

Ersatz von C–O durch P–O bei cyclischen Acetalen und Ketalen**

Feng Wang, Shuguang Ma, W. Andy Tao und R. Graham Cooks*

Organophosphorverbindungen werden in Weichmachern, Pharmazeutika, Pestiziden und chemischen Kampfstoffen verwendet. Ihre breite Anwendung hat zu intensiven Bemühungen geführt, massenspektrometrische Techniken zu ihrer Identifizierung^[1] und zum Studium ihrer Gasphasenreaktivität zu nutzen.^[2] Phosphanylium-Ionen $R-P^+-R$ beispielsweise sind an Reaktionen wie Insertion, Protonentransfer, Hydridabstraktion, Elektronentransfer, Clusterbildung^[2–4] und $[4+2+]$ -Cycloaddition^[5] beteiligt. Die meisten Gasphasenuntersuchungen der aus Organophosphorsäureestern gebildeten Ionen befaßten sich jedoch nur mit der Molekülion-Charakterisierung und mit Reaktionen der Ionen mit ihren neutralen Vorläufern.^[1, 4, 6] Die Eliminierungen von Methanol, Formaldehyd oder Alkenen sind häufig beobachtete Fragmentierungen. Darüber hinaus wurde der Erzeugung und Reaktion von Phosphor-haltigen distonischen Ionen Aufmerksamkeit gewidmet.^[6a, 7] Unser Ziel ist, die Chemie von Phosphoryl-haltigen Kationen zu erforschen und letztlich zu einem besseren Verständnis des Mechanismus der Hydrolyse von Oxyphosphoranen^[8] und verwandter Phosphoryl-Transferreaktionen bei biologischen Prozessen^[9] zu gelangen. Dazu untersuchten wir die Reaktionen der Phosphonium-Ionen $CH_3P(O)OCH_3^+$ und $CH_3OP(O)OCH_3^+$. Als neutrale Reaktionspartner wählten wir alkylsubstituierte 1,3-Dioxolane wegen ihrer Reaktivität gegenüber den analogen Acylium-Ionen.^[10, 11]

In Lösung ist der Acyltransfer eine allgemein bekannte Methode, um Aldehyde und Ketone in die entsprechenden Acetale bzw. Ketale umzuwandeln; man kann auf diese Weise die Carbonylgruppe schützen oder – im Fall der Transacetalisierung – weitergeben. Das Phänomen der Gasphasen-Transacetalisierung unter Beteiligung von Acylium-Ionen $RC^+=O$ und cyclischen Acetalen oder Ketalen wurde von Eberlin et al. entdeckt und mechanistisch aufgeklärt.^[10, 11] Die Reaktion beginnt mit einer O-Acylierung; dieser folgt eine Ringöffnungs/Ringschluß-Sequenz, bei der eine neutrale Carbonylverbindung eliminiert wird und cyclische „ionische Ketale“, mit anderen Worten 1,3-Dioxo-Kationen und deren Analoga, gebildet werden. So wie in der kondensierten Phase die Hydrolyse zur Neubildung neutraler Carbonylverbindungen führt, regeneriert in der Gasphase die stoßinduzierte Dissoziation der resonanzstabilisierten cyclischen 1,3-Dioxo-Kationen die Acylium-Ionen in hohen Ausbeuten.

1,3,2-Dioxaphospholan und verwandte Oxyphosphorane werden in der Regel durch Kondensation von Phosphanen und Phosphiten mit Diolen oder Diketonen in Lösung hergestellt,^[12] doch ein Netto-Ersatz von C–O durch P–O bei cyclischen Acetalen durch Phosphorylgruppen enthaltende Verbindungen ist bislang nicht bekannt. Da die Massenspektrometrie eine einzigartige Lösungsmittel- und Gegenion-freie Umgebung bietet, läßt sich mit ihr relativ leicht feststellen, ob cyclische 1,3,2-Diheterophospholanium-Ionen über einen Transacetalisierungs-ähnlichen Prozeß aus Phosphoryl-haltigen Ionen erzeugt werden können. Diese ionischen Phosphor-haltigen Derivate könnten für die Online-Identifizierung von Phosphorsäureestern und verwandten chemischen Kampfstoffen nützlich sein. Wegen der höheren Polarität der Phosphorylgruppe läßt sich das cyclische Phosphonium-Ion wesentlich leichter solvatisieren als das Carbonyl-analogon, weshalb seine Transacetalisierungsreaktivität in der kondensierten Phase maskiert ist. Wir befassen uns deshalb hier mit einem generellen, normalerweise aber verborgenen Aspekt der Reaktivität Phosphoryl-haltiger Kationen. Als besonders wichtig scheint uns, daß sich die so nachgewiesene Reaktivität auch bei der Suche nach Entschützungsreagentien in weniger aciden Medien als nützlich erweisen könnte.

Die Phosphonium-Ionen $CH_3P(O)OCH_3^+$ (m/z 93) und $CH_3OP(O)OCH_3^+$ (m/z 109) wurden im EI-Massenspektrometer (70 eV) aus Dimethylmethylphosphonat erzeugt. Sämtliche Ion-Molekül-Reaktionen und dreistufigen massenspektrometrischen Experimente (MS^3) wurden an einem selbstgebauten Pentaquadrupol-Massenspektrometer durchgeführt. Die Ion-Molekül-Reaktionen mit cyclischen Acetalen und Ketalen liefen spontan ab und ergaben die entsprechenden 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen. Abbildung 1 zeigt dies

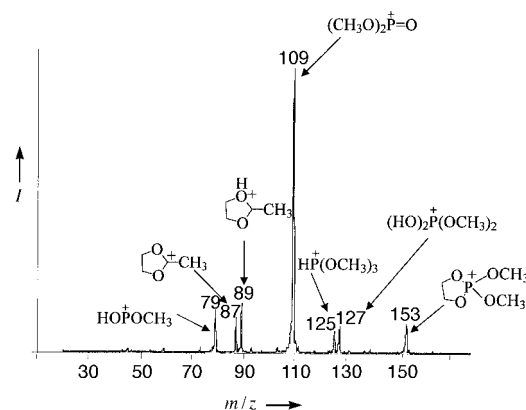
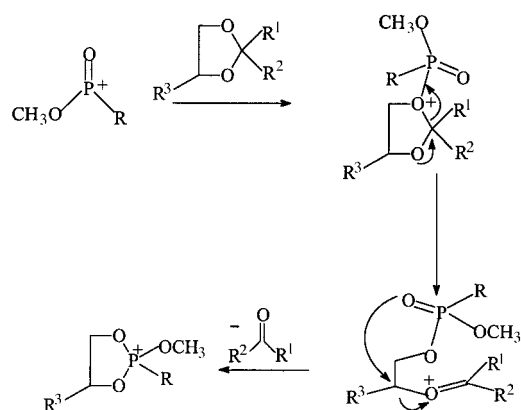


Abbildung 1. Spektrum der Produkt-Ionen aus den Ion-Molekül-Reaktionen zwischen $CH_3OP(O)OCH_3^+$ und 2-Methyl-1,3-dioxolan bei einer kinetischen Energie von nominell null. I = relativer Anteil.

anhand des Produkt-Ionen-Spektrums für die Reaktion zwischen massenselektiertem $CH_3OP(O)OCH_3^+$ (m/z 109) und 2-Methyl-1,3-dioxolan (m/z 88). Als Konkurrenzreaktionen treten in der Hauptsache Protonentransfer, Methylkationen-Transfer und Hydridabstraktion auf. In Schema 1 ist ein allgemeiner Mechanismus für die formale Verdrängung von C–O durch P–O unter Bildung von 1,3,2-Dioxaphosphol-

[*] Prof. R. G. Cooks, F. Wang, S. Ma, W. A. Tao
Department of Chemistry, Purdue University
West Lafayette, IN 47907 (USA)
Fax: (+1) 765-494-0239
E-mail: cooks@purdue.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und dem US Department of Energy, Office of Basic Energy Science, unterstützt.



Schema 1. Formale Beschreibung des C–O → P–O-Austauschs unter Bildung von 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen. R = OCH₃, CH₃; R¹ = H, CH₃; R² = CH₃, C₆H₅; R³ = H, CH₃.

anium-Ionen vorgestellt, und Tabelle 1 listet die aus diesen Ionen durch stoßinduzierte Dissoziation (CID) gebildeten Produkte auf. In den meisten Fällen regenerieren die 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen die Reaktant-Ionen nach einer stoßinduzierten Dissoziation in hoher Ausbeute. In Einklang damit werden in Lösung 1,3,2-Dioxaphospholane oft zu den ursprünglichen Phosphonium-Ionen hydrolysiert oder photolytisch.^[12, 13] Die direkte Ketalisierung der Phosphonium-Ionen erfolgt in der Gasphase ebenfalls, wie an 2-Methoxyethanol und 1,3-Propandiol gezeigt wurde. Die aus dem Verlust von CH₃OH oder H₂O resultierenden Produkt-Ionen hatten die gleichen Strukturen wie jene, die über die entsprechende Transacetalisierung erhalten wurden.

Die Reaktionen von CH₃P(O)OCH₃⁺ und CH₃OP(O)OCH₃⁺ können zur Unterscheidung isomerer Acetale und Ketale genutzt werden, da sich aus den Produkten ablesen läßt, ob der Alkylsubstituent im Dioxolan an die 2-Position gebunden ist oder nicht. So liefert die Reaktion von CH₃OP(O)OCH₃⁺ mit 2-Methyl-1,3-dioxolan ein intaktes Addukt mit *m/z* 153, das durch CID ins Ursprungs-Ion (*m/z* 109) und in protoniertes Dimethylphosphat (*m/z* 127) übergeht (Abbildung 2a), wobei eine doppelte Wasserstofftransfer-Umlagerung stattfindet.^[6b, 14] Dagegen reagiert das gleiche Kation mit 4-Methyl-1,3-dioxolan zu einem Produkt-Ion, das 14 Da schwerer ist (*m/z* 167) und das ebenfalls in das ursprüngliche Phosphonium-Ion und in protoniertes Dimethylphosphat übergeht (Abbildung 2b). Diese Ergebnisse belegen, daß Substituenten an den 4- und 5-Positionen in den resultierenden 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen verbleiben, während sich jene an der 2-Position im freigesetzten neutralen

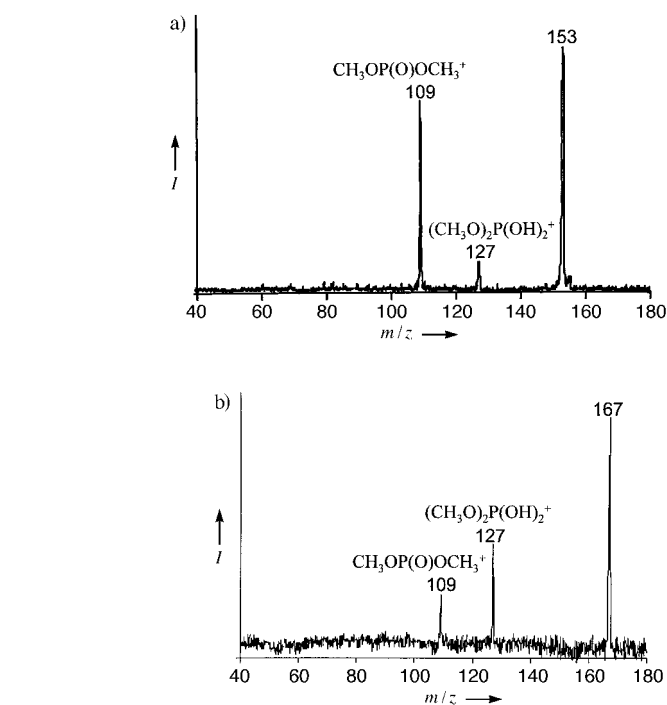


Abbildung 2. MS³-Spektren zu den Reaktionen von CH₃OP(O)OCH₃⁺ (*m/z* 109) mit 2-Methyl-1,3-dioxolan (a) und 4-Methyl-1,3-dioxolan (b). Für Einzelheiten siehe Text.

Aldehyd oder Keton wiederfinden. Weiterhin steht mit Sicherheit fest, daß der oben beschriebene doppelte Wasserstofftransfer über die Ethyleneinheit des 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ions verläuft.

Die Eberlin-Transacetalisierung setzt sich aus einer elektrophilen Ringöffnung und einem nucleophilen Ringschluß zusammen; damit reagieren die Reaktionsgeschwindigkeiten empfindlich auf elektronische und sterische Effekte – und zwar besonders der 2-Substituenten.^[10, 11] Ähnliche Effekte traten bei den Reaktionen von CH₃P(O)OCH₃⁺ und CH₃OP(O)OCH₃⁺ auf: 2-Methyl-1,3-dioxolan reagiert schneller als 4-Methyl-1,3-dioxolan, wie aus der hohen Ausbeute an 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen ersichtlich ist. Dies legt nahe, daß die Re-Cyclisierung, die durch den nucleophilen intramolekularen Angriff des freien Sauerstoffelektronenpaares induziert wurde, geschwindigkeitsbestimmend ist.

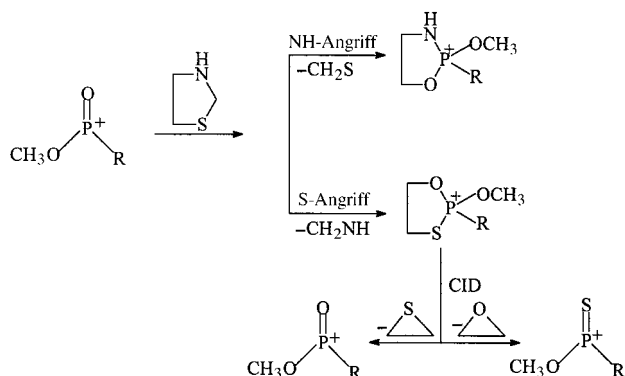
Thiazolidin hat zwei nucleophile Stellen (NH und S); entsprechend bildet es zwei cyclische Phospholanium-Ionen: Phosphorylierung von S ergibt ein 1-Oxa-3-thia-2-phospholanium-Ion, Phosphorylierung von NH ein 1-Aza-3-oxa-2-

Tabelle 1. Produkte der Transacetalisierung in den Ion-Molekül-Reaktionen von CH₃P(O)OCH₃⁺ und CH₃OP(O)OCH₃⁺ sowie CID-Fragmente der Produkt-1,3,2-Diheterophospholanium-Ionen.

Reaktant	<i>M_r</i>	Substitutionsprodukt-Ion		MS ³ -Produkte (<i>I</i>) ^[a]	
		CH ₃ P(O)OCH ₃ ⁺	CH ₃ OP(O)OCH ₃ ⁺	CH ₃ P(O)OCH ₃ ⁺	CH ₃ OP(O)OCH ₃ ⁺
2-Methyl-1,3-dioxolan	88	137	153	93 (100)	109 (100), 127 (25)
2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan	102	137	153	93 (100)	109 (100), 127 (25)
4-Methyl-1,3-dioxolan	88	151	167	93 (30), 111 (100)	109 (50), 127 (100)
2-Phenyl-1,3-dioxolan	150	137	153	93 (100)	109 (100), 127 (30)
Thiazolidin	89	136 (20)	152 (20)	— ^[b]	— ^[b]
		153 (100)	169 (100)	93 (100), 109 (25)	93 (<10), 109 (100), 125 (50)

[a] *I* = relative Häufigkeit. [b] MS³-Experimente konnten wegen der geringen Häufigkeit dieser Ionen nicht durchgeführt werden.

phospholanium-Ion (Schema 2). Dabei ist die S-Phosphorylierung gegenüber der N-Phosphorylierung um 5:1 bevorzugt, und das Produkt der S-Phosphorylierung fragmentiert in das ursprüngliche Reaktant-Ion und dessen Thio-Analogon, im



Schema 2. Reaktion von $\text{RP}(\text{O})\text{OCH}_3^+$ mit Thiazolidin. $\text{R} = \text{OCH}_3, \text{CH}_3$.

Fall von $\text{CH}_3\text{P}(\text{O})\text{OCH}_3^+$ im Verhältnis 3:1 und im Fall von $\text{CH}_3\text{OP}(\text{O})\text{OCH}_3^+$ im Verhältnis 2:1. Dieses Dissoziationsverhalten bestätigt, daß das Diheterophospholanium-Ion in einer cyclischen Form vorliegt, und eröffnet zugleich einen Weg für die Umwandlung von $\text{RRP}^+=\text{O}$ in $\text{RRP}^+=\text{S}$. Eine entsprechende Umwandlung von $\text{RC}^+=\text{S}$ in $\text{RC}^+=\text{O}$ gelang ebenfalls.^[15]

Wir haben an repräsentativen Beispielen gezeigt, daß Phosphoryl-haltige Ionen in der Gasphase mit cyclischen Acetalen und Ketalen strukturell diagnostische Transacetalisierungs-artige Reaktionen eingehen, wobei 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen mit charakteristischem Dissoziationsverhalten gebildet werden. Die relativ hohe Effizienz und strukturelle Spezifität der Verdrängung von $\text{RRC}-\text{O}$ durch $\text{RRP}^+=\text{O}$ läßt sich möglicherweise nutzen, um in Spuren vorhandene Organophosphorsäureester zu detektieren. Das hier beschriebene Verfahren könnte auch eine Alternative für die Modellierung von Phosphorylgruppenwanderungen in biologischen Systemen liefern.^[9] Für das in der organischen Synthese sehr wichtige Entschützen von Carbonylverbindungen (dies wird normalerweise durch saure Hydrolyse erreicht) sind weniger acide Techniken im Fall säureempfindlicher Verbindungen von großem Interesse. Zu diesem Zweck hat man Techniken entwickelt, die Übergangsmetalle und Lewis-Säuren, Oxidationen sowie Phosphor- und Siliciumreagentien nutzen. Wir haben hier zum ersten Mal die Natur von Phosphor-Entschützungsreagentien in der Gasphase behandelt, wobei experimentelle und theoretische thermochemische Daten zum Entschützungsprozeß geliefert wurden. Da sich auch andere ionische Lewis-Säuren transacetalisieren lassen, sollte die einfache Synthese und Charakterisierung von heterocyclischen kationischen Intermediaten, z.B. von dreifach koordinierten cyclischen Bor-Kationen, möglich werden.

Experimentelles

Für die MS^2 - und MS^3 -Experimente wurde ein Pentaquadrupol-Massenspektrometer^[16] verwendet, das aus drei massenanalysierenden Quadrupolen (Q1, Q3, Q5) und zwei Reaktionsquadrupolen (Q2, Q4) besteht. Die

Phosphonium-Ionen wurden in Q1 massenselektiert und in Q2 mit 1,3-Dioxolanen oder Thiazolidin in Kontakt gebracht. Die Produkte der Ion-Molekül-Reaktionen wurden registriert, indem m/z in Q5 mit Q3 und Q4 im Breitband-rf-only-Modus durchfahren wurde; charakterisiert wurden sie mittels MS^3 -Experimenten, bei denen die 1,3,2-Dioxaphospholanium-Ionen, die in Q2 gebildet worden waren, unter Verwendung von Q3 massenselektiert und in Q4 Energiestößen mit Argon ausgesetzt wurden, während m/z in Q5 durchfahren wurde, um das Spektrum der Folgeprodukt-Ionen aufzunehmen. Die typische Reaktionsenergie in Q2 betrug 0 eV und die Stoßenergie in Q4 10 eV (unter der Bedingung multipler Zusammenstöße). Alle Verbindungen sind kommerziell erhältlich und wurden ohne Reinigung eingesetzt.

Eingegangen am 11. August 1998 [Z12272]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 386–389

Stichwörter: Acetale • Gasphasenchemie • Massenspektrometrie • Phosphor • Transacetalisierungen

- [1] Ausgewählte Literatur: a) P. A. D'Agostino, L. R. Provost, *J. Chromatogr. A* **1994**, 670, 127; b) A. J. Bell, D. Despeyroux, J. Murrell, P. Watts, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1997**, 165, 533, zit. Lit.
- [2] R. O'Hair in *The Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Vol. 4 (Hrsg.: F. R. Hartley), Wiley, New York, **1996**.
- [3] K. K. Thoen, L. Gao, T. D. Ranatunga, P. Vainiotalo, H. I. Kenttämä, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8702.
- [4] R. Hodges, T. J. McDonnell, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1327, zit. Lit.
- [5] S. Gevrey, M.-H. Taphanel, J.-P. Morizur, *J. Mass Spectrom.* **1998**, 33, 399.
- [6] Ausgewählte Literatur: a) L. Zeller, J. Farrell, Jr., P. Vainiotalo, H. I. Kenttämä, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1205; b) C. S. Harden, A. P. Snyder, G. A. Eiceman, *Org. Mass Spectrom.* **1993**, 28, 585; c) T. Kuivalainen, R. Kostianen, R. Uggla, M. R. Sundberg, H. Björk, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1996**, 7, 189; d) J.-P. Morizur, S. Gevrey, A. Luna, M.-H. Taphanel, *J. Mass Spectrom.* **1997**, 32, 550, zit. Lit.
- [7] R. Li, A. Schweighofer, H. Keck, W. Kuchen, H. I. Kenttämä, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1996**, 157/158, 293.
- [8] F. H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 70.
- [9] a) C. Walsh, *Enzymatic Reaction Mechanisms*, W. H. Freeman, San Francisco, **1979**; b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 317.
- [10] M. N. Eberlin, R. G. Cooks, *Org. Mass Spectrom.* **1993**, 28, 679.
- [11] M. N. Eberlin, *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, 16, 113, zit. Lit.
- [12] a) R. R. Holms, *Pentacoordinated Phosphorus*, Vol. 1/2 (ACS Monogr. **1980**, 175/176); b) D. E. C. Corbridge, *Phosphorus: An Outline of its Chemistry, Biochemistry and Uses*, 5. Aufl., Elsevier Science, Amsterdam, **1995**.
- [13] G. H. McGall, R. A. McClelland, *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 2069, zit. Lit.
- [14] F. W. McLafferty, F. Tureček, *Interpretation of Mass Spectra*, 4. Aufl., University Science Books, Sausalito, **1993**, S. 81.
- [15] L. A. B. Moraes, M. N. Eberlin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 2105.
- [16] J. C. Schwartz, K. L. Schey, R. G. Cooks, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1990**, 101, 1.