriff Chemische Ionisation (CI) ist nicht synonym mit Chemi-Ionisation. Die Chemi-Ionisation bewirkt die Ionisation eines Substrats durch Wechselwirkung mit elektronisch angeregten Neutralpartikeln [8].

Dieser wichtigen Stellung<sup>[\*]</sup> innerhalb der modernen massenspektrometrischen Analyse entsprechend wurde die Chemische Ionisation in mehreren zum Teil schon älteren, zum Teil auch spezielle Aspekte betonenden Übersichten<sup>[1b, 7]</sup> besprochen. Der vorliegende Aufsatz kann sich daher auf neuere Gesichtspunkte und Ergebnisse konzentrieren.

## 2. Physikalisch-chemische Aspekte

### 2.1. Plasmaerzeugung und Substationisation

Führt man die Elektronenstoßionisation einer Verbindung, z. B. Methan, nicht unter den üblichen Hochvakuumbedingungen (ca.  $10^{-9}$  bar) durch, sondern bei ca.  $10^{-3}$  bar, dann können die primär erzeugten Molekül- und Fragment-Ionen [Gl. (a)] infolge der verminderten freien Weglänge in schnellen Ion/Molekül-Reaktionen<sup>[9]</sup> mit neutralen Methanmolekülen weiterreagieren. Je nach Druck, Temperatur und anderen instrumentellen Parametern, die die Verweilzeit der geladenen Partikeln im Stoßraum (Ionenquelle) bestimmen, werden dabei bestimmte Konzentrationen von Sekundär- und Tertiär-Ionen aufgebaut [Gl. (b)–(h)]. Bei einem Druck von ca. 1 mbar verteilen sich mehr als 95 % des gesamten Ionenstroms auf folgende Spezies:  $[CH_5]^+$  (48 %),  $[C_2H_5]^+$  (41 %) und  $[C_3H_5]^+$  (6 %).

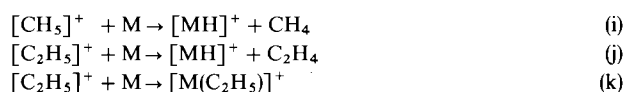


Befindet sich nun in diesem „Methan-Plasma“ eine zweite Verbindung M in einer um Größenordnungen geringeren Konzentration (meist  $1 : < 10^{-4}$ ), so kann sie infolge der „Abschirmung“ durch die  $CH_4$ -Moleküle zwar nicht direkt durch Elektronenstoß (einen *physikalischen* Vorgang), jedoch durch bimolekulare Reaktionen mit den obigen Spezies, d. h. durch *chemische* Prozesse, in Ionen übergeführt werden. Sowohl die  $[CH_5]^+$ -Ionen als auch die  $[C_2H_5]^+$ -Ionen können in Protonenübertragungsreaktionen gegenüber M als Brønsted-Säuren [Gl. (i) und (j)], das  $[C_2H_5]^+$ -Ion bei der Bildung kollisionsstabilisierter Komplexe [Gl. (k)] aber auch als Lewis-Säure fungieren. Bei der Bildung der Ionen  $[MH]^+$  und  $[M(C_2H_5)]^+$  (man spricht hier auch von „Quasimolekülonen“  $[QM]^+$  [\*\*\*]) ist Methan somit bei einem Druck von ca. 1 mbar (dem üblichen CI-Arbeitsdruck) ein „Reaktandgas“, die Verbindung M ein CI-Substrat.

[\*] Die wachsende Bedeutung der Chemischen Ionisation erkennt man u. a. daran, daß von 1966 bis 1971 erst etwa 30 Arbeiten auf diesem Gebiet erschienen waren [7i], bis 1976 aber bereits mehr als eintausend. – Dr. H.-M. Schiebel, Technische Universität Braunschweig, sei für die Hilfe bei der Literaturrecherche bestens gedankt.

[\*\*] Zur Struktur des Ions  $[CH_5]^+$  und einiger homologer Carbonium-Ionen vgl. [10].

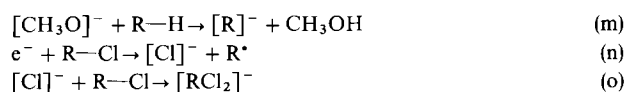
[\*\*\*] Obwohl diese Bezeichnung im strengen Sinn irreführend ist (vgl. [1 b, 74]), wird sie aus Zweckmäßigkeitsgründen hier beibehalten.



Neben diesem in der Praxis häufig benutzten Säure/Base-Typ der Ionisation, bei dem ausschließlich „closed shell“-Ionen auftreten, kommt in der Chemischen Ionisation im weitesten Sinn[\*] aber auch jenen Ion/Molekül-Reaktionen Bedeutung zu, bei denen das Substrat durch Ladungsaustausch (CE) ionisiert wird. Solche CE-Prozesse, die dem Redox-Reaktionstyp entsprechen und wie die Elektronenstoßionisation zu „echten“ Molekülionen führen, d. h. Spezies mit „open shell“-Charakter [Gl. (l)], treten besonders bei Reaktandgasen in den Vordergrund, die keine H-Atome enthalten (Edelgase, N<sub>2</sub>, NO, O<sub>2</sub>, CO).



Der Säure/Base- wie auch der Redox-Typ der Substrat-ionisation findet, ähnlich wie bei der Elektronenstoßionisation, jeweils in der Erzeugung negativer Ionen ein Gegenstück. Während „negative CE“ (NCE) auf dem Resonanzeinfang thermischer Elektronen beruht, wie sie etwa in einem N<sub>2</sub>-Plasma anwesend sind (Elektronenanlagerung), findet bei „negativer CI“ (NCI) des Säure/Base-Typs analog zur positiven Variante sowohl eine Protonenübertragung (allerdings in umgekehrter Richtung) als auch die Bildung von Anlagerungskomplexen statt. Anionische Reaktand-Ionen wie  $[\text{CH}_3\text{O}]^-$  (aus CH<sub>3</sub>O-NO als Reaktandgas) [Gl. (m)]<sup>[11a]</sup> oder  $[\text{Cl}]^-$  (aus dem Substrat durch dissoziative Elektronenanlagerung [Gl. (n) und (o)]<sup>[11b, 11c]</sup> fungieren nun als Brønsted- bzw. Lewis-Basen statt -Säuren.



## 2.2. Energetik der Ionisation und Bruchstückbildung

### 2.2.1. Thermodynamische Faktoren

Der Anteil der Prozesse (i)–(k) an der Ionisation des Substrats wird in erster Linie durch dessen Struktur sowie die Art des gewählten Reaktandgases bestimmt. Allgemein gilt, daß nur exotherme Ion/Molekül-Reaktionen hohe Reaktionsgeschwindigkeiten besitzen<sup>[9]</sup>. Diese für die Chemische Ionisation grundlegende Bedingung ist im Säure/Base-Fall für die Protonenübertragung [Gl. (i) und (j)] immer dann erfüllt, wenn die Protonenaffinität (PA)<sup>[\*\*]</sup> von M größer als die der korrespondierenden Base (z. B. CH<sub>4</sub> bzw. C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) des jeweiligen Reaktand-Ions ( $[\text{CH}_5]^+$  bzw.  $[\text{C}_2\text{H}_5]^+$ ) ist. Die PA-Werte einiger gebräuchlicher Reaktandgase sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Eine erste Konsequenz dieser energetischen Vorbedingung der Ionisation besteht darin, daß durch Reaktandgaswahl eine

Tabelle 1. Protonierende Reaktandgase, Hauptreaktand-Ionen und Protonenaffinität (PA) der jeweils korrespondierenden Base (Chemische Ionisation (CI)) [7, 12b, 12d].

Reaktandgas	Brønsted-Säure	PA [kcal/mol]
H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub> <sup>+</sup>	101
CH <sub>4</sub>	CH <sub>5</sub> <sup>+</sup>	126
H <sub>2</sub> O	H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	169
CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> OH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	182
i-C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <sup>+</sup>	193 (i-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> )
NH <sub>3</sub>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	201

mehr oder minder ausgeprägte Selektivität bezüglich der Substrate erreicht werden kann. So bewirkt die Chemische Ionisation mit NH<sub>3</sub> als Reaktandgas  $[\text{CI}(\text{NH}_3)]$  im Gegensatz zur universell protonierenden Chemischen Ionisation mit CH<sub>4</sub>  $[\text{CI}(\text{CH}_4)]$  bei gesättigten, aber auch nichtkonjugierten ungesättigten Ketonen (PA-Werte < 200 kcal·mol<sup>-1</sup><sup>[7h, 12]</sup>) keine Protonierung zu  $[\text{MH}]^+$ -Ionen, sondern nur noch die Bildung ihrer Vorstufe, d. h. des (stabilisierten) Stoßkomplexes  $[\text{M}(\text{NH}_4)]^+$ , bei dem der vollständige (endotherme) H<sup>+</sup>-Transfer nicht mehr vollzogen ist. Infolge der durch Konjugation erhöhten Protonenaffinität liefern dagegen α,β-ungesättigte Ketone auch mit NH<sub>3</sub> als Reaktandgas die entsprechenden  $[\text{MH}]^+$ -Ionen in hoher Ausbeute<sup>[13]</sup>. Eine zweite, nicht minder wichtige Folge der Energiebilanz des Ionisationsprozesses besteht darin, daß die Exothermizität (d. h. die Differenz der PA-Werte von Substrat und korrespondierender Base des Reaktand-Ions) die Stabilität der  $[\text{MH}]^+$ -Ionen, und somit das Ausmaß des Zerfalls in Ionen kleinerer Masse unter Verlust von Neutralteilchen, entscheidend mitbestimmt. So liefern energiereiche Reaktand-Ionen wie  $[\text{H}_3]^+$  oder  $[\text{CH}_5]^+$  z. B. durch Protonierung von Alkoholen ROH, die generell viel protonenaffiner als die entsprechenden Reaktandgase (H<sub>2</sub> bzw. CH<sub>4</sub>) sind, hochangeregte  $[\text{ROH}_2]^+$ -Ionen, die fast vollständig unter Abspaltung des vorgebildeten Wassermoleküls in  $[\text{R}]^+$ -Bruchstücke zerfallen. Verwendet man zur Ionisation dagegen  $[\text{H}_3\text{O}]^+$ -Ionen, dann werden aufgrund der geringen PA-Unterschiede zwischen H<sub>2</sub>O und ROH relativ stabile und somit auch nachweisbare  $[\text{ROH}_2]^+$ -Ionen erhalten. Diese schon eingangs erwähnte Möglichkeit der Steuerung der Bruchstückbildung durch Reaktandgaswahl ist neben der gleichfalls damit erreichbaren Veränderung der Selektivität ein wesentlicher, analytisch ausnutzbarer Freiheitsgrad der Methode.

Für die Ionisation durch Ladungsaustausch (CE) gilt Analoges. Auch hier läßt sich die Reaktivität der primär gebildeten  $[\text{M}]^{+\bullet}$ -Ionen durch geeignete Wahl der ionisierenden Spezies steuern. Der Energieinhalt der Molekülionen  $[\text{M}]^{+\bullet}$  wird in diesem Fall durch die Differenz der Rekombinationsenergie (RE) der Reaktandgas-Ionen (in Gl. (l) von  $[\text{He}]^{+\bullet}$ ) und des Ionisationspotentials (IP) von M (das bei organischen Verbindungen im Bereich 7–12 eV liegt) bestimmt<sup>[14]</sup> (RE-Werte einiger typischer CE-Reaktandgase sind in Tabelle 2 aufgeführt).

Tabelle 2. Redox-Reaktandgase, Rekombinationsenergie (RE) (Ionisation durch Ladungsaustausch (CE)) [12a].

Reaktandgas	RE [eV]
He	24.6
Ne	21.5
Ar	15.7
N <sub>2</sub>	15.6
Kr	14.0
Xe	12.1

[\*] Manche Autoren beschränken die Bezeichnung Chemische Ionisation auf diesen Säure/Base-Reaktionstyp [Gl. (i)–(k)] und sehen Ladungsaustauschprozesse [Gl. (l)] als eigenständigen Ionisationstyp an. Gemeinsam ist beiden Ionisationsarten die Anwendung von Ion/Molekül-Reaktionen.

[\*\*] Die Protonenaffinität (PA) ist als Reaktionsenthalpie  $\Delta H^\circ$  der Reaktion  $[\text{MH}]^+ \rightarrow \text{M} + [\text{H}]^+$  definiert. Umfassende Sammlung von PA-Werten sowie kritische Kommentierung der Meßmethoden siehe [7h] bzw. [12b–12d].

Entsprechend entstehen bei Verwendung von Helium sehr stark, häufig sogar vollständig fragmentierende Molekülionen, während die schweren Edelgase in der Regel Molekülionen ergeben, die nur wenig fragmentieren.

Wie solche Energieeffekte geschickt ausgenutzt und die beiden Typen der Chemischen Ionisation wirkungsvoll kombiniert werden können, zeigt in Abbildung 1 das mit einem binären Reaktandgassystem<sup>[15]</sup> (Ar/H<sub>2</sub>O; vgl. auch Abschnitt 4.2.1) erhaltene CE/CI-Mischspektrum von 4,5 $\alpha$ -Dihydrocorticosteron (1)<sup>[15a]</sup>. Einerseits werden durch milde Protonierung mit der schwachen Brønsted-Säure [H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> ( $m/e=19$ ) [MH]<sup>+</sup>-Ionen mit einer für den ROH-Verbindungstyp bemerkenswerten Stabilität (ca. 50 % relative Intensität trotz mehrfa-

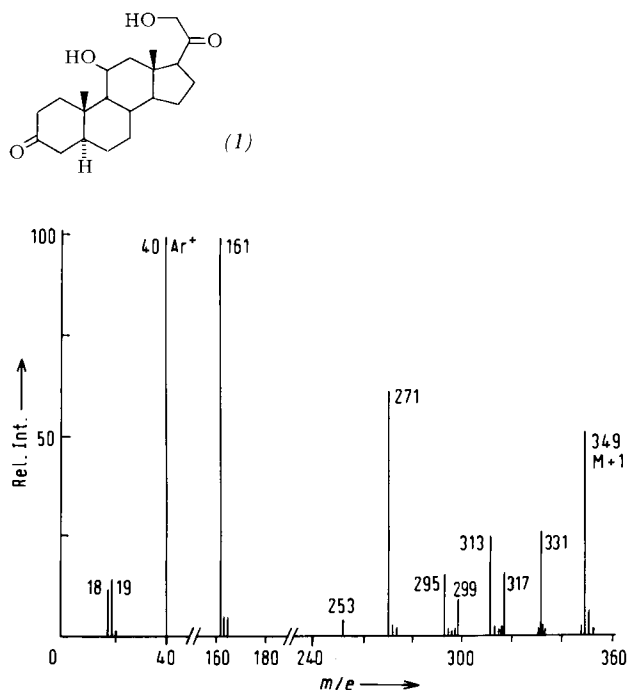


Abb. 1. CE/CI(Ar/H<sub>2</sub>O)-Spektrum von 4,5 $\alpha$ -Dihydrocorticosteron (1).

chen Folgeverlusts von H<sub>2</sub>O) als sicheres Molekulargewichtsindiz erzeugt; andererseits bewirken [Ar]<sup>+</sup>-Ionen ( $m/e=40$ ) als wesentlich aggressiveres Agens des Redox-Typs parallel dazu die Bildung recht instabiler [M]<sup>+</sup>-Molekülionen (knapp 2 % sind als solche registrierbar), die aber gerade in ihrer ausgeprägten, ähnlich wie bei der Elektronenstoßionisation verlaufenden Bruchstückbildung wertvolle Strukturhinweise erbringen.

## 2.2.2. Kinetische Faktoren

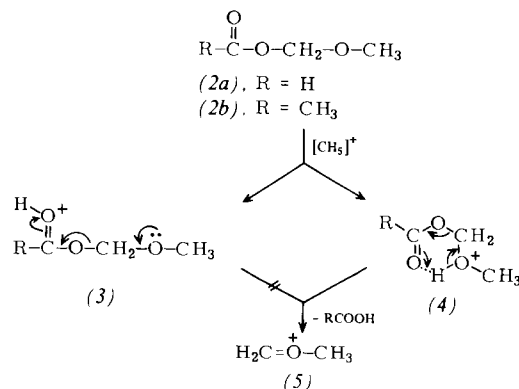
Neben der Exothermizität des Ionisationsprozesses ist bei gegebenem Substrat auch die Reaktionstemperatur, hier bei der Chemischen Ionisation die Temperatur des Reaktandgases, für das Ausmaß der Fragmentierung entscheidend, da sie ja Beiträge zur inneren Energie der ionisierten Partikel liefert. Bei der Elektronenstoßionisation kann die innere Energie der im Hochvakuum entstehenden Ionen *nicht* durch eine Boltzmann-Verteilung dargestellt werden, die Voraussetzung einer exakten mathematischen Beschreibung und formal kinetischen Behandlung der Temperaturabhängigkeit der Spektren<sup>[\*]</sup> wä-

[\*] Daß auch unter reinen EI-Bedingungen die Temperatur das Ausmaß der Fragmentierung beträchtlich beeinflussen kann, wurde von Spiteller<sup>[16]</sup> gezeigt.

re. In prinzipiellem Gegensatz dazu ermöglicht bei der Chemischen Ionisation die hohe Zahl von Stößen der gebildeten Ionen mit überschüssigem Reaktandgas (die Stoßzahl liegt je nach Druck, Temperatur und Verweilzeit der Ionen in der Quelle zwischen  $1 \cdot 10^2$  und  $2 \cdot 10^{3(7)}$ ) meist eine ausreichende Gleichgewichtseinstellung und damit eine Boltzmann-Verteilung der inneren Energie. Aus Studien der Temperaturabhängigkeit der Bruchstückbildung können dann nach Field<sup>[7], [17]</sup> die kinetischen Parameter, d. h. Aktivierungsenergie und präexponentieller Faktor (Frequenzfaktor)  $\nu$ , erhalten werden.

## 2.3. Spezielle Untersuchungen

Die Möglichkeit, kinetische Parameter eines Fragmentierungsvorgangs experimentell zu bestimmen, ist für die Untersuchung grundsätzlicher reaktionsmechanistischer Fragen sehr wertvoll. So konnte gezeigt werden<sup>[18]</sup>, daß die Abspaltung von RCOOH aus den [MH]<sup>+</sup>-Ionen von Methoxymylestern (2) (Schema 1) nach dem gleichen Mechanismus wie deren säurekatalysierte Solvolyse verläuft<sup>[19]</sup>. Aus den relativ kleinen Werten der Frequenzfaktoren [ $\nu=4.5 \cdot 10^9$  und  $6.5 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$  für (2a) bzw. (2b)] ergibt sich die wichtige Schlußfolgerung, daß im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion nicht etwa ein einfacher Bindungsbruch [(3)  $\rightarrow$  (5)], sondern eine Umlagerung über eine relativ hochgeordnete Zwischenstufe [(4)  $\rightarrow$  (5)] erfolgt. Bei den zu (2) analogen Methylthiomylestern ließ sich die strikte Korrespondenz der Kinetik der Esterspaltung in der Gasphase und in kondensierter Phase nicht nachweisen<sup>[20]</sup>.

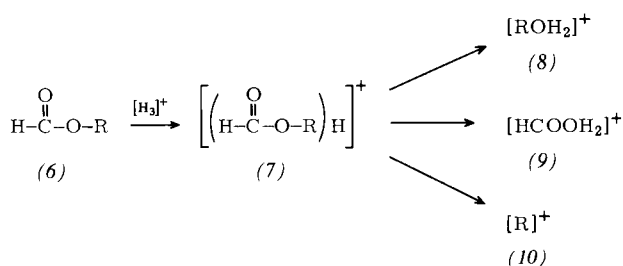


Schema 1. Fragmentierung von Methoxymylestern (2) unter CI-Bedingungen.

Kinetisch eingehend untersucht ist auch der CI-induzierte Zerfall von Benzyl- und *tert*-Amylacetat unter Verlust von Essigsäure<sup>[17, 21]</sup>. [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> bzw. [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup> bilden sich mit praktisch gleicher Aktivierungsenergie (12.3 bzw. 12.4 kcal  $\cdot$  mol<sup>-1</sup>), während  $\nu$  für die Entstehung von [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> um eine Zehnerpotenz kleiner als für die Bildung von [C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup> ist. Dieser bemerkenswerte Unterschied ist mit der Vorstellung in Einklang, daß – im Gegensatz zu den Verbindungen (2) – der *tert*-Amylester durch einfache Bindungsspaltung [analog (3)  $\rightarrow$  (5)] zerfällt, während beim Benzylester im Übergangszustand die Rotation um die Ph-CH<sub>2</sub>-Bindung infolge partiellen Doppelbindungscharakters (Stabilisierung des entstehenden Carbenium-Zentrums durch  $\pi$ -Beteiligung) teilweise eingefroren wird. Die hierdurch erniedrigte Rotationszustandssumme des aktivierten Komplexes drückt sich in einem kleineren Frequenzfaktor  $\nu$  aus.

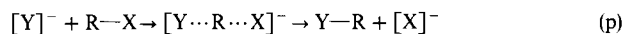
Derselbe Prozeß ist aber auch wegen seiner Temperatureffekte erwähnenswert. Wird Benzylacetat mit einer schwachen Brønsted-Säure, z. B.  $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$  (Isobutan als Reaktandgas, Isobuten als korrespondierende Base des Reaktand-Ions), protoniert, dann beobachtet man bei  $T=37^\circ\text{C}$  praktisch ausschließlich  $[\text{MH}]^+$ -Ionen. Bei  $T=196^\circ\text{C}$  ist hingegen die Konzentration der  $[\text{MH}]^+$ -Ionen erheblich gesunken, während das Spaltprodukt  $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$  nun die Basismassenlinie des Spektrums liefert. Im Gegensatz dazu wird bei Verwendung von  $[\text{CH}_5]^+$  als protonierendem Agens nur ein minimaler Temperatureffekt beobachtet (das Spaltprodukt  $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$  tritt hier innerhalb des gesamten Temperaturbereichs als Basismassenlinie auf). Dieses kontrastierende Verhalten ist darauf zurückzuführen, daß der Zerfall des mit  $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$  protonierten Benzylesters eine schwach endotherme Reaktion ist und deshalb nur mit zusätzlicher *thermischer* Aktivierung genügend schnell ablaufen kann; bei der Protonierung durch  $[\text{CH}_5]^+$  ist aufgrund der starken Exothermizität dagegen keine zusätzliche *thermische* Energie erforderlich (*chemische* Aktivierung).

Eine aufschlußreiche Studie zum Einfluß des Reaktandgases auf die Art und das Gewicht von miteinander konkurrierenden Abbaureaktionen stammt von Harrison et al.<sup>[122]</sup>. Die Autoren konnten, wiederum an protonierten Estern, zeigen, daß – in Übereinstimmung mit der Quasiäquilibrium-Theorie (QET) – ein Prozeß mit relativ hoher Aktivierungsenergie kinetisch immer dann begünstigt wird, wenn a) die innere Energie des Edukt-Ions die Aktivierungsenergie beträchtlich übersteigt und b) der Prozeß einen hohen Frequenzfaktor  $\nu$  besitzt (*einfacher* Bindungsbruch). Die Autoren beobachteten, daß bei Ionisation von (6) (Schema 2) mit  $[\text{H}_3]^+$  ( $\text{H}_2$  als Reaktandgas) in einem energetisch sehr anspruchsvollen, doch entropisch begünstigten Prozeß  $[\text{R}]^+$  (10) (ausgenommen  $\text{R}=\text{CH}_3$ ) als Hauptbruchstück gebildet wird. Bei Verwendung schwächerer Brønsted-Säuren tritt (10), da Bedingung a) nicht mehr erfüllt ist, zugunsten von (8) und (9) völlig in den Hintergrund.



Schema 2. CI-Fragmentierung von Alkylformiaten (6),  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $n\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $i\text{-C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{sec-C}_4\text{H}_9$ .

Abschließend sei erwähnt, daß mit der Chemischen Ionisation auch Strukturdetails des Übergangszustandes von  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen<sup>[23]</sup> bestimmt werden konnten. Dougherty et al. und Brauman wiesen nach, welche inhärenten Eigenschaften<sup>[24]</sup> (Struktur des Übergangszustands  $[\text{Y}\cdots\text{R}\cdots\text{X}]^-$ , Nucleophilie von  $[\text{Y}]^-$ , Substitutionsgrad von R) in die energetischen und entropischen Faktoren der untersuchten Reaktion [Gl. (p)]



eingehen. Durch Vergleich der Ergebnisse mit den Daten der in kondensierter Phase ausgeführten Reaktion konnten die Autoren indirekt Solvens-Einflüsse ermitteln.

### 3. Chemismus der Chemischen Ionisation

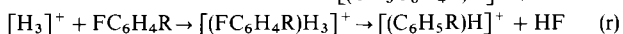
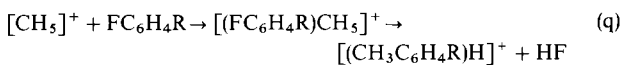
#### 3.1. Klassifizierung der Grundreaktionstypen<sup>[\*]</sup>

Sieht man einmal von den Sonderfällen des Ladungsaustausches (CE) und der „negativen CI“ (NCI und NCE) ab, so läßt sich die Vielfalt des reaktiven Verhaltens von chemisch ionisierten Substraten dank der Abwesenheit radikalischer Reaktionszentren auf wenige allgemeine Reaktionsweisen zurückführen, wie sie uns aus der Chemie von Ionen in kondensierter Phase geläufig sind. Wenn wir grob vereinfachend nur Änderungen der relativen Atomlagen berücksichtigen, sind dies folgende Grundreaktionstypen: 1. Addition, 2. Heterolyse, 3. Umlagerung, 4. Eliminierung und 5. Substitution.

##### 3.1.1. Additionsreaktionen

Unabhängig davon, welcher Art die entstehende Bindung ist, kann z. B. die in Abschnitt 2.1 beschriebene Bildung kollisionsstabilisierter Komplexe des Substrats M mit Reaktand-Ionen, allgemein einem Elektrophil  $[\text{E}]^+$ , als bimolekulare Addition angesehen werden [Gl. (k)]. Neben den „klassischen“ Elektrophilen  $[\text{C}_2\text{H}_5]^+$  und  $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$  des Methan-Plasmas sind hier noch  $[i\text{-C}_4\text{H}_9]^+$  aus Isobutan,  $[\text{NO}]^{+[14b, 25]}$ ,  $[\text{SiMe}_3]^{+[26]}$  und neuerdings  $[\text{Li}]^{+[27]}$  von Bedeutung. Bei Substraten mit nucleophilen Zentren ( $\pi$ -Elektronen von Mehrfachbindungen, funktionelle Gruppen X mit freien Elektronenpaaren) entstehen unter Bildung regulärer Zweielektronenbindungen relativ langlebige Addukte. Sind diese Zentren basische Heteroatome (z. B. in X), gilt Ähnliches auch für die schon erwähnten  $[\text{M}(\text{NH}_4)]^+$ -Addukte, in denen partielle Bindungen die Komplexierung besorgen (Wasserstoffbrücken  $\text{M}\cdots\text{H}\cdots\text{NH}_3$  und eventuell weitere H-Brücken in chelatartigen Strukturen, falls M zusätzlich basische Zentren enthält). Hierher gehören auch die unter bestimmten Bedingungen (relativ lange Ionenextraktionszeiten, hoher Partialdruck von M) auftretenden Cluster-Ionen  $[\text{M}_2\text{E}]^{+[28]}$ . Gemeinsam ist allen diesen stabilen Addukten die analytische Signifikanz, die ihnen bei der eindeutigen Ermittlung des Molekulargewichts unbekannter Verbindungen zukommt (vgl. Abschnitt 5.1.1 und 5.1.2).

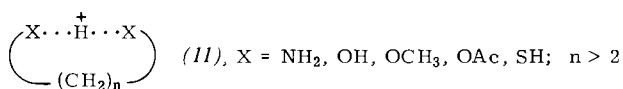
Diesen langlebigen Produkten von Additionsreaktionen stehen kurzlebige Stoßkomplexe gegenüber, die sich infolge raschen Zerfalls nur indirekt, nämlich in Bruchstücken oft unerwarteter Zusammensetzung, zu erkennen geben. Daß sogar  $[\text{CH}_5]^+$  und  $[\text{H}_3]^+$ , d. h. ausgesprochene Brønsted-Säuren, mit X-substituierten Arenen Komplexe dieser Art bilden, konnte 1975 gezeigt werden<sup>[29]</sup>. In beiden Fällen wird HX vollständig abgespalten, was – im Endresultat – einer ungewöhnlich anmutenden Substitution von X durch  $\text{CH}_3$  oder H entspricht [Gl. (q) bzw. (r)].



Als intramolekulare Additionsreaktion, d. h. als Gegenstück zur Bildung bimolekularer Addukte  $[\text{ME}]^+$  und  $[\text{M}_2\text{E}]^+$ , kann z. B. die H-Brückenbildung in  $[\text{MH}]^+$ -Ionen bestimmter bifunktionaler Verbindungen angesehen werden. Die Entste-

[\*] Ein ausführlicher Klassifizierungsversuch liegt in [7j] vor.

hung cyclischer Strukturen (11) ergibt sich u. a. für  $\alpha,\omega$ -Diamine<sup>[30]</sup> und  $\alpha,\omega$ -Dimethoxyalkane<sup>[31]</sup> aus den Protonenaffinitäten, die höher als bei analogen monofunktionellen Verbindungen sind, sowie aus der stark negativen Entropie der Protonie-



rung. Sowohl ab-initio-Berechnungen<sup>[32]</sup> als auch die Korrelation der thermochemischen Daten mit der Ringgröße von (11) favorisieren eine lineare Geometrie der Bindung ( $\text{X} \cdots \text{H}^+ \cdots \text{X}$ ). Bei konformativ beweglichen Systemen können sich makrocyclische Strukturen des Typs (11) mit bis zu 49 Ringgliedern bilden<sup>[33]</sup>; bei kurzketigen Diolen unterbleibt jedoch die kinetisch besonders begünstigte Ringbildung sofort, wenn Dreifachbindungen oder *trans*-konfigurierte Doppelbindungen vorliegen<sup>[34]</sup>. Reaktive Konsequenzen der Bildung solcher interner Addukte sind in Abschnitt 3.1.5 erörtert.

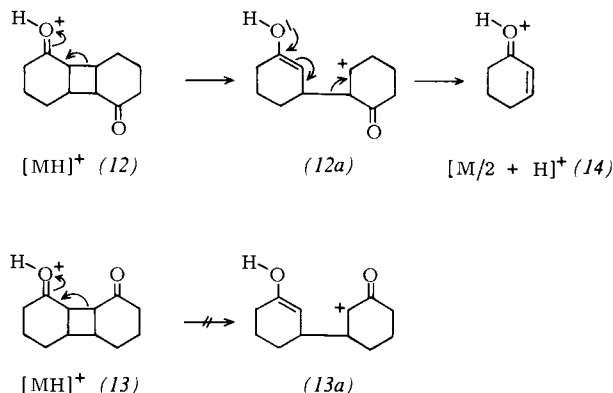
### 3.1.2. Heterolyse

Während Additionsreaktionen sowohl inter- als auch intramolekular ablaufen können, ist die Heterolyse definitionsgemäß eine intramolekulare Reaktion. Als einfacher Bruch einer Bindung ist sie formal das Gegenstück der Addition. Der einfachste, jedoch nicht direkt beobachtbare Fall von Heterolyse wäre somit die Umkehr von Gl. (k); diese Rückreaktion ist thermodynamisch prinzipiell möglich, da Dissoziations- und Rekombinationsenergien gleich sind, wird aber praktisch durch stabilisierende Kollisionen mit neutralen Reaktandgasmolekülen weitgehend unterbunden. Der Zerfall von  $[\text{MH}]^+$ -Ionen ( $\text{M}=\text{RX}$ ) ist dagegen sehr häufig direkt beobachtbar; Beispiele für diese Heterolyse aus Abschnitt 2.3 sind der CI( $\text{H}_2$ )-induzierte Zerfall der O-protonierten Alkylformiate (7) in die Alkyl-Ionen (10) (Schema 2) oder des *tert*-Amylaceats in der eingangs erwähnten Temperaturstudie. Generell ist das Ausmaß der heterolytischen Spaltung von protonierten RX-Verbindungen [Gl. (s)] unter Standardbedingungen (gleiches Reaktandgas, gleiche Temperatur, gleichbleibender Rest R) in erster Näherung umgekehrt proportional zum Ionisationspotential von X und zur Basizität von  $\text{HX}^{[73, 35]}$ . Das  $[\text{R}]^+ / [\text{RXH}]^+$ -Verhältnis nimmt somit innerhalb einer Reihe von Verbindungen RX in der Reihenfolge  $\text{X}=\text{NH}_2 < \text{SCH}_3, \text{OCH}_3, \text{COOH} < \text{CN} < \text{SH} < \text{OH} < \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$  zu. Aussagen quantitativer Natur direkt aus den CI-Spektren sind aber häufig dadurch erschwert, daß die Heterolyse der  $[\text{MH}]^+$ -Ionen von derjenigen der  $[\text{ME}]^+$ -Addukte ( $\text{E}^+$  = Elektrophil) überlagert ist. So entsteht z. B.  $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$  aus Cyclohexanol bei der Chemischen Ionisation mit *i*- $\text{C}_4\text{H}_{10}$  wenigstens teilweise auch durch Zerfall von  $[\text{M}(\text{C}_4\text{H}_9)]^+$ -Ionen unter Verlust von  $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}^{[36]}$ .



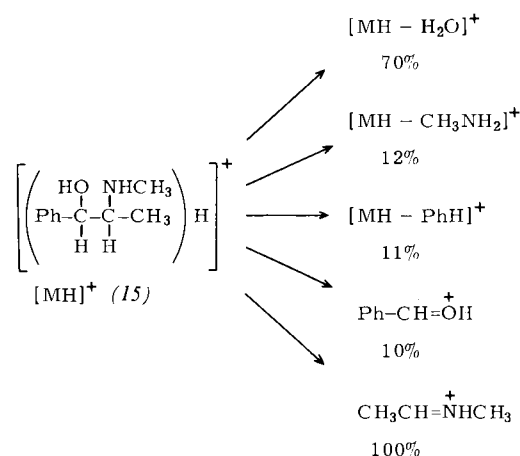
Der Heterolyse von C—X-Bindungen in Onium-Ionen sind Brüche von Folgebindungen an die Seite zu stellen, wie sie unter speziellen Bedingungen in (formalen) Carbenium-Ionen auftreten können. Beispiele für diese meist als  $\beta$ -Bruch figurierende Spielart der Heterolyse bietet die von Field et al.<sup>[37]</sup> mitgeteilte CI( $\text{CH}_4$ )-Analyse der aus Cyclohexanon erhältlichen Photodimere (12) und (13) (Schema 3). Für beide Isomere wird ein starkes  $[\text{MH}]^+$ -Ion, jedoch nur für (12)

ein intensives Bruchstück  $[\text{M}/2 + \text{H}]^+$  (14) beobachtet. Man nimmt an, daß (12) durch doppelten  $\beta$ -Bruch über ein  $\beta$ -Oxocarbenium-Ion (12a) als Zwischenstufe glatt in (14) zerfällt; für (13) dürfte eine analoge Genese bereits am intermediären  $\alpha$ -Oxocarbenium-Ion (13a) als energetisch zu kostspieliger Zwischenstufe scheitern. Die analytische Bedeutung dieses Beispiels liegt darin, daß es illustriert, wie die Chemische Ionisation generell in sehr einfacher Weise die Unterscheidung von Konstitutionsisomeren erlaubt, die – wie hier im konkreten Fall – durch Elektronenstoßionisation häufig nicht möglich ist.



Schema 3. Unterschiedlicher CI-Zerfall der konstitutionsisomeren Photoprodukte (12) und (13) aus 2-Cyclohexen-1-on. Reaktandgas:  $\text{CH}_4$ .

Bei Anwesenheit mehrerer protonierbarer funktioneller Gruppen kann aus dem Parallelablauf der möglichen Heterolyseprozesse durchaus eine gewisse Mannigfaltigkeit von Bruchstücken resultieren, die die Struktur des Substrats so deutlich widerspiegeln, wie es die Elektronenstoßionisation trotz zahlreicher simultaner und konsekutiver Fragmentierungsreaktionen nicht immer vermag. Ephedrin (Schema 4) bietet in einer vereinfachten Betrachtung seiner konkurrierenden heterolytischen Primärzerfälle (die im Detail durch Nachbargruppenbeteiligung vermutlich komplexer verlaufen, vgl. Abschnitt 3.1.5) ein recht illustratives Beispiel<sup>[38]</sup>.

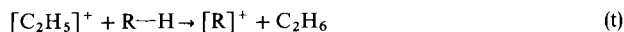


Schema 4. CI-Fragmentierung von Ephedrin: Vielfältige Reaktionen als Folge der Protonierung verschiedener Zentren. Reaktandgas:  $\text{CH}_4$ .

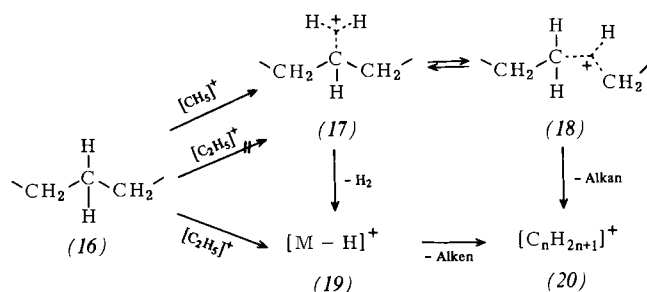
### 3.1.3. Umlagerungen

Dieser bereits komplexere Reaktionstyp ergibt sich formal aus der Kombination von Bruch einer Bindung und Bildung einer neuen Bindung. Intermolekulare Umlagerungen finden

wir bei der Substratationisation, nun aber als Protonenübertragung durch Brønsted-Säuren [Gl. (i) und (j)]. Als Gegenstück läßt sich die Abstraktion eines Hydrid-Ions durch Lewis-Säuren betrachten [Gl. (t)]. Dieser Prozeß wird häufig zusammen mit Protonierung und Adduktbildung den primären Ionisationsreaktionen zugerechnet, obwohl der Masse nach in den  $[R]^+$ - oder  $[M-H]^+$ -Ionen bereits Bruchstücke vorliegen; er ist außerdem nicht ohne weiteres vom Zerfall kurzlebiger  $[MH]^+$ -Ionen (vgl. Abschnitt 3.1.1) unter  $H_2$ -Verlust, d. h. einer echten Fragmentierung, zu unterscheiden.



Daß sowohl Hydridabstraktion als auch  $H_2$ -Verlust aus  $[MH]^+$ -Ionen bei der Chemischen Ionisation von Alkanen mit  $CH_4$  als Reaktandgas realisiert sind, ließ sich durch ein Ionencyclotronresonanz-(ICR)-Experiment<sup>[\*]</sup> belegen<sup>[39a-39c]</sup>. Dabei ergab sich, daß  $[C_2H_5]^+$  ausschließlich nach Gl. (t) als Hydrid-Acceptor und nicht nach Gl. (j) als Proton-Donor reagiert (was thermodynamisch durchaus möglich wäre); gegensätzlich verhält sich  $[CH_5]^+$ , indem es durch Protonierung des Alkans (16) extrem instabile Carbonium-Ionen (17) und (18) (Schema 5) liefert, die unter  $H_2$ - und auch Alkan-Abspal-



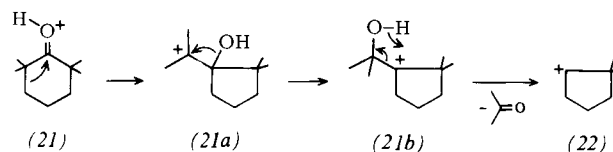
Schema 5. CI-Fragmentierung von *n*-Paraffinen mit der Teilstruktur (16).

tung quantitativ im Sinne einer dissoziativen Ionisierung<sup>[7a]</sup> in  $[M-H]^+$ -Ionen (19) bzw. diverse  $[C_nH_{2n+1}]^+$ -Ionen (20) zerfallen. Die Alkyl-Ionen (20) entstehen parallel dazu auch aus (19) durch Alken-Verlust, der vermutlich durch  $\beta$ -Bruch (vgl. Abschnitt 3.1.2) zustandekommt; allerdings sind diesem terminierenden Schritt extensive intramolekulare C/H-Umlagerungen vorgelagert<sup>[30]</sup>.

Die Tatsache, daß bei der Protonierung von C—C- und C—H-Bindungen [(16)  $\rightarrow$  (17), (18)] und auch bei der Hydrid-Abstraktion [(16)  $\rightarrow$  (19)] der Angriff von  $[CH_5]^+$  bzw.  $[C_2H_5]^+$  weitgehend statistisch erfolgt („random attack“-Konzept<sup>[6]</sup>), bewirkt bei den gesättigten Kohlenwasserstoffen eine für die chemische Ionisation ungewöhnliche Vielfalt von nebeneinander verlaufenden Abbaureaktionen, die in vielem an die Ergebnisse der Elektronenstoßionisation erinnern. Diese Mannigfaltigkeit chemischer Prozesse steht in deutlichem Gegensatz zu den Verhältnissen bei funktionalisierten Molekülen (z. B. RX in Abschnitt 3.1.2). Bei diesen wird der Ionisationsschritt durch Ion/Dipol-Wechselwirkungen dirigiert, so daß sich dem lokalisierten Angriff des Reaktand-Ions eine lokalisierte Folgereaktion anschließt.

[\*] Bei dieser Methode kann in einem Doppelresonanz-Experiment bei konkurrierenden Reaktionskanälen eindeutig entschieden werden, welche Produkte von Ion/Molekül-Reaktionen welchen ionischen Edukten entstammen. Die Massenspektrometrie mit konventioneller Chemischer Ionisation läßt als integrierendes Meßverfahren keine Verfolgung individueller Prozesse zu; Übersichten vgl. [39d, 39e].

Die Chemie von Carbenium-Ionen läßt erwarten, daß auch bei der Chemischen Ionisation intramolekulare Umlagerungen nicht auf H-Übertragungen beschränkt sind. Bei unmarkierten Verbindungen sind Gerüstumlagerungen indessen häufig nur schwer zu erkennen, es sei denn, sie sind von Umlagerungen heteroatomhaltiger Gruppen begleitet, deren Platzwechsel an-



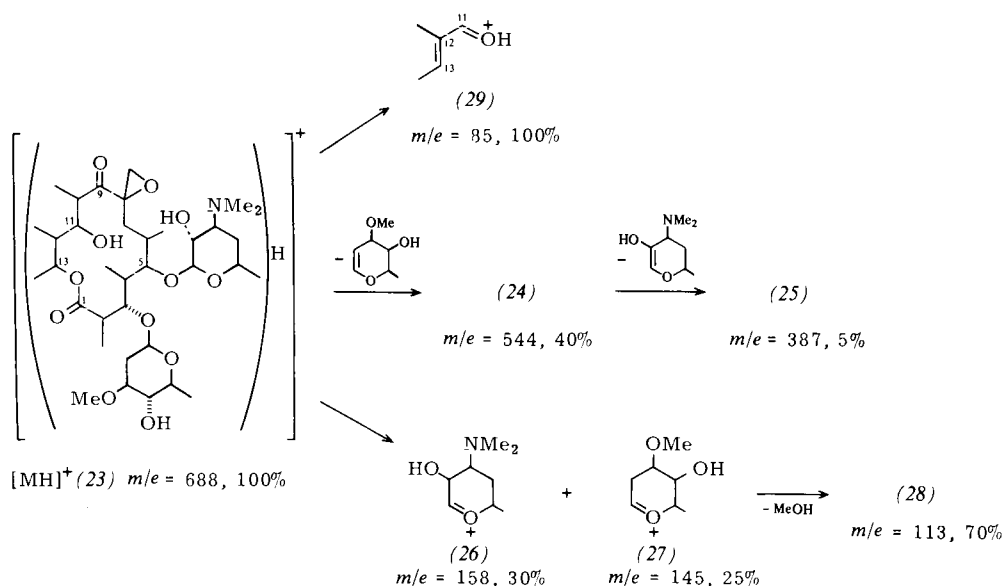
Schema 6.  $CI(CH_4)$ -induzierte Gerüstumlagerungen des Wagner-Meerwein-Typs in Cyclohexanon-Derivaten mit hohem  $\alpha$ -Alkylierungsgrad.

hand der Fragmente sofort auffällt. Dies trifft z. B. für den  $CI(CH_4)$ -induzierten Zerfall von 2,2,6,6-Tetramethylcyclohexanon zu. Das formal einem Carbenium-Ion entsprechende  $[MH]^+$ -Ion (21) dieser Verbindung spaltet in einem dominierenden Fragmentierungsprozeß Aceton als Neutralpartikel ab, was sich nur durch Gerüstveränderung [Ringkontraktion zu (21a)] mit anschließender Hydroxylwanderung [(21a)  $\rightarrow$  (21b)] zwanglos erklären läßt (Schema 6). Im *cis*- und *trans*-2,6-Dimethylcyclohexanon macht sich der analoge Vorgang durch einen allerdings weniger ausgeprägten Verlust von Acetaldehyd bemerkbar<sup>[40]</sup>.

### 3.1.4. Eliminierungsreaktionen

Eliminierungen bei der Chemischen Ionisation haben mit Heterolysen gemeinsam, daß (gesättigte oder ungesättigte) Neutalmoleküle abgespalten werden. Die Eliminierung ist aber insofern komplizierter, als hier formal der fragmentbildende Bindungsbruch mit einer intramolekularen Umlagerung (die für sich allein nicht zu Fragmenten führt) kombiniert ist. Die umgelagerte Partikel ist häufig ein H-Atom. Bei der Heterolyse [Gl. (s)] ist das abzusplattende Neutalmolekül als Abgangsgruppe fertig vorgebildet, bei der Eliminierung muß es erst entstehen.

Beispiele für Eliminierungsreaktionen sind uns schon in vorangehenden Abschnitten begegnet. Die Methoxymethylester (2a) und (2b) zerfallen nach Protonierung nach einem Eliminierungsmechanismus über (4) und nicht durch Heterolyse über (3). Beim Zerfall der  $[MH]^+$ -Ionen (7) ist die Heterolyse zu (10) lediglich die „Hochtemperatur“-Reaktion, während unter milderen Bedingungen auch hier die Eliminierung in den Vordergrund tritt. Sie ist im Zerfall zu (8) und (9) sogar in zwei Spielarten (1,1- bzw. 1,2-Eliminierung) realisiert. Generell sind Eliminierungsreaktionen (wie auch Heterolysen) von hohem strukturanalytischem Wert, da sie fast immer – in wirkungsvoller Ergänzung zum elektronenstoßinduzierten Zerfall – Elemente der Gesamtstruktur und nicht so sehr strukturelle Details enthüllen. Da protonierte Heteroatome (Onium-Zentren) den bevorzugten Reaktionsort bilden, sind Substituenten an diesen Zentren in CI-Spektren häufig viel besser zu erkennen als in EI-Spektren, in denen ein einzelner Spaltprozeß das Fragmentierungsbild sehr einseitig beherrschen kann. Der  $CI(i-C_4H_{10})$ -induzierte Zerfall des Makrolid-Antibiotikums Oleandomycin (Schema 7)<sup>[7a]</sup> illustriert dies sehr überzeugend. Durch Eliminierungsprozesse verliert das protonierte Molekül konsekutiv beide Zuckerbestandteile

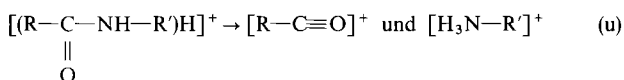


Schema 7.  $\text{Cl}(i\text{-C}_4\text{H}_{10})$ -induzierte Heterolyse- und Eliminierungsreaktionen in Oleandomycin.

$[(23) \rightarrow (24) \rightarrow (25)]$ , womit nicht nur die glykosidisch gebundenen Substituenten, sondern auch der intakte Makrolidring als zentrale Grundstruktur enthüllt wird. Heterolyse der protonierten glykosidischen Bindungen zu den Oxonium-Ionen (26) und (27), das durch MeOH-Eliminierung noch in (28) übergeht, erbringen außerdem analytisch wertvolle Komplementärbefunde. Ein diagnostisch bedeutsames Bruchstück ist auch das Ion (29), das durch Eliminierung (Öffnung des Lactonrings ähnlich einer McLafferty-Umlagerung) und – nach Protonierung der Carbonylgruppe in Position 9 – heterolytischen  $\beta$ -Bruch (ähnlich einer Retroaldol-Spaltung) entsteht. Dieser Prozeß tritt auch in anderen Makroliden mit 14gliedrigem Ring auf, z. B. im Erythromycin B<sup>[78]</sup>, bei dem aber, entsprechend der 13-Ethyl-Substitution, ein Ion  $m/e = 99$  resultiert; das Ringfragment eignet sich somit für eine Groblokalisierung von Substituenten innerhalb des erfaßten Bereichs (C-11 bis C-13). Der Zerfall dieser Verbindungen bei der Elektronenstoßionisation ist durch starke Desintegration der Grundstrukturelemente gekennzeichnet, aus der sich lediglich Rumpfstrukturen der Aminozucker-Komponente ( $\text{Me}_2\text{N}$  – wirkt stark bruchinduzierend) abheben.

Nicht selten ergeben sich in Analogie zu diesem Beispiel recht direkte Einblicke in die Verknüpfungsverhältnisse von Sub-Einheiten in oligomeren Molekülen, wie sie sich sonst häufig erst im chemischen Abbau eröffnen. Ein Beispiel aus der  $\text{Cl}$ -Fragmentierung von Peptiden mag hier stellvertretend für viele ähnliche potentielle Anwendungen zur Analyse von Naturstoffen (etwa Nucleosiden<sup>[41]</sup> oder Oligosacchariden<sup>[42]</sup>) stehen. Der wesentliche Vorteil der Chemischen Ionisation gegenüber der Elektronenstoßionisation bei der Sequenzanalyse von Peptiden – einem klassischen<sup>[43]</sup> wie auch erneut angestrebten<sup>[44]</sup> Ziel der analytischen Massenspektrometrie – liegt hauptsächlich darin, daß neben N-terminalen Ionen auch C-terminale Ionen erzeugt werden [Gl. (u)]<sup>[45]</sup>. Falls nicht außergewöhnliche Derivatisierungsschritte unternommen werden<sup>[\*]</sup>, liefert die Elektronenstoßionisation fast ausnahmslos Ionen der ersten Art.

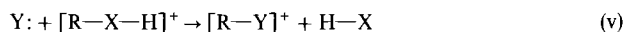
[\*] Die Reduktion der Polypeptidkette zu Polyaminoalkoholen nach Biemann [43, 44] mit  $\text{LiAlH}_4$  schafft als einzige Derivatisierung gezielt die Voraussetzungen für eine gleichmäßige Bildung C- und N-terminaler Bruchstücke.



Die C-terminalen Ammonium-Ionen entstehen dabei mit Sicherheit durch Eliminierung (Abspaltung eines Aminoketen-Neutralkomplexes); für die Genese der N-terminalen Acylium-Ionen ist die Frage Eliminierung/Heterolyse (vgl. Schema 1) nicht geklärt. Da die Protonen im Prinzip an allen Peptidbindungen angreifen können, entstehen zwei Serien von Bruchstücken, die aufgrund ihrer Informationsredundanz eine eindeutige Rekonstruktion der Aminosäuresequenz auch bei Interferenz isobarer Bruchstück-Ionen ermöglichen sollten, ohne daß die hochauflösende Massenspektrometrie herangezogen werden muß.

### 3.1.5. Substitutionsreaktionen

Nach dem bisher verwendeten Formalismus besteht die Substitution bei der Chemischen Ionisation in einer Kombination zweier einfacher Reaktionsschritte: Die Verdrängung einer Abgangsgruppe des Substrats durch ein Nucleophil kommt einer Heterolyse mit Addition des nucleophilen Reaktanden gleich [Gl. (v)]. Wie in Abschnitt 3.1.2 dargelegt, ist bei Substraten des Typs  $\text{RX}$  die Bildung potentieller Abgangsgruppen eine unmittelbare Folge der Ionisation an X. Je nach externer oder interner Herkunft des Nucleophils Y: (Reaktandgas oder Zweitfunktion im Substrat) ist auch hier wieder eine inter- und eine intramolekulare Variante ( $\text{S}_{\text{N}}2$ - und  $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Typ) denkbar.

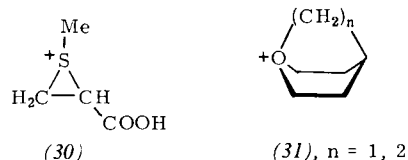


Ob die direkte, d. h. exakt dem  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Typ entsprechende intermolekulare Substitution bei der Chemischen Ionisation eine Rolle spielt, ist nicht geklärt [Gl. (p) und Abschnitt 2.3]. Gelegentlich zu beobachtende Hydrolysen, z. B. von Trimethylsilyl- und Perfluoracyl-Derivaten bei Verwendung von  $\text{H}_2\text{O}$  oder nicht völlig trockenen anderen Reaktandgasen, fallen dem Bruttoergebnis nach in diese Kategorie, desgleichen Ammonolysen<sup>[46]</sup> und Umesterungen<sup>[47]</sup> von Estern beim Ar-

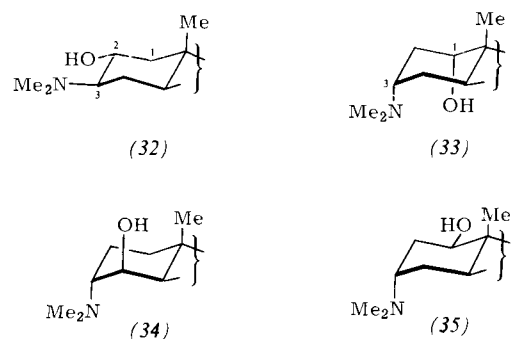


beiten mit  $\text{NH}_3$  bzw.  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Genauer untersuchte Beispiele solcher Austauschreaktionen mit dem Reaktandgas, etwa die Hydrolyse aliphatischer  $\alpha,\omega$ -Dicarbonsäure-methylester in Abhängigkeit von der Zahl der Kohlenstoffatome in der Kette (3–12)<sup>[47]</sup> zwangen indessen zur Annahme komplexerer Reaktionsabläufe, nämlich – anstelle direkter  $\text{HX/Y}$ -Substitutionen in  $[\text{RXH}]^+$ -Ionen – Eliminierung von  $\text{HX}$  aus  $[\text{RXHY}]^+$ -Addukten unter Nachbargruppenbeteiligung der zweiten Esterfunktion.

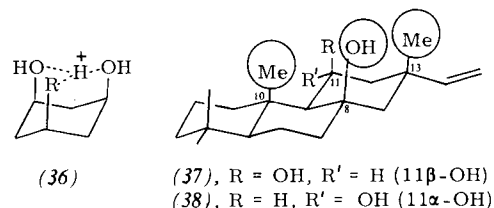
Im Gegensatz dazu ist die intramolekulare Substitution bei der Chemischen Ionisation verhältnismäßig gut dokumentiert.  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen äußern sich z. B. bei offenkettigen bifunktionellen Molekülen in Heterolyseprozessen, die unter vergleichbaren Bedingungen in monofunktionellen Analoga unbedeutend sind.  $[\text{MH}]^+$ -Ionen einfacher Aminosäuren weisen z. B. keine wesentliche  $\text{NH}_3$ -Abspaltung auf, ganz im Gegensatz zum *S*-Methylcystein, das durch  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion in das cyclische Sulfonium-Ion (30) übergehen kann<sup>[48]</sup>. Analoge Reaktivität wurde in einer Reihe von Polyaminen unter CI-Bedingungen<sup>[49]</sup> – hier übrigens mit einer Parallele im EI-Verhalten der Stoffklasse<sup>[50]</sup> – beobachtet. Ähnlich muß auch die Bildung bicyclischer Oxonium-Ionen der Struktur (31) gedeutet werden<sup>[51]</sup>.



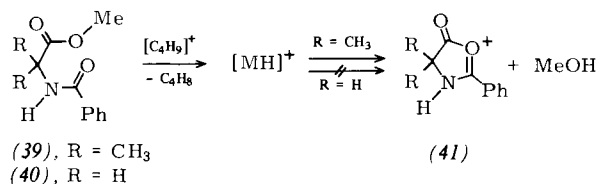
Viel direktere Hinweise auf Wechselwirkungen zwischen nicht miteinander verbundenen Zentren, die sich u. a. in  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktivität äußern kann, ergeben sich, wie zu erwarten, aus stereochemischen Effekten<sup>[52a]</sup>. So können polyfunktionelle alicyclische Systeme sehr ausgeprägte Reaktivitätsunterschiede in Abhängigkeit von der räumlichen Anordnung der Substituenten aufweisen. Eine elegante Studie an 1,3-, 2,3- und 3,4-difunktionalisierten Steroidaminoalkoholen stammt von *Longevialle et al.*<sup>[52b]</sup>. Sie fanden, daß in allen untersuchten Verbindungen, in denen intramolekulare H-Brücken zwischen den Substituenten sterisch möglich sind [z. B. in (32) und (33)], die  $\text{H}_2\text{O}$ -Abspaltung aus  $[\text{MH}]^+$  unterbleibt, während sie dort, wo die Abgangsgruppe nicht durch Brückenbindung fixiert ist und konfiguratv günstige Voraussetzungen für eine  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Attacke herrschen [z. B. in den 3,4-diaxialen bzw. 1,3-äquatorial/axialen *trans*-Verbindungen (34) und (35)], stark hervortritt. Aus dem Verhältnis  $[\text{MH}]^+ / [\text{MH} - \text{H}_2\text{O}]^+$  konnte außerdem auf den Anteil bestimmter Konformationen der protonierten Formen geschlossen werden, wobei sich überraschend gute Übereinstimmung mit IR-spektroskopischen Befunden ergab.



Daß die H-Brückenbildung in bifunktionellen Molekülen (vgl. Abschnitt 3.1.1) auch sterisch nicht benachteiligte  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen wirksam blockieren kann, ergibt sich aus Untersuchungen an offenkettigen Verbindungen: Im  $\text{CI}(\text{CH}_4)$ -Spektrum von *n*-Decanol fehlen, u. a. infolge starken  $\text{H}_2\text{O}$ -Verlusts,  $[\text{MH}]^+$ -Ionen gänzlich<sup>[6]</sup>, wogegen sie im  $\text{CI}(\text{CH}_4)$ -Spektrum von 1,10-Decandiol (11),  $\text{X}=\text{OH}$ ,  $n=10$ , immerhin ca. 60 % relative Intensität besitzen<sup>[33]</sup>.



Wie Untersuchungen an alicyclischen Diolen und Triolen<sup>[53]</sup> zeigten, spielen aber außerdem Alkyleffekte eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Allgemein wird bei Verbindungen des Typs (36) der relative Wasserverlust aus  $[\text{MH}]^+$  sehr entscheidend durch die Gruppe R bestimmt: Für das Verhältnis  $[\text{MH}]^+ / [\text{MH} - \text{H}_2\text{O}]^+$  liefert der Fall  $\text{R}=\text{OH}$  den oberen,  $\text{R}=\text{CH}_3$  den unteren Extremwert. Der die Bildung linearer H-Brücken störende Alkyleffekt kann, wie etwa in den Diterpendiolen (37) und (38), sogar so ausgeprägt sein, daß die räumliche Anordnung der Hydroxylgruppen für das Ausmaß des Wasserverlusts nicht mehr von Belang ist<sup>[54]</sup>. Offensichtlich reicht in (37) die Raumerfüllung der 10 $\beta$ - und 13 $\beta$ -Methylgruppen aus, um die Bildung einer linearen H-Brücke zu



Schema 8.  $\text{CH}_3\text{OH}$ -Abspaltung aus protonierten *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäuremethylestern in Abhängigkeit von der  $\alpha$ -Alkylierung (Alkyleffekt).

unterbinden; bei (38) ist eine solche aus konfigurativen Gründen ohnedies nicht möglich. Indirekt können kooperative Effekte dieser Art aber auch für das Verhalten offenkettiger Verbindungen Bedeutung haben. Als Folge eines geminalen Dialkyleffektes<sup>[55]</sup> ist z. B. in *N*-Benzoyl- $\alpha$ -aminosäuremethylestern die Methanolabspaltung aus den  $[\text{MH}]^+$ -Ionen stark von zusätzlichen  $\alpha$ -Substituenten abhängig: Sie ist in (39) mit 25 % relativer Intensität ( $[\text{MH}]^+$  = Basismassenlinie) beträchtlich, im unsubstituierten (40) dagegen nicht einmal nachweisbar<sup>[56]</sup> (Schema 8).

## 4. Apparative und methodische Aspekte

### 4.1. Instrumentation für die Chemische Ionisation

Da bei der üblichen Arbeitsweise der Chemischen Ionisation (CI)<sup>[\*]</sup> nur in der Art der Ionenerzeugung wesentliche Unterschiede zur Elektronenstoßionisation (EI) bestehen, während

[\*] Da die Arbeitsdrucke bei der Chemischen Ionisation höher als bei der Elektronenstoßionisation sind, wird gelegentlich auch von „Hochdruck“-Ionisation gesprochen.

die Detektion nach gleichen Prinzipien erfolgt, sind konventionelle EI-Geräte mit relativ geringem Aufwand für CI- oder wahlweisen EI/CI-Betrieb<sup>[\*]</sup> modifizierbar. Bei hochauflösenden Geräten, die für CI-Betrieb ausgerüstet wurden, konnten Auflösungsverluste nicht festgestellt werden<sup>[59,71]</sup>. Die erforderlichen Modifikationen, die in käuflichen Geräten bereits vorgenommen sind, betreffen in erster Linie die Anpassung der Ionenquelle an Arbeitsdrucke um 1 mbar (EI-Geräte ca.  $10^{-6}$  mbar) durch eine relativ gasdichte Konstruktion<sup>[\*\*]</sup> sowie entsprechend hohe Pumpkapazitäten, die außerhalb der Quelle das für den Betrieb der Glühkathode<sup>[\*\*\*]</sup> sowie für die kollisionsfreie Massenanalyse nötige Mindestvakuum ( $10^{-4}$  bis  $10^{-5}$  mbar) erzeugen. Saugleistungen von 600 bis  $12001 \cdot s^{-1}$  am Quellengehäuse sowie differentielles Pumpen des Analysators sind daher unabdingbar. Bei Magnetfeldgeräten, bei denen die Ionenquelle auf hohem Potential liegt (benötigte Beschleunigungsspannung im kV-Bereich), müssen außerdem Vorkehrungen zur elektrischen Isolation des Reaktandgases getroffen werden, da dieses unter den herrschenden Drücken leitend wird<sup>[71, 7k, 59]</sup>.

Daß die Chemische Ionisation auch technisch einfach ist, zeigt sich u. a. darin, daß für die Einzelstoffanalyse die gleichen Techniken der Probeneinführung wie bei der Elektronenstoßionisation angewendet werden. Wie für die EI- bedeutet auch für die CI-Massenspektrometrie die Kopplung mit der Gaschromatographie (GC) eine große Erweiterung des Anwendungsspielraums, da das umfangreiche Gebiet der Analyse komplexer Gemische erschlossen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Technisch läßt sich die Kopplung von Gaschromatographie und CI-Massenspektrometrie – dies gilt wenigstens für die robuste Frühform der Monogassysteme<sup>[58, 63, 64]</sup> – einfacher als die Kopplung mit der EI-Massenspektrometrie bewerkstelligen. Das Reaktandgas, zumeist  $CH_4$ , wird durch den Gaschromatographen zugeführt und dient zugleich als Trägergas. Wegen des ohnehin erforderlichen „hohen“ Drucks in der Ionenquelle erübrigen sich Molekülseparatoren oder Strömungsteiler<sup>[58, 63]</sup> zugunsten eines verlustfrei arbeitenden und zudem weniger störanfälligen Direktanschlusses. Gaschromatogramme werden durch Aufzeichnung des probenrepräsentativen Totalionenstroms (TIC) registriert<sup>[\*\*\*\*]</sup>. Die unabhängige Optimierung von Trenn- und Reaktandeigenschaften

wird aber erst durch das Dualgaskonzept<sup>[\*]</sup> mit voneinander verschiedenem Träger- und Reaktandgas ermöglicht. Um den Trennprozeß nicht zu stören, wird das Reaktandgas dem Trägergas erst kurz vor oder in der Ionenquelle zugemischt<sup>[65–68]</sup>. Beim Einsatz von Kapillar-GC/CI-Massenspektrometrie mit relativ zum Reaktandgasfluß (20 bis 30 ml/min) sehr geringer Trägergasströmung (ca. 1 ml/min) läßt sich dieses Konzept mühelos in seiner reinsten Form, d. h. ohne Einschränkung der Variationsmöglichkeiten der CI-Bedingungen durch Trägergasballast, verwirklichen (Abb. 2)<sup>[65, 67–70]</sup>.

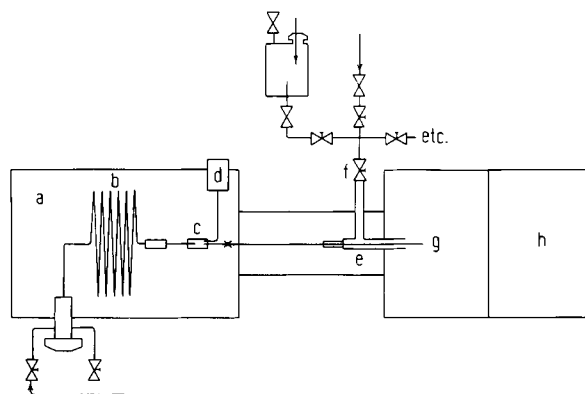


Abb. 2. Blockdiagramm eines GC/CIMS-Systems in typischer Dualgas-Ausführung (vgl. [71]). Hauptsächliche Bauelemente: a) Gaschromatograph mit Grob-Injektor, b) Kapillar-GC-Säule, c) Strömungsteiler für FID/TIC-Doppelregistrierung, d) Flammenionisationsdetektor (FID), e) Koaxial-Interface, f) Reaktandgaszuführung, g) Massenspektrometer, h) systemintegriertes Datensystem.

Bei gepackten Säulen mit wesentlich größerem Trägergasfluß (30–50 ml/min) wird entweder das gesamte Trägergas (Edelgase,  $N_2$ ) durch Zugabe ausreichender Mengen von Reaktandgas (z. B.  $i-C_4H_{10}$  oder  $NO$ )<sup>[66]</sup> im gewünschten Sinne modifiziert<sup>[\*\*]</sup>, oder das Trägergas wird zum größten Teil vor der Reaktandgaszugabe in Molekülseparatoren oder Strömungsteilern entfernt. Im ersten Fall wird die volle Systemempfindlichkeit auf Kosten einigen Spielraums in der Wahl der CI-Bedingungen<sup>[\*\*\*]</sup> aufrechterhalten; im zweiten Fall bleibt die volle Flexibilität des Experiments zwar ähnlich wie bei der Kapillar-GC/CI-Massenspektrometrie gewahrt, jedoch ergeben sich bei der Druckreduktion des Trägergases unweigerlich Material- und Empfindlichkeitsverluste.

## 4.2. Methoden der Chemischen Ionisation

### 4.2.1. Reaktandgaswahl

Für das Erreichen des Analysenziels ist die Wahl des Reaktandgases von entscheidender Bedeutung. Mit ihr wird nicht nur über den Ionisationstyp (Redox- oder Säure/Base-Typ)<sup>[\*\*\*\*]</sup>, sondern auch über die Exothermizität des Ionisationsprozesses entschieden. Beide Faktoren bestimmen – wie

[\*] Im Prinzip wird jede CI- zur EI-Quelle, sobald die Reaktandgaszufuhr unterbrochen wird. Falls nicht spezielle Vorkehrungen getroffen werden [57], nimmt allerdings die Empfindlichkeit bei der EI-Betriebsweise wegen der geringen Dimensionen der Öffnungen beträchtlich ab. Der wahlweise Simultan- oder Alternativbetrieb unabhängiger CI- und EI-Quellen wurde empfohlen [58], und zumindest ein alternativ betreibbares Doppelquellensystem ist auf dem Markt.

[\*\*] Anzahl und Dimensionen der Öffnungen des unter Vakuum stehenden Gehäuses sind viel geringer als bei EI-Quellen. Die Öffnungen für den Elektreneintritt und den Ionenaustritt haben zusammen nur noch einen Querschnitt von  $1\text{--}2\text{ mm}^2$ .

[\*\*\*] Für die Primäronisation des Reaktandgases stehen neben der gebräuchlichen Emission thermischer Elektronen auch andere Prinzipien (Koronaentladung, Verwendung strahlender Isotope wie  $^{63}Ni$ ) zur Verfügung. Plasmen aggressiver Reaktandgase (z. B.  $O_2$ ,  $NO$ ) werden durch Gasentladung [60–62] erzeugt.

[\*\*\*\*] Das Totalionenstrom-(TIC-)Signal kann allerdings nicht wie bei der GC/EIMS-Kopplung unter bestimmten Voraussetzungen (Helium als Trägergas, 20 eV Ionisationsenergie) bereits vor der Massentrennung abgenommen werden, da es zum überwiegenden Teil von unverbrauchten Reaktand-Ionen herrührt. Bei dynamischen Spektrometern läßt sich der probenrepräsentative Totalionenstrom u. a. bequem durch Integration der Einzelionensignale über wählbare Massenbereiche, d. h. unter Ausblendung der Reaktand-Ionen, während sehr schneller Massendurchlaufzyklen (0.1 s) erhalten. Bei Magnetfeldgeräten ist dies nur unzureichend der Fall.

[\*] Zunächst für die (nichtchromatographische) Direktanalyse beschrieben [63].

[\*\*] Meist genügt ein Reaktandgaszusatz von 10 % der Trägergasmenge [15d], um entweder dessen „harten“ Ladungsaustausch-(CE-)Charakter zu moderieren ( $NO$ -Zugabe) oder zum CI-Charakter zu modifizieren ( $i-C_4H_{10}$ -Zugabe).

[\*\*\*] Das Trägergas dient hier lediglich als inertes Stoßgas [63], das für die Aufrechterhaltung des CI-Phänomens erforderlich ist.

[\*\*\*\*] Je nach Substrat (Unterschiede zwischen Rekombinationsenergie und Protonenaffinität) wird ein Reaktandgas auch beide Wirkungen nebeneinander entfalten können: Im  $CH_4$ -Plasma sind  $[C_2H_4]^+$ - und  $[C_2H_5]^+$ -Ionen potentielle Ladungsaustausch-(CE-)Reaktanden [7j].

eingangs dargelegt – den Informationscharakter des CI-Spektrums wesentlich. Nach Maßgabe der Differenz ( $\Delta$ ) zwischen der Rekombinationsenergie oder der Protonenaffinität von Reaktandgas und Substrat wird das Ergebnis zwischen den Extremen hoher Ionisationsselektivität, unterdrückter Fragmentierung und somit geringer Stoffspezifität einerseits (kleine  $\Delta$ -Werte) und hoher Stoffspezifität, ausgeprägter Fragmentierung und Nichtselektivität infolge universeller Ionisation andererseits (große  $\Delta$ -Werte) liegen. Die Steuerung von Selektivität und Fragmentierung ist nicht nur für die Analyse von Mehrstoffsystemen von Bedeutung, bei denen sie die Diskriminierung unerwünschter Komponenten erleichtert, sondern auch für Strukturanalysen (Einzelstoffanalysen) von Molekülen mit mehreren funktionellen Gruppen verschiedener Protonenaffinität<sup>[70, 15c]</sup>.

Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang Versuche mit binären Reaktandgassystemen. Hierher gehören partiell modifizierte Systeme (Zweitgaszusatz  $<10\%$ )<sup>[15d]</sup> wie Ar/H<sub>2</sub>O<sup>[15a]</sup>, He/H<sub>2</sub>O<sup>[15b]</sup> und viele mehr<sup>[15d]</sup>, in denen meist durch milde Protonierung stabile  $[MH]^+$ -Ionen, sowie durch stark exothermen Ladungsaustausch<sup>[14b]</sup> reaktive, ähnlich wie bei der Elektronenstoßionisation zerfallende  $[M]^+$ -Ionen erzeugt werden. Dadurch wird versucht, die Vorteile der Chemischen Ionisation und der Elektronenstoßionisation (über einen Ladungsaustausch) zu vereinen (vgl. auch Abb. 1). Bei der Einzelstoffanalyse mögen einem solchen „Hybridkonzept“ bedeutende Vorteile abzugewinnen sein; bei der Analyse komplexer Gemische ist dagegen trotz der Kopplung von Gaschromatographie und CI-Massenspektrometrie ein sequentielles Vorgehen in unabhängigen, aber korrelierbaren<sup>[71]</sup> Einzalexperimenten („puristisches Konzept“) angebracht<sup>[65, 67, 70, 100]</sup>.

#### 4.2.2. Selektive Ionenregistrierung

Dieser Methode, die zunächst unter der Bezeichnung „Massenfragmentographie“ für die EI-Massenspektrometrie entwickelt wurde<sup>[72, 7]</sup>, kommt heute auch in der CI-Massenspektrometrie und der GC/CIMS-Analytik eine zentrale Bedeutung zu. Hierbei werden unter Verzicht auf die übliche Registrierung kompletter Spektren während eines Trennvorgangs (z. B. fraktionierende Verdampfung oder GC/MS) durch Überstreichen eines großen – größtenteils ohnehin leeren – Massenbereichs während der gleichen Zeit nur wenige ausgewählte Einzelmassen in äußerst schnellen Abtastzyklen und hohen Repetitionsfrequenzen fortlaufend registriert. Dadurch werden für diese wenigen Ionen „Leerlaufzeiten“ um mehrere Größenordnungen herabgesetzt, mit dem Resultat, daß eine drastische Verschiebung der Nachweisgrenzen aus dem Nano- in den unteren Pikogrammbereich (einige  $10^{-12}$  g) erfolgt. Da dieses Prinzip von der Art der Ionenerzeugung unabhängig ist, ließ es sich unmittelbar auf die GC/CIMS-Analytik übertragen.

### 5. Analytische Anwendungen

#### 5.1. Analyse organischer Verbindungen

Dieser Abschnitt will Anwendungsschwerpunkte aufzeigen, die für die Chemische Ionisation sowohl dem Analysenziel

[\*] Nach längeren terminologischen Unklarheiten [74] (in Gebrauch waren Synonyma wie „Multiple Ion Monitoring“, „Multiple Ion Detection“, „Selective Ion Recording“, „Specific Ion Plotting“, und viele mehr; vgl. auch [73a]) scheint sich das Akronym SIM („Selected Ion Monitoring“) durchzusetzen [73].

nach (Strukturermittlung, Identifizierung/Nachweis, quantitative Bestimmung) als auch vom Einsatzgebiet her (biomedizinischer Bereich, Umweltwissenschaften) charakteristisch sind. Für vollständigere Darstellungen muß auf die Literatur verwiesen werden<sup>[1b, 7n]</sup>.

Von den geschilderten Vorteilen der CI- gegenüber der EI-Massenspektrometrie sind für analytische Zwecke die sichere Molekulargewichtsinformation und die meist geringere Fragmentbildung von zentraler Bedeutung. Dies gilt außer für die Strukturanalyse auch für die Identifizierung zunächst nicht bekannter Verbindungen speziell dann, wenn sie im Gemisch in geringer Anreicherung untersucht werden müssen. Auch der gezielte Nachweis und die quantitative Bestimmung bekannter Verbindungen in Gegenwart unbekannter Begleit- oder Ballaststoffe können von solchem Fragmentierungsverhalten profitieren. Ausgeprägte  $[MH]^+$ -Ionen, vereint mit geringer Fragmentierung, sind wesentliche nicht-instrumentelle Voraussetzungen für hohe Nachweisempfindlichkeit, wie sie im Spurenbereich erforderlich ist, und vermindern das Risiko spektraler Interferenz mit Fremdstoffen (die ja auch weniger fragmentieren und zudem leichter als bei der EI-Massenspektrometrie erkennbar sind). Geringere Störanfälligkeit, gesteigerte Analysensicherheit bei qualitativen Anwendungen sowie u. U. höhere Genauigkeit bei quantitativen Bestimmungen durch Messung im störungsfreien, höchstmöglichen Massenbereich (und damit Ausschalten möglicher systematischer Fehler) sind unmittelbare Vorteile. Aus der leichten Kontrollierbarkeit des Ionisationsprozesses und der Fragmentbildung ergeben sich außerdem große Flexibilität und dem Analysenzweck anpaßbare Selektivität. Die Optimierung der Breite des untersuchten Massenbereichs ermöglicht vielfach die Unterdrückung störender Begleitstoffe und damit eine Verringerung des Untergrunds zugunsten verbesserter Signal/Rausch-Verhältnisse und herabgesetzter Nachweisgrenzen. Diesen Vorteilen hat die Elektronenstoßionisation recht wenig entgegenzusetzen[\*].

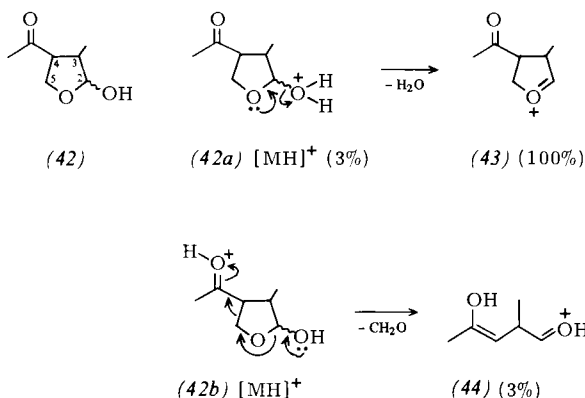
Der bedeutende Variationsspielraum der Chemischen Ionisation läßt schließlich bei der Strukturanalyse und Identifizierung die Anwendung einer Serie von Reaktandgasen zu, um Schritt für Schritt nach neuer Strukturevidenz zu sondieren<sup>[70]</sup>. Diese Erweiterung zur multiplen Analyse ein und derselben Probe wird bei der Untersuchung komplexer Gemische durch GC/CI-Massenspektrometrie arbeitsökonomisch vertretbar, wenn mehr als nur einige wenige Komponenten strukturell zu charakterisieren sind und schwierige Korrelationsprobleme zwischen den Meßreihen durch Konstanthalten der GC-Parameter vermieden werden können<sup>[65, 67, 70, 71]</sup>. Dabei muß man berücksichtigen, daß Alternativen, die den Ausfall komplementärer Strukturinformation aus anderen spektroskopischen Methoden kompensieren könnten, in der Regel nicht existieren.

##### 5.1.1. Strukturaufklärung unbekannter Verbindungen

Die Chemische Ionisation wird hier – ähnlich wie die Elektronenstoßionisation – meist nur einen Teil der Aufgaben lösen können. Der Mindestbeitrag ist die Bestimmung des Molekulargewichts und bei Anwendung hochauflösender Geräte die Bestimmung der Elementarzusammensetzung. Diese In-

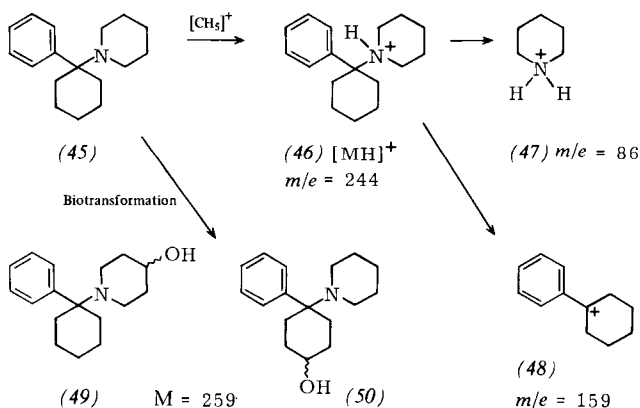
[\*] Versuche, durch Herabsetzen der Ionisationsenergie unter das Ionisationspotential einzelner Stoffklassen auch beim EI-Verfahren eine selektivere Ionisation zu ermöglichen, werden bekanntlich mit einschneidenden Empfindlichkeitsverlusten bezahlt.

formation ist aufgrund ihrer hohen Sicherheit<sup>[\*]</sup> aber keineswegs gering. Die größere Übersichtlichkeit und bessere Voraussagbarkeit der Zerfallswege, der zu EI-Massenspektren meist komplementäre Charakter, und besonders die bessere Korrelierbarkeit der Abbauprozesse mit Strukturelementen sind indessen Faktoren, die die Auswertung auch der CI-Bruchstückbildung besonders vielversprechend erscheinen lassen. In der Praxis wurde davon in der Strukturanalyse allerdings noch wenig Gebrauch gemacht.



Schema 9.  $\text{CI}(\text{CH}_4)$ -induzierter Zerfall von Botryodiplodin (42).

Die Konstitutionsermittlung des Antibiotikums Botryodiplodin (42) (Schema 9) illustriert die Situation. Infolge schlecht reproduzierbaren EI-Verhaltens der Verbindung (tautomerisierfähige Fünfring-Lactolstruktur mit Anomeriezentrum an C-2) wurde die Chemische Ionisation – übrigens hier zum ersten Mal zur Strukturanalyse – herangezogen<sup>[76]</sup>. Trotz geringer relativer Intensitäten der  $[\text{MH}]^+$ -Ionen [exzessiver Zerfall von (42a) zu (43); als Reaktandgas diente, wie damals fast immer, das stark exotherm protonierende Methan!] konnten Molekulargewicht und Bruttoformel abgeleitet werden. Hinweise auf das  $\beta$ -oxygenierte, an C-5 unsubstituierte Carbonylsystem ergaben sich aus dem Verlust von  $\text{CH}_2=\text{O}$  aus dem



Schema 10. CI-Zerfall und Biotransformation von Phencyclidin (45). (45) mit perdeuterierter Phenylgruppe ergibt statt (46) ein Ion mit  $m/e = 249$  und statt (48) ein Ion mit  $m/e = 164$ . (47) tritt unverändert auf.

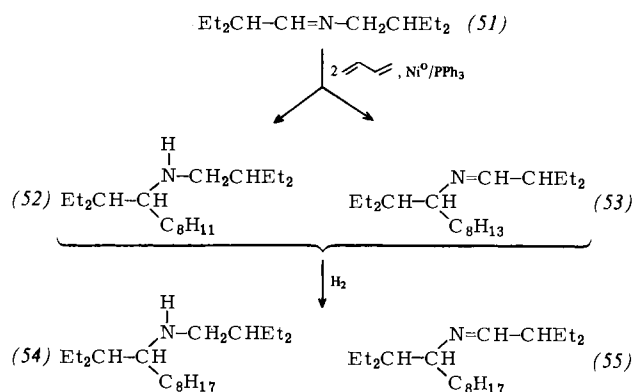
[\*] Wie bei der EI-Methode ergibt sich durch die Bedingung der zersetzungs-freien Verdampfung der Probe eine gewisse Einschränkung. Allerdings wird eine Pyrolyse in CI-Spektren leichter als in EI-Spektren zu erkennen sein, besonders wenn sie, wie etwa bei bestimmten quartären Stickstoffverbindungen [75], mehr als ein Produkt und damit mehrere Quasimolekülonen liefert (vgl. auch Fußnote [\*\*] auf S. 461). Entsteht nur ein Pyrolyseprodukt, kann leicht eine homöopolare Verbindung vorgetäuscht werden (z. B. beim Phospholipid Dioleoylphosphatidylcholin  $\text{ROP}(\text{O})(\text{O}^-)\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$  durch intramolekulare Methylierung zum kovalenten  $\text{ROP}(\text{O})(\text{OMe})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$  [7 g]).

$[\text{MH}]^+$ -Ion [(42b)  $\rightarrow$  (44)]. Dieser Fragmentierungstyp ist dem Retroaldol-Zerfall von Oleandomycin [(23)  $\rightarrow$  (29), Schema 7] ähnlich und kann – indem doppelter  $\beta$ -Bruch auftritt – als Grob-Fragmentierung<sup>[77]</sup> in der Gasphase angesehen werden<sup>[78, 79]</sup>. Zusammen mit den Ergebnissen der  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse ergab sich schließlich die Konstitution (42), in der nur die Stereochemie an C-3 und C-4 noch nicht gesichert ist.

Aus physiologischen Flüssigkeiten „isolierte“ Verbindungen lassen infolge geringer Absolutmenge und niedriger Anreicherung oftmals die spektroskopische Parallelbearbeitung wie bei (42) nicht zu. Die strukturelle Charakterisierung von Arzneimittelmetaboliten verdeutlicht diesen Fall. Im Vergleich zur Naturstoffbearbeitung fällt allerdings hier die bekannte Struktur des Ausgangsstoffes sowie die fast ausnahmslose Beschränkung der Biotransformation auf Veränderungen der Molekülperipherie erleichternd ins Gewicht<sup>[\*]</sup>. Die Strukturermittlung von zwei Metaboliten des Lokalanästhetikums Phenylcyclidin (45) (Schema 10) mag hierfür als Beispiel dienen<sup>[81]</sup>. Die GC/CIMS-Analyse (gepackte Säule, Monogassystem mit  $\text{CH}_4$  als Universalgas) eines silylierten Rohextrakts aus Humanurin zeigt neben der unverändert ausgeschiedenen Stammverbindung (45) zwei GC-Peaks, deren Spektren den Trimethylsilyl-Derivaten der isomeren Monohydroxy-Metaboliten (49) und (50) ( $[\text{MH}]^+ : m/e = 332$ ) entsprachen. Ausgeprägte Abspaltung von Trimethylsilanol implizierte in beiden Fällen, daß Arylpositionen als Substitutionsort nicht in Betracht kamen. Der Vergleich mit der Fragmentierung der Stammverbindung, der in einer für die Chemische Ionisation typischen Weise größere intakte Strukturelemente enthüllt [(45)  $\rightarrow$   $[\text{MH}]^+ \rightarrow$  (47) durch Phenylcyclohexen-Eliminierung; (45)  $\rightarrow$   $[\text{MH}]^+ \rightarrow$  (48) durch Heterolyse unter Austritt von Piperidin], gestattet rasch die Einengung des Substitutionsbereichs auf jeweils einen der gesättigten Ringe. Silyliertes (49) zerfällt in Siloxy-(47) ( $m/e = 174$ ) und unverändertes (48), silyliertes (50) in Siloxy-(48) ( $m/e = 247$ ) und unverändertes (47). Das komplementäre EI/CI-Verhalten kommt darin zum Ausdruck, daß in den EI-Massenspektren die  $[\text{M}]^+$ -Ionen viel weniger intensiv als die  $[\text{MH}]^+$ -Ionen in den CI-Massenspektren sind, durch die EI-Zerfälle aber die exakte Position der Hydroxygruppe in einem der beiden Metaboliten [(50)] bestimmbar wird. Die Strukturvorschläge konnten durch Synthese bestätigt werden.

Eine ähnliche Situation mag bei Strukturuntersuchungen in schwer trennbaren Reaktionsgemischen aus der präparativen organischen Chemie vorliegen; allerdings sind die Probenmengen meistens größer und die Gemische weniger komplex zusammengesetzt. Trotz bekannter Edukte kann auch hier die Vielfalt und Zahl der Produkte groß genug sein, um konventionelle Mittel rascher Strukturaufklärung oder -bestätigung scheitern zu lassen. Repetitive Kapillar-GC/CIMS-Analyse mit mehrfacher Reaktandgasvariation<sup>[65, 67, 71]</sup> kann, wie das folgende Beispiel zeigt, in solchen Fällen zum Erfolg führen. Die untersuchte Probe entstammt einem Mischoligomerisationsversuch von Butadien mit der Schiff-Base (51) (Schema 11). Unter Nickel(0)-Ligand-Katalyse entstehen dabei u. a. 2:1-Addukte hauptsächlich des Typs (52) und (53)<sup>[82]</sup>.

[\*] Gerüstveränderungen sind aber im Prinzip nicht ausgeschlossen. So sind z. B. Fälle von Ringkontraktion (7-Ring  $\rightarrow$  6-Ring), u. a. aus der Biotransformation von 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid (Carbamazepin) bekannt, das nach Epoxidation in ein Acridin-Derivat übergeht [80].



Schema 11. Mischoligomerisation von 1,3-Butadien mit der Schiff-Base (51) unter Nickel(0)-Ligand-Katalyse mit anschließender Hydrierung.

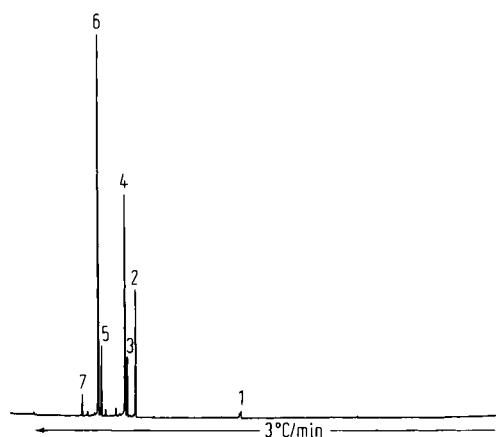


Abb. 3.  $\text{Cl}(\text{CH}_4)$ -Totalionenstrom-Gaschromatogramm (TIC-GC) eines partiell hydrierten Reaktionsgemisches, das durch Mischoligomerisation von Butadien mit der Schiff-Base (51) unter Nickel(0)-Ligand-Katalyse erhalten wurde (Glastrennkapillare, 20 m  $\times$  0,3 mm, SE-54). Gemischkomponenten: 1)  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{C}_8\text{H}_{17})\text{CHEt}_2$ , 2) und 3)  $\text{Et}_2\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}(\text{C}_8\text{H}_{17})\text{CHEt}_2$  (55), 4)  $\text{Et}_2\text{CHCH}_2\text{NHCH}(\text{C}_8\text{H}_{17})\text{CHEt}_2$  (54), 5)  $\text{Et}_2\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}(\text{C}_8\text{H}_{13})\text{CHEt}_2$  (53), 6)  $\text{Et}_2\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}(\text{C}_8\text{H}_{13})\text{CHEt}_2$ , 7)  $\text{Et}_2\text{CHCH}_2\text{NHCH}(\text{C}_8\text{H}_{13})\text{CHEt}_2$  (siehe Schema 11).

Abbildung 3<sup>[83]</sup> zeigt die Feinauftrennung einer Destillationsfraktion nach (unvollständig verlaufener) Hydrierung zu (54) und (55). Die schwierige Trennung der Komponentepaare 3/4 und 5/6 erforderte die hohe Trennleistung von Glas-kapillarsäulen im GC/CIMS-Experiment. Die unvollständige, jedoch für die Bewertung des Oligomerisationsversuchs ausreichende strukturelle Charakterisierung der wichtigen Komponenten stützte sich auf die bewährte Reaktandgasfolge  $\text{CH}_4/i\text{-C}_4\text{H}_{10}/\text{CH}_3\text{OD}$ . Isobutan lieferte dabei ausnahmslos  $[\text{MH}]^+$ -Ionen als Basismassenlinie und diente somit der Molekulargewichtsbestimmung, wofür sich die Elektronenstoßionisation im Fall der sekundären aliphatischen Amine (54) als recht ungenügend erweist. Mit Methan wurden die  $[\text{MH}]^+$ -Befunde bestätigt und durch Strukturhinweise aufgrund ähnlicher Fragmentbildung wie bei der Elektronenstoßionisation ergänzt: Ausgeprägte  $[\text{M}-\text{H}]^+$ -,  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ - und  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{17}]^+$ -Ionen deuten bei sekundären Aminen und Schiff-Basen auf entsprechende Substitution in  $\alpha$ -Stellung zum N-Atom.  $\text{CH}_3\text{OD}$ , neben  $\text{D}_2\text{O}$ <sup>[84]</sup> ein ausgezeichnetes Reaktandgas für die Bestimmung der Zahl von austauschbaren H-Atomen (zwei in Komponente 1, eins in 4 und 7, keins in 2, 3, 5 und 6), ist in diesem Fall eine vorzügliche Sonde für den Nachweis und die Charakterisierung der primären und sekundären Amine<sup>[85, 69]</sup>.

### 5.1.2. Identifizierung und Nachweis bekannter Stoffe

Ein gewisses Mindestmaß struktureller Charakterisierung ist normalerweise aber auch dann erforderlich, wenn für eine an sich bekannte Verbindung zunächst kein konkreter Identitätsverdacht, sondern nur allgemeine Vermutungen oder Hinweise auf die Zugehörigkeit zu bestimmten (Wirk-)Stoffklassen bestehen. Kommen als Komplikationen das Vorliegen in schwer trennbarem Gemisch, geringe Anreicherung oder auch geringe Probemengen dazu, wird die Chemische Ionisation aus den schon dargelegten Gründen die Methode der Wahl sein.

Der verbreitete Mißbrauch von Medikamenten forderte den versuchsweisen Einsatz der neuen Technik zur Identifizierung dieser Stoffe im klinischen Bereich geradezu heraus. Direkteinführung von nicht weiter aufbereiteten Rohextrakten aus Mageninhalt, Urin oder Blut mit einem Probenstab wurde von der „National Institutes of Health“-Gruppe um Fales und Milne bereits vor Jahren als simples Schnell-Screening<sup>[\*]</sup> mit Vorprobencharakter erforscht<sup>[88]</sup>. Das Verfahren bestand darin, daß während der Verdampfung der Probe eine Serie von  $\text{Cl}(i\text{-C}_4\text{H}_{10})$ -Spektren aufgenommen und nach  $[\text{MH}]^+$ -Ionen durchsucht wurde<sup>[\*\*]</sup>; visueller Vergleich ( $[\text{MH}]^+$  als Suchparameter) mit den damals vorhandenen 48 Referenzspektren ermöglichte eine sehr rasche Identifizierung zumindest der am häufigsten mißbrauchten Medikamente. Das Spektrum eines Mageninhaltsextrakts (Abb. 4) illustriert einen bereits

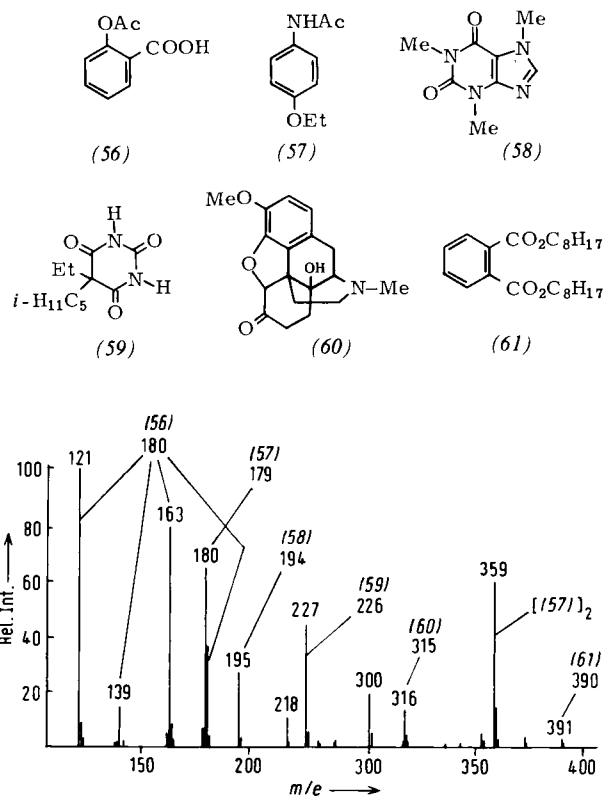


Abb. 4.  $\text{Cl}(i\text{-C}_4\text{H}_{10})$ -Spektrum eines Mageninhaltsextraktes nach Arzneimittelvergiftung (Überdosierung von Percodan). (56): Acetylsalicylsäure (Aspirin), (57): Phenacetin, (58): Coffein, (59): Amytal, (60): Oxycodon, (61): Diäthylphthalat.

[\*] Die Bedeutung der GC/MS für dieses Gebiet war klar erkannt [86], jedoch arbeiteten die bereits verfügbaren Geräte relativ langsam und waren im allgemeinen für Nichtroutineprobleme reserviert [87].

[\*\*] Die Gegenwart mehrerer  $[\text{MH}]^+$ -Ionen, z. B. bei Einnahme von Kombinationspräparaten, bewirkt zum Unterschied von CI-Fragmenten ungleichmäßige Änderungen des Intensitätsprofils innerhalb einer Spektrenserie.

komplizierten Überdosierungsfall, in welchem gleich fünf Inhaltsstoffe [(56)–(60)] des Präparats Percodan, trotz starker Fragmentierung einer Komponente [Aspirin (56)], identifiziert werden konnten<sup>[88]</sup>. Während Begleitstoffe, etwa das allgegenwärtige Dioctylphthalat (61), kaum stören, fällt die Bildung von Cluster-Ionen des  $[M_2H]^+$ -Typs (vgl. Abschnitt 3.1) beim Phenacetin (57) als gewisser Nachteil auf. Dieser Effekt ist als Folge zu hohen momentanen Probedrucks bei der direkten Probeneinführung nicht immer leicht zu vermeiden, kann aber andererseits gut erkannt werden.

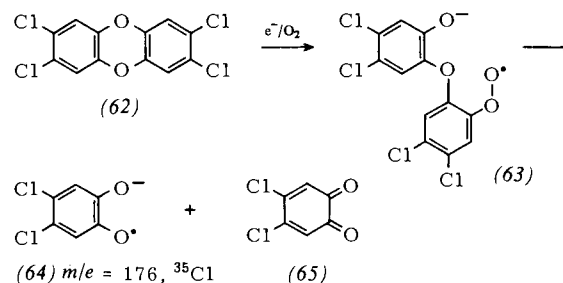
Im forensisch-kriminalistischen Bereich lassen sich auf ähnlicher Basis gängige „Straßendrogen“ und Rauschgift wie Heroin durch Direktanalyse beschlagnahmten Materials in Pulverform identifizieren<sup>[89]</sup>. Gleichzeitig können Streckstoffe und eventueller „Rauschgiftersatz“ identifiziert werden, was den ermittelnden Behörden häufig Rückschlüsse auf die Provenienz des Materials erlaubt<sup>[\*]</sup>.

Inzwischen hat auch auf diesem Gebiet die zunehmende Verbreitung technisch ausgereifter GC/MS/Computer-Systeme und damit die Automatisierung des Spektrenvergleichs vieles an gelungener Improvisation verdrängt. Restbedeutung kommt Fällen zu, in denen thermische Labilität oder zu geringe Flüchtigkeit trotz Derivatisierung die GC/MS-Analyse ausschließen, z. B. die Identifizierung von LSD<sup>[90]</sup> oder auch von Explosivstoffen, für die sich die Chemische Ionisation mit  $H_2O$  als Reaktandgas bewährte<sup>[91]</sup>. Der generelle Trend zur automatisierten Identifizierung spiegelt sich u. a. in der Aufnahme von CI-Spektren in größere Spektrensammlungen sowie im Anwachsen der CI-Referenzspektrensammlung häufig zu identifizierender Arzneimittel auf mittlerweile 450 Verbindungen (einschließlich Hauptmetaboliten und übliche Begleitstoffe) wider<sup>[92]</sup>. Ein im Batelle-Institut in Columbus, Ohio, ausgearbeitetes System beruht auf einer GC/CIMS-Analyse von unter Standardbedingungen gewonnenen Rohextrakten, bei dem der Einfachheit und Robustheit wegen ein mit Methan als Träger/Reaktandgas betriebenes Monogassystem mit gepackten GC-Säulen verwendet wird<sup>[90, 92]</sup>. Bei Verbindungen mit gleichem Molekulargewicht, das als hauptsächlicher Suchparameter dient, liefert die in diesem Fall ausgeprägte Fragmentbildung ausreichende Unterscheidungskriterien, um eine sichere und effiziente Identifizierung im Dialog mit einem systemgebundenen Minirechner zu gewährleisten. Infolge der Abhängigkeit der CI-Fragmentierung von Versuchsparametern (Temperatur der Quelle, Repellerspannung) kann allerdings auf eine strikte Standardisierung der Meßbedingungen nicht verzichtet werden.

Sehr viel höhere Nachweisempfindlichkeit als in den vorangegangenen Beispielen wird beim Arbeiten im Spurenbereich benötigt, wobei hohe Stoffspezifität gewahrt bleiben muß. Dies gilt besonders für den gezielten Nachweis von Spurenkomponenten in sehr komplexen Gemischen. Einen Durchbruch in dieser Richtung (Nachweisgrenzen im unteren Pikogrammbe-  
reich und darunter) brachte die in Abschnitt 4.2.2 erläuterte Technik der selektiven Ionenregistrierung (SIM)<sup>[72]</sup>. Ein Ergebnis von allgemeinem Interesse, das u. a. mit dieser Technik erhalten wurde, ist der Nachweis von Spuren Nicotin im Urin von Nichtrauchern<sup>[93]</sup>. Dieses Resultat, das eine äußerst hohe Nachweisempfindlichkeit und eine sehr enge Selektivität

der Ionisation voraussetzt, erzielten Horning et al. mit der von ihnen entwickelten Version<sup>[94, 95]</sup> der Chemischen Ionisation bei Atmosphärendruck (API) mit nach außen hin „offener“ Ionenquelle; dabei werden Nachweisgrenzen im oberen Femtogrammbereich ( $1 \text{ fg} = 10^{-15} \text{ g}$ ) erreicht! Bei der Direktinjektion eines Benzolextraktes aus Urin in die mit  $N_2$  bei Atmosphärendruck durchspülte Quelle fungierte das Lösungsmittel zugleich als hochselektives CE-Reaktandgas ( $[C_6H_6]^{+•}$ -Ionen). Der an sich überraschende Befund, der sich aus dem SIM-Profil von  $m/e = 162$  ( $[M]^{+•}$  von Nicotin) ergab, lag indessen nicht nur im Nachweis des Alkaloids im Urin aller nichtrauchenden Versuchspersonen; der relative Nicotiningehalt bei den offensichtlich passiv „mitrauchenden“ Probanden betrug immerhin ca. 5 % des Durchschnittsgehalts bei den mituntersuchten aktiven Rauchern!

Im Spurennachweis spezieller Verbindungen eröffnen sich aber auch der „negativen Chemischen Ionisation“ (NCI und NCE, vgl. Abschnitt 2.1) interessante und äußerst aktuelle Anwendungsmöglichkeiten. Dies gilt speziell für das in letzter Zeit Schlagzeilen machende 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo[1,4]-dioxin (TCDD). Das sonst in jeder Hinsicht bemerkenswert stabile Molekül (62) zerfällt nach Bildung eines radikalionischen Addukts (63) mit  $O_2$  (Reaktandgas in einer Townsend-Ionenquelle) massiv in ein ionisches Bruchstück (64) (Schema



Schema 12. Zerfall von 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo[1,4]dioxin (62) nach negativer Chemischer Ionisation (NCE) mit  $O_2$  als Reaktandgas.

12), das nicht nur den Nachweis in extrem niedriger Konzentration erlaubt (eine Probe von  $2 \cdot 10^{-12} \text{ g}$  gab im SIM-Verfahren ein Signal/Rausch-Verhältnis  $> 50:1$ )<sup>[96]</sup>, sondern ermöglichte auch – aufgrund der Spezifität des Prozesses und der niedrigen Bruchstückmasse – relativ leicht eine Differenzierung von anderen Polyhalogenverbindungen, wie sie in Umweltproben scheinbar allgegenwärtig, aber trennanalytisch kaum zu bewältigen sind.

### 5.1.3. Quantitative Analyse<sup>[\*]</sup>

Auch hier mag die Direkteinführungsvariante mit fraktionierender Probenverdampfung als einfachste Ausführungsform der Analyse von gewissem Interesse sein, z. B. dann, wenn nur eine oder wenige Hauptkomponenten eines einfachen Gemisches quantitativ zu bestimmen sind. Einen typischen Fall, für den sich Derivatisierung und GC/CIMS-Analyse kaum lohnen, teilten Fales et al. mit<sup>[97]</sup>. Die Autoren befaßten sich mit der quantitativen Bestimmung von Phenylthiohydantoin-(PTH-)Derivaten von Aminosäuren, die während eines vielstufigen Edman-Abbaus von Pottwal-Myoglobin in zunehmend geringerer Reinheit, d. h. im Gemisch mit PTH-Derivaten der in der Sequenz benachbarten Aminosäuren, anfielen. Nach

[\*] Für Feinanalysen bietet sich natürlich auch hier die GC/CIMS-Version an; in diesem Zusammenhang wurde über die Verwendung von  $He/NO$  (10/1) als moderiertes CE-Reaktandgas berichtet [66].

[\*] Quantitative Aspekte massenspektrometrischer Analysen wurden kürzlich zusammenfassend referiert: W. D. Lehmann, H.-R. Schulten, *Angew. Chem.* 90, 233 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 221 (1978).

der qualitativen Identifizierung der jeweils anwesenden PTH-Aminosäuren in einer CI-Vorprobe gelang deren quantitative Bestimmung durch Zusatz der betreffenden  $C_6D_5$ -Derivate in bekannter Menge als interne Standards (Isotopenverdünnungsanalyse). Dies ermöglichte die ab der 20. Abbaustufe aus den Gemischspektren allein bereits sehr schwierige Festlegung der jeweiligen Hauptkomponente und damit des korrekten Sequenzgliedes der Proteinkette. Die Konzentrationen der PTH-Derivate ergaben sich aus den Intensitätsverhältnissen der  $[MH]^+$ -Ionen von Probe und Standard in den sehr einfachen  $CI(i-C_4H_{10})$ -Spektren.

Für die quantitative Bestimmung sehr geringer Konzentrationen in komponentenreicheren Gemischen ist natürlich auch hier die GC/MS-Kopplung unter Verwendung der selektiven Ionenregistrierung (SIM) bedeutend wirkungsvoller. Die GC/CIMS-Kopplung bietet sich aufgrund der eingangs erörterten spezifischen Vorteile, besonders der geringeren Störanfälligkeit gegen miteluitertes Material, als vielversprechende Alternative zur GC/EIMS-Kopplung an<sup>[98]</sup>. Wie bei der Direkt-einführungsvariante wird dem ursprünglichen Medium (z. B. Blutplasma) vor der Isolierung und der Aufarbeitung geeignet angereicherter Fraktionen (meist Extraktion) ein interner Standard in bekannter, auf die zu erwartenden Konzentrationen abgestimmter Menge zugesetzt. Wie bei den Phenylthiohydantoin-Derivaten werden heute dafür nahezu ausschließlich mehrfach mit stabilen Isotopen markierte Standards (meist hoher isotopischer Reinheit) verwendet<sup>[95b]</sup>. Mehrfach deuterierte oder  $^{13}C$ -markierte Standards mit mindestens 3 amu Massendifferenz gegenüber der zu bestimmenden nichtmarkierten Verbindung eignen sich hier besonders gut, da sie dann selbst beim Auftreten der  $[MH]^+/[M]^+/[M-H]^+$ -Gruppe von Massenlinien in den  $CI(CH_4)$ -Spektren (falls schon  $CH_4$  verwendet werden muß) überlappungsfreie Simultanregistrierung der ausgewählten  $[D_0]/[D_n]$ -Massenpaare gewährleisten.

Die quantitative Bestimmung des in Abschnitt 5.1.1 erwähnten Phencyclidins (45) (Schema 10) in unveränderter Form in Blut und Urin für pharmakokinetische Untersuchungen ist ein typischer Fall<sup>[92]</sup>. Als interner Standard dient das Derivat mit perdeuterierter Phenylgruppe, als Träger/Reaktandgas (Monogassystem)  $CH_4$ . Neben  $[M]^+$  und  $[MH]^+$  ( $m/e = 243$  bzw. 244, 100 bzw. 50 % rel. Int.)<sup>[\*]</sup> treten, wie erwähnt, nur noch die beiden Hauptfragmente (47) ( $m/e = 86$ ) und (48) ( $m/e = 159$ ) stärker hervor. Im Gegensatz zu (48) enthält das ohnehin im ungünstigen niedrigen Massenbereich liegende (47) im Falle der  $[D_5]$ -Verbindung kein schweres Isotop, womit es als Bezugsmasse ausfällt. Bei der computergesteuerten Massenauswahl für die selektive Ionenregistrierung werden infolgedessen die Massenpaare  $m/e = 243/248$  und  $159/164$  benutzt. Die Registrierung von zwei für die Verbindung charakteristischen Ionen gibt zusammen mit der Retentionsgleichheit des zugesetzten Standards ausreichende Stoffspezifität und kommt einer Doppelbestimmung der Konzentration auf unabhängigen Wegen nahe. Fremdstoffinterferenzen auf einer der beiden gewählten Massen (z. B. durch Metaboliten) würden sich in einer Diskrepanz der Werte äußern.

Nach Erstellen zweier Eichkurven für die beiden gewählten Massenpaare mit bekannten Mengen ( $[D_0]/[D_5]$ -

[\*]  $[M]^+$ -Ionen treten in  $CI(CH_4)$ -Spektren von arylsubstituierten Verbindungen oder Arenen (niedrige Werte des Ionisationspotentials oder der Rekombinationsenergie) als Folge von Ladungsaustauschprozessen häufig in hoher Intensität auf.

Signalhöhenverhältnisse gegen steigende Mengen  $[D_0]$ -Verbindung aufgetragen), wodurch zugleich die Linearität der Anzeige im benötigten Konzentrationsbereich gesichert wird, lassen sich unbekannte Konzentrationen direkt interpolieren. Die Vielseitigkeit der Chemischen Ionisation und ihre besonderen Vorteile auf dem Gebiet der pharmakologischen Chemie werden durch eine Vielfalt weiterer Berichte über quantitative Bestimmungen unterschiedlichster Arzneistoffe wie Methadon (und Metaboliten)<sup>[99]</sup>, Phenformin<sup>[100]</sup>, Morphin<sup>[98]</sup>, Chinidin und Lidocain<sup>[101]</sup>, Tolbutamid (und Metaboliten)<sup>[102]</sup>, mehrerer Barbiturate und Hydantoine<sup>[103]</sup>, aber auch endogener Stoffe wie Purin- und Pyrimidinbasen sowie Nucleoside (als permethylierte Derivate)<sup>[104]</sup> reichlich belegt.

## 5.2. Analyse anorganischer und metallorganischer Verbindungen

Sinngemäß gilt das in Abschnitt 5.1 über Vorteile der Chemischen Ionisation sowie über die Komplementarität von Chemischer Ionisation und Elektronenstoßionisation Gesagte auch für anorganische und metallorganische Substrate, wobei allerdings hier erst wenige Informationen vorhanden sind<sup>[105, 106]</sup>. Eingehender untersucht wurden z. B. Borhydride, die bei der  $CI(CH_4)$ -Massenspektrometrie immer dann intensive  $[MH]^+$ -Ionen liefern, wenn terminale  $BH$ -Gruppen vorliegen; bei Verbindungen mit terminalen  $BH_2$ -Gruppen entstehen dagegen ausschließlich  $[M-H]^+$ -Fragmente<sup>[107]</sup>. Bei Organometall-Verbindungen kann offensichtlich die Tendenz, Redox-Reaktionen nach Gl. (I) einzugehen, je nach Metall, Liganden und Reaktandgas sehr ausgeprägt sein<sup>[108]</sup>. Solche Ladungsaustausch-Reaktivität wurde u. a. benutzt, um Molekülonen thermisch sehr labiler Arsolane nachzuweisen<sup>[109]</sup>.

*Diese Arbeit und die an der Technischen Universität Berlin durchgeführten Untersuchungen zur Chemischen Ionisation wurden in dankenswerter Weise durch folgende Institutionen gefördert: Technische Universität Berlin (Forschungsschwerpunkt „Massenspektrometrie“ FPS 5/1), Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt, und Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin. Der CIBA-Geigy AG, Basel, gebührt ebenfalls Dank für die Förderung dieser Arbeit.*

Eingegangen am 24. Juni 1977 [A 214]

- [1] a) J. Seibl, *Experientia* 25, 1009 (1969); b) A. L. Burlingame, B. J. Kimble, P. J. Derrick, *Anal. Chem.* 48, 368 R (1976).
- [2] K. Levens, H. Schwarz, *Angew. Chem.* 88, 589 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 509 (1976); zit. Lit.
- [3] Umfangreiche Diskussion der Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden zur Strukturbestimmung von Ionen in der Gasphase siehe J. H. Beynon, R. G. Cooks, *Adv. Mass Spectrom.* 6, 835 (1974).
- [4] a) H. D. Beckey, H. R. Schulten, *Angew. Chem.* 87, 425 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 403 (1975); b) F. W. Röllgen, H. R. Schulten, *Z. Naturforsch.* 30a, 1685 (1975); c) U. Giessmann, F. W. Röllgen, *Org. Mass Spectrom.* 11, 1094 (1976); d) H. J. Veith, *Angew. Chem.* 88, 762 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 696 (1976).
- [5] D. F. Torgerson, R. P. Skowronski, R. D. Macfarlane, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 60, 615 (1974); b) R. D. Macfarlane, D. F. Torgerson, *Science* 191, 920 (1976).
- [6] M. S. B. Munson, F. H. Field, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2621 (1966).
- [7] a) F. H. Field, *Acc. Chem. Res.* 1, 42 (1968); b) F. H. Field, *Adv. Mass Spectrom.* 4, 645 (1968); c) T. Axenrod, *Chim. Ind. (Milano)* 52, 550 (1970); d) H. D. Beckey, F. J. Comes in A. L. Burlingame: *Topics in Mass Spectrometry*. Wiley-Interscience, New York 1970, S. 74; e) B. Munson, *Anal. Chem.* 43, 28A (1971); f) H. M. Fales in G. W. A. Milne: *Mass Spectrometry: Techniques and Applications*. Wiley-Interscience, New York 1971, S. 190; g) R. L. Foltz, *Lloydia* 35, 344 (1972); h) E. J. Bonelli, M. S. Story, *Finnigan Spectra* 2, 1 (1972); i) G. P. Arsenault in G. R. Waller: *Biochemical Applications*

- of Mass Spectrometry. Wiley-Interscience, New York 1972, S. 817;
- j) F. H. Field in A. Maccoll: MTP International Review of Sciences. Butterworth, London 1972, Vol. 5, S. 133; k) G. W. A. Milne, M. J. Lacey, Crit. Rev. Anal. Chem. 4, 45 (1974); l) N. F. Volkov, G. V. Karachevtsev, A. Z. Marutkin, A. I. Kholodov, Instrum. Exp. Techn. (USSR) 17, 631 (1974); m) A. L. Burlingame, R. E. Cox, P. J. Derrick, Anal. Chem. 46, 248 R (1974); n) J. M. Wilson in R. A. W. Johnstone: Mass Spectrometry. Specialist Periodical Reports. Chemical Society, London 1975, Vol. 3, S. 86; o) D. F. Hunt, Finnigan Spectra 6, 1 (1976); p) W. D. Lehmann, H. R. Schulten, Chem. unserer Zeit 10, 163 (1976); q) B. Munson, Anal. Chem. 49, 772 A (1977).
- [8] H. F. Calcote, Combust. Flame 1, 385 (1957); b) V. Cermák, J. Chem. Phys. 44, 3781 (1966).
- [9] Übersicht zu diesem Thema siehe P. Ausloos: Interaction between Ions and Molecules. Plenum Press, New York 1975.
- [10] a) G. A. Olah: Carbocations and Electrophilic Reactions. Wiley-Interscience, New York 1974; b) M. D. Sefcik, J. M. S. Henis, P. P. Gaspar, J. Chem. Phys. 61, 4321 (1974); c) K. Hiraoka, P. Kébarle, J. Am. Chem. Soc. 98, 6119 (1976).
- [11] a) D. F. Hunt, G. C. Stafford, Jr., F. W. Crow, T. M. Harvey, J. W. Russell, Anal. Chem. 48, 2098 (1976); b) R. C. Dougherty, J. Dalton, F. J. Biros, Org. Mass Spectrom. 6, 1171 (1972); c) R. C. Dougherty, J. D. Roberts, F. J. Biros, Anal. Chem. 47, 54 (1975).
- [12] a) J. L. Franklin, J. G. Dillard, H. M. Rosenstock, J. T. Herron, K. Draxl, Nat. Stand. Ref. Data Ser., Nat. Bur. Stand. 1969; b) R. Yamdagni, P. Kébarle, J. Am. Chem. Soc. 98, 1320 (1976); c) A. G. Harrison, P.-H. Lin, C. W. Tsang, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 19, 23 (1976); d) P. Kébarle, R. Yamdagni, K. Hiraoka, T. B. McMahon, ibid. 19, 71 (1976).
- [13] I. Dzidic, J. A. McCloskey, Org. Mass Spectrom. 6, 939 (1972).
- [14] a) F. H. Field, P. Hamlet, W. F. Libby, J. Am. Chem. Soc. 89, 6035 (1967); b) N. Einolf, B. Munson, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 9, 141 (1972).
- [15] a) D. F. Hunt, J. F. Ryan III, Anal. Chem. 44, 1306 (1972); b) G. P. Arsenault, J. Am. Chem. Soc. 94, 8241 (1972); c) D. F. Hunt, Adv. Mass Spectrom. 6, 517 (1974); d) B. L. Jelus, B. Munson, C. Fenselau, Biomed. Mass Spectrom. 1, 96 (1974); e) J. L. Franklin, J. G. Dillard, H. M. Rosenstock, J. T. Herron, K. Draxl, Nat. Stand. Ref. Data Ser., Nat. Bur. Stand. 1969.
- [16] a) G. Remberg, E. Remberg, M. Spiteller-Friedmann, G. Spiteller, Org. Mass Spectrom. 1, 87 (1968); b) M. Spiteller-Friedmann, G. Spiteller, Justus Liebigs Ann. Chem. 712, 179 (1968); c) R. C. Dougherty, Fortschr. Chem. Forsch. 45, 93 (1974).
- [17] F. H. Field, J. Am. Chem. Soc. 91, 2827 (1969).
- [18] D. P. Weeks, F. H. Field, J. Am. Chem. Soc. 92, 1600 (1970).
- [19] D. P. Weeks, G. W. Zuerick, J. Am. Chem. Soc. 91, 477 (1969).
- [20] F. H. Field, D. P. Weeks, J. Am. Chem. Soc. 92, 6521 (1970).
- [21] a) F. H. Field, J. Am. Chem. Soc. 91, 6334 (1969); b) S. Vredenberg, L. Wojcik, J. H. Futrell, J. Phys. Chem. 75, 590 (1971); c) W. A. Laurie, F. H. Field, ibid. 76, 3917 (1972); d) W. A. Laurie, F. H. Field, J. Am. Chem. Soc. 94, 2913, 3359 (1972).
- [22] A. G. Harrison, C. W. Tsang, Can. J. Chem. 54, 2029 (1976).
- [23] a) R. C. Dougherty, J. Dalton, J. D. Roberts, Org. Mass Spectrom. 8, 77 (1974); b) R. C. Dougherty, J. D. Roberts, ibid. 8, 81 (1974); c) R. C. Dougherty, ibid. 8, 85 (1974); d) W. N. Olmstead, J. I. Brauman, J. Am. Chem. Soc. 99, 4219 (1977).
- [24] Weiterführende Diskussion dieser Frage vgl. E. M. Arnett, Acc. Chem. Res. 6, 404 (1973).
- [25] D. F. Hunt, J. F. Ryan, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 620.
- [26] a) T. J. Odiorne, D. J. Harvey, P. Vouras, J. Phys. Chem. 76, 3217 (1972); b) T. J. Odiorne, D. J. Harvey, P. Vouras, J. Org. Chem. 38, 4274 (1973); c) J. R. Krause, P. Potzinger, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 18, 303 (1975).
- [27] R. V. Hodges, J. L. Beauchamp, Anal. Chem. 48, 825 (1976).
- [28] Siehe z. B. a) D. P. Beggs, F. H. Field, J. Am. Chem. Soc. 93, 1567, 1576 (1971); b) L. W. Sieck, R. Gordon, Jr., Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 19, 269 (1976).
- [29] a) A. G. Harrison, P.-H. Lin, Can. J. Chem. 53, 1314 (1975); b) H. W. Leung, A. G. Harrison, Can. J. Chem. 54, 3439 (1976); c) M. Speranza, M. D. Sefcik, J. M. S. Henis, P. T. Gaspar, J. Am. Chem. Soc. 99, 5583 (1977).
- [30] a) D. H. Aue, H. M. Webb, M. T. Bowers, J. Am. Chem. Soc. 95, 2699 (1973); b) R. Yamdagni, P. Kébarle, ibid. 95, 3504 (1973).
- [31] T. H. Morton, J. L. Beauchamp, J. Am. Chem. Soc. 94, 3671 (1972).
- [32] P. A. Kollmann, L. C. Allen, J. Am. Chem. Soc. 92, 6101 (1970).
- [33] I. Dzidic, J. A. McCloskey, J. Am. Chem. Soc. 93, 4955 (1971).
- [34] H. Schwarz, U. Rapp, B. Windel, Org. Mass Spectrom. 11, 219 (1976).
- [35] a) I. Jardine, C. Fenselau, J. Am. Chem. Soc. 98, 5086 (1976); b) A. G. Harrison, F. I. Onuska, Org. Mass Spectrom. 13, 35 (1978); c) J. Respondek, H. Schwarz, F. Van Gaever, C. C. Van de Sande, ibid., im Druck.
- [36] B. L. Jelus, R. K. Murray, Jr., B. Munson, J. Am. Chem. Soc. 97, 2362 (1975).
- [37] H. Ziffer, H. M. Fales, G. W. A. Milne, F. H. Field, J. Am. Chem. Soc. 92, 1597 (1970).
- [38] H. M. Fales, H. A. Lloyd, G. W. A. Milne, J. Am. Chem. Soc. 92, 1590 (1970).
- [39] a) R. P. Clow, J. H. Futrell, J. Am. Chem. Soc. 94, 3748 (1972); b) R. Houriet, G. Parisod, T. Gäumann, ibid. 99, 3599 (1977); c) D. F. Hunt, C. N. McEwen, Org. Mass Spectrom. 7, 441 (1973); d) T. A. Lehmann, M. M. Bursey: Ion Cyclotron Resonance Spectrometry. Wiley-Interscience, New York 1976; e) J. L. Beauchamp, Annu. Rev. Phys. Chem. 22, 527 (1971).
- [40] W. J. Richter, W. Blum, unveröffentlichte Resultate.
- [41] a) J. A. McCloskey, J. H. Futrell, T. A. Elwood, K. H. Schramm, R. P. Panzica, L. B. Townsend, J. Am. Chem. Soc. 95, 5762 (1973); b) M. S. Wilson, J. A. McCloskey, ibid. 97, 3436 (1975).
- [42] O. S. Chizhov, V. I. Kadentsev, A. A. Solov'ov, P. F. Levonovich, R. C. Dougherty, J. Org. Chem. 41, 3425 (1976); zit. Lit.
- [43] a) K. Biemann: Mass Spectrometry. McGraw Hill, New York 1962; b) K. Biemann, W. Vetter, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2, 93 (1960).
- [44] a) H. J. Förster, J. A. Kelley, H. Nau, K. Biemann in J. Meienhofer: Chemistry and Biology of Peptides. Ann Arbor Science Publ., Ann Arbor 1972, S. 679; b) J. A. Kelley, H. Nau, H. J. Förster, K. Biemann, Biomed. Mass Spectrom. 2, 313 (1975); c) H. Nau, H. J. Förster, J. A. Kelley, K. Biemann, Biomed. Mass Spectrom. 2, 326 (1975); d) H. Nau, Angew. Chem. 88, 74 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 75 (1976).
- [45] A. A. Kiryushkin, H. M. Fales, T. Axenrod, E. J. Gilbert, G. W. A. Milne, Org. Mass Spectrom. 5, 19 (1971).
- [46] K. D. Haegeler, D. M. Desiderio, Jr., J. Org. Chem. 39, 1078 (1974).
- [47] R. J. Weinkam, J. Gal, Org. Mass Spectrom. 11, 197 (1976).
- [48] G. W. A. Milne, T. Axenrod, H. M. Fales, J. Am. Chem. Soc. 92, 5170 (1970).
- [49] T. A. Whitney, L. P. Kleman, F. H. Field, Anal. Chem. 43, 1048 (1971).
- [50] H. Bosshardt, M. Hesse, Angew. Chem. 86, 256 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 252 (1974).
- [51] C. C. Van de Sande, M. Vanhooren, F. Van Gaever, Org. Mass Spectrom. 11, 1206 (1976).
- [52] a) C. C. Van de Sande, F. Van Gaever, J. Monstrey, Z. Naturforsch. B 32, 573 (1977); b) P. Longevialle, G. W. A. Milne, H. M. Fales, J. Am. Chem. Soc. 95, 6666 (1973).
- [53] J. Winkler, F. W. McLafferty, Tetrahedron 30, 2971 (1974).
- [54] H. Schwarz, F. Bohlmann, U. Rapp, B. Windel, Org. Mass Spectrom. 11, 652 (1976).
- [55] E. L. Eliel: Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen. Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 242.
- [56] G. Höfle, G. Höhne, J. Respondek, H. Schwarz, Org. Mass Spectrom. 12, 447 (1977).
- [57] R. Ryhage, Anal. Chem. 48, 1829 (1976).
- [58] G. P. Arsenault, J. J. Dolhurn, K. Biemann, Anal. Chem. 43, 1720 (1971).
- [59] J. H. Futrell, L. H. Wojcik, Rev. Sci. Instrum. 42, 244 (1971).
- [60] D. F. Hunt, C. N. McEwen, T. M. Harvey, Anal. Chem. 47, 1730 (1975).
- [61] a) E. C. Horning, D. I. Carroll, I. Dzidic, K. D. Haegeler, M. G. Horning, R. N. Stillwell, J. Chromatogr. 99, 13 (1974); b) 12, 725 (1974); c) D. I. Carroll, I. Dzidic, R. N. Stillwell, K. D. Haegeler, E. C. Horning, Anal. Chem. 47, 2369 (1975); d) I. Dzidic, D. I. Carroll, R. N. Stillwell, E. C. Horning, ibid. 48, 1763 (1976).
- [62] B. Hoegger, P. Bommer, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 13, 35 (1974).
- [63] a) G. P. Arsenault, J. J. Dolhurn, K. Biemann, Chem. Commun. 1970, 1542; b) G. P. Arsenault, J. J. Dolhurn, 18. Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics. San Francisco 1970, S. B423.
- [64] D. M. Schoengold, B. Munson, Anal. Chem. 42, 1811 (1970).
- [65] W. Blum, W. J. Richter, Helv. Chim. Acta 57, 1744 (1974).
- [66] I. Jardine, C. Fenselau, 22. Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Philadelphia 1974.
- [67] W. Blum, W. J. Richter, Finnigan Spectra 4, 1 (1974).
- [68] W. Blum, W. J. Richter, Finnigan Spectra 5, 1 (1975).
- [69] a) W. J. Richter, W. Blum, J. G. Liehr, 23. Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics. Houston 1975, S. 591; b) W. Blum, E. Schlumpf, J. G. Liehr, W. J. Richter, Tetrahedron Lett. 1976, 565.
- [70] W. Blum, W. J. Richter, Tetrahedron Lett. 1973, 835.
- [71] W. Blum, W. J. Richter, J. Chromatogr. 132, 249 (1977).
- [72] a) C. G. Hammar, B. Holmstedt, R. Ryhage, Anal. Biochem. 25, 532 (1968); b) C. C. Sweeley, W. H. Elliot, I. Fries, R. Ryhage, Anal. Chem. 38, 1549 (1966).
- [73] a) J. T. Watson, F. C. Falkner, B. J. Sweetman, Biomed. Mass Spectrom. 1, 156 (1974); b) W. L. Budde, ibid. 1, 427 (1974); c) C. Fenselau, B. Millard, ibid. 2, 226 (1975).
- [74] IUPAC Information Bulletin No. 51, September 1976.
- [75] J. Shabanowitz, P. Brynes, A. Maelicke, D. V. Bowen, F. H. Field, Biomed. Mass Spectrom. 2, 164 (1975).
- [76] G. P. Arsenault, J. R. Althaus, P. V. Divekar, Chem. Commun. 1969, 1414.



- [77] C. A. Grob in: Theoretical Organic Chemistry. Papers Presented to the Kekulé Symposium, Butterworth, London 1959, S. 114.
- [78] W. M. Bryant III, A. L. Burlingame, H. O. House, C. G. Pitt, B. Tefertiller, J. Org. Chem. 31, 3120 (1966).
- [79] W. J. Richter, W. Vetter, Org. Mass Spectrom. 2, 781 (1969).
- [80] J. W. Faigle, S. Brechbühler, K. F. Feldmann, W. J. Richter in W. Birkmayer: Epileptic Seizures – Behaviour – Pain. Hans Huber Verlag, Bern 1976, S. 127.
- [81] D. C. K. Lin, A. F. Fentiman, Jr., R. L. Foltz, R. D. Forney, I. Sunshine, Biomed. Mass Spectrom. 2, 206 (1975).
- [82] P. Heimbach, B. Hugelin, E. F. Nabbefeld, D. Reinehr, A. Roloff, E. Troxler, Angew. Chem. 89, 261 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 253 (1977).
- [83] W. Blum, E. Schlumpf, W. J. Richter, unveröffentlichte Versuche.
- [84] D. F. Hunt, C. N. McEwen, R. E. Upham, Anal. Chem. 44, 1292 (1972).
- [85] D. F. Hunt, C. N. McEwen, R. E. Upham, Tetrahedron Lett. 1971, 4539.
- [86] J. R. Althaus, K. Biemann, J. Biller, P. F. Donaghue, D. A. Evans, H. J. Förster, H. S. Hertz, C. E. Hignite, R. C. Murphy, G. Preti, V. Reinhold, Experientia 26, 714 (1970).
- [87] N. C. Law, V. Aandahl, H. M. Fales, G. W. A. Milne, Clin. Chim. Acta 32, 221 (1971).
- [88] G. W. A. Milne, H. M. Fales, T. Axenrod, Anal. Chem. 43, 1815 (1971).
- [89] J.-M. Chao, R. Saferstein, J. Manura, Anal. Chem. 46, 296 (1974).
- [90] R. L. Foltz: Final Report on the Rapid Identification of Drugs from Mass Spectra. BATELLE Columbus Laboratories, Columbus, Ohio 1974, S. 10.
- [91] J. Yinon, Biomed. Mass Spectrom. 1, 393 (1974).
- [92] B. S. Finkle, R. L. Foltz, D. M. Taylor, J. Chromatogr. Sci. 12, 304 (1974).
- [93] E. C. Horning, M. G. Horning, D. I. Carroll, R. N. Stillwell, I. Dzidic, Life Sci. 13, 1331 (1973).
- [94] D. I. Carroll, I. Dzidic, R. N. Stillwell, E. C. Horning, Anal. Chem. 46, 706 (1974); 47, 1956 (1975).
- [95] a) E. C. Horning, M. G. Horning, D. I. Carroll, I. Dzidic, R. N. Stillwell, Anal. Chem. 45, 936 (1973); b) Adv. Biochem. Psychopharmacol. 7, 15 (1973).
- [96] D. F. Hunt, T. M. Harvey, J. W. Russell, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 151.
- [97] H. M. Fales, Y. Nagai, G. W. A. Milne, H. B. Brewer, Jr., T. J. Bronzert, J. J. Pisano, Anal. Biochem. 43, 288 (1970).
- [98] P. A. Clarke, R. L. Foltz, Clin. Chem. 20, 456 (1974).
- [99] D. V. Bowen, A. L. Smit, M. J. Kreek, 7. International Mass Spectrometry Conference. Florenz 1976, S. 280.
- [100] S. B. Martin, J. H. Karam, P. H. Forsham, J. B. Knight, Biomed. Mass Spectrom. 1, 320 (1974).
- [101] W. A. Garland, W. F. Traeger, S. D. Nelson, Biomed. Mass Spectrom. 1, 124 (1974).
- [102] S. B. Martin, J. B. Knight, Biomed. Mass Spectrom. 1, 323 (1974).
- [103] M. G. Horning, W. G. Stillwell, J. Nowlin, K. Lertratanangkoon, D. Carroll, I. Dzidic, R. N. Stillwell, E. C. Horning, J. Chromatogr. 99, 413 (1974).
- [104] C. Pantarotto, A. Martini, G. Belvedere, A. Bossi, M. G. Donelli, A. Frigerio, J. Chromatogr. 99, 519 (1974).
- [105] T. R. Spalding in R. A. W. Johnstone: Mass Spectrometry. Specialist Periodical Reports. Chemical Society, London 1975, Vol. 3, S. 143.
- [106] J. Müller, Angew. Chem. 84, 725 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 653 (1972).
- [107] a) J. J. Solomon, R. F. Porter, J. Am. Chem. Soc. 94, 1443 (1972); b) R. C. Pierce, R. F. Porter, ibid. 95, 3849 (1973).
- [108] D. F. Hunt, J. W. Russell, R. L. Torian, J. Organomet. Chem. 43, 175 (1972).
- [109] F. Kober, Z. Chem. 16, 159 (1976).

## ZUSCHRIFTEN

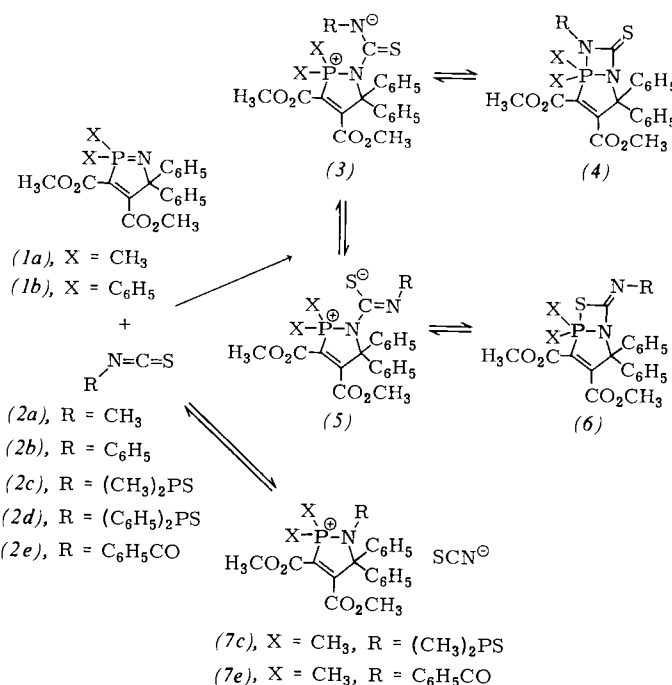
Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einreichung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorrangige Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

### Verschiedenartige Addukte von Isothiocyanaten an die $\lambda^5$ -Phosphazengruppe eines Azaphosphols<sup>[1]</sup>

Von Alfred Schmidpeter und Thomas von Criegern<sup>[\*]</sup>

Die wie bei den 1,2- $\lambda^5$ -Azaphospholen (1) in einen Fünfring einbezogene Phosphazengruppe zeigt eine gegenüber dem

acyclischen Normalfall erheblich gesteigerte Additionsneigung<sup>[2]</sup>. So liefern (1a) und (1b) auch mit Alkyl-, Aryl- und Acylisothiocyanaten (2) stabile, kristallin isolierbare [2+2]-Cycloaddukte. Methylisothiocyanat (2a) ist darin über die CN-Bindung zu (4), die übrigen untersuchten Isothiocyanate (2b)–(2e) über die CS-Bindung zu (6) addiert. Die Produkte sind jeweils IR-spektroskopisch einheitlich. Die Verbindungen (6) enthalten den bisher noch nicht verwirklichten 1,3,2 $\lambda^5$ -Thiazaphosphetidinring.



[\*] Prof. Dr. A. Schmidpeter, Dipl.-Chem. T. v. Criegern  
 Institut für Anorganische Chemie der Universität  
 Meiserstraße 1, D-8000 München 2