

- [6] *M. Rey & A. S. Dreiding*, *Helv.* **48**, 1985 (1965).
[7] *G. Maier & M. Wiessler*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 4987.
[8] *M. T. Hughes & R. O. Williams*, *Chem. Commun.* **1968**, 587; *G. Descotes, A. Menet & P. Robbe*, *Tetrahedron Letters* **1968**, 2331; *P. Schiess, R. Seeger & Chr. Suter*, *Helv.* **53**, 1713 (1970).
[9] *D. Y. Curtin & R. J. Crawford*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 3156 (1957); *M. F. Ansell & V. J. Leslie*, *Chem. Commun.* **1967**, 949; *H.-I. Hansen & H. Schmid*, *Chimia* **24**, 89 (1970); *A. Wunderli, T. Winkler, H.-I. Hansen & H. Schmid*, unveröffentlichte Arbeiten; siehe auch Diplomarbeit *A. Wunderli*, Universität Zürich 1969.
[10] *M. Klaus, H. Prinzbach & H. Achenbach*, *Angew. Chem.* **81**, 899 (1969).
[11] *H.-N. Junker, W. Schäfer & H. Niedenbrück*, *Chem. Ber.* **100**, 2508 (1967); *L. A. Paquette & G. R. Krow*, *Tetrahedron Letters* **1968**, 2139.
[12] *L. H. Paquette & J. H. Barrett*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1718 (1966).
[13] *E. Vogel & H. Günther*, *Angew. Chem.* **79**, 429 (1967).
[14] *J. I. Brauman, L. E. Ellis & E. E. van Tamelen*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 846 (1966); *J. I. Brauman & D. M. Golden*, *ibid.* **90**, 1920 (1968); *J. E. Baldwin & A. H. Andrist*, *Chem. Commun.* **1970**, 1561.
[15] *D. H. Williams & J. Fleming*, «Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie», S. 68, Thieme, Stuttgart 1968; *A. Kirrmann & P. Chancel*, *Bull. Soc. chim. France* **1954**, 1338; *E. M. Popov, N. S. Andreev & G. J. Kagan*, *Optics and Spectroscopy* **12**, 17 (1962); *C. N. R. Rao* «Chemical Application of Infrared Spectroscopy», S. 148, Academic Press, London 1963.
[16] *J. A. Hartman, A. J. Tomasewski & A. S. Dreiding*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 5662 (1956).
[17] *J. Meinwald, S. S. Labana & M. S. Chadha*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 582 (1963); *J. Meinwald, S. S. Labana, L. L. Labana & G. H. Wahl jr.*, *Tetrahedron Letters* **1965**, 1789.
[18] *M. Rey, G. Ohloff & A. S. Dreiding*, unveröffentlichte Arbeiten.
[19] *H. Hart, P. M. Collins & A. J. Waring*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1005 (1966).
[20] *U. Schmidt & P. Grafen*, *Liebigs Ann. Chem.* **656**, 97 (1962).

170. Pyrrolidide als Derivate für die Strukturaufklärung aliphatischer und alicyclischer Carbonsäuren mittels Massenspektrometrie

von **W. Vetter**, **W. Walther** und **M. Vecchi**

Abteilung für Physik und physikalische Chemie der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, Schweiz

(17. VI. 71)

Summary. The pyrrolidide group is, in contrast to the carboxy- and ester groups, capable of inducing strong electron impact fragmentation at the β - and γ -bonds in complicated alicyclic and aliphatic compounds. The fragments so formed allow certain conclusions concerning the structure in the neighbourhood of the functional group.

In komplizierten aliphatischen und alicyclischen Molekeln kann man oft durch die Einführung bestimmter funktioneller Gruppen starke und charakteristische Fragmentierungsreaktionen im Kohlenstoffgerüst in Nachbarschaft zur funktionellen Gruppe auslösen. Die häufigen funktionellen Gruppen, Hydroxylgruppe, Carbonylgruppe oder Olefin, haben jedoch nur in Sonderfällen diese Wirkung. Im allgemeinen ist es erforderlich, diese Gruppen gegen wirksamere zu ersetzen, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Für Ketone zum Beispiel ist die Umsetzung mit Glykol zu den entsprechenden Äthylenacetalen ein bewährtes Verfahren [1]. Da solche Fragmentierungen für Strukturaufklärungen wichtig sein können [2], wäre es wünschenswert, für alle ge-läufigen funktionellen Gruppen derartige Derivate zu kennen.

Carboxylgruppen gehören zu den funktionellen Gruppen, die die Fragmentierung in einer grösseren Molekel nur schwach bestimmen. Die für massenspektrometrische Untersuchungen meist verwendeten Ester, besonders Methylester, sind zwar, ebenso wie die Säuregruppen selbst, in der Lage, in gesättigten aliphatischen Verbindungen einen dominierenden Einfluss auszuüben, doch verliert er sich weitgehend, wenn es sich um alicyclische oder ungesättigte Molekeln handelt. So ist zum Beispiel in Gallensäureestern die Anwesenheit einer Alkoxy-carbonylgruppe im Fragmentierungsbild nur noch schwach bemerkbar [3] [4].

Auf Grund von Beobachtungen an einigen Amidn erschien es uns erfolgversprechend, den Einfluss der tertiären Amidgruppe auf die Fragmentierung aliphatischer und alicyclischer Strukturen zu untersuchen. Wegen der Reaktionsfähigkeit

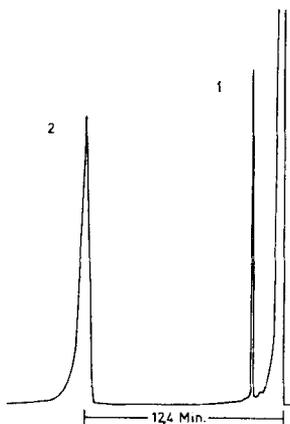


Fig. 1. Gas-Chromatogramm eines Gemisches von Stearinsäure-methylester (1) (Pik 1) und Stearinsäurepyrrolidid (2) (Pik 2)

(Gas-Chromatograph: Perkin-Elmer 900; 5% SE 30; 2 m × 2,2 mm; Säule: 240°C; Einspritzblock: 280°C; 35 ml He/Min.)

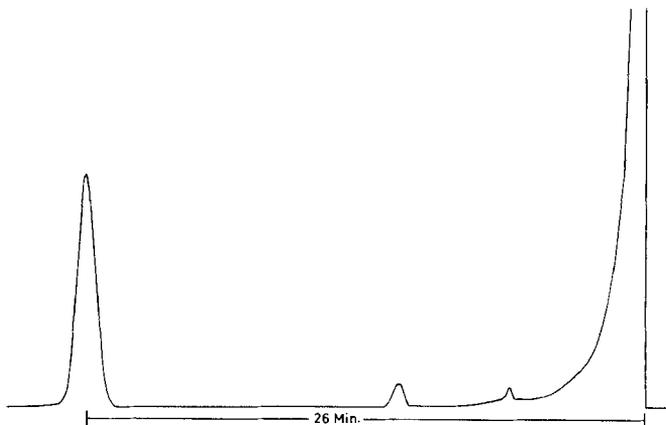


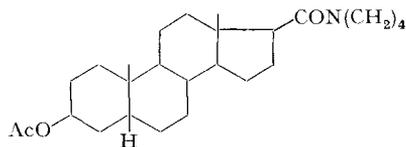
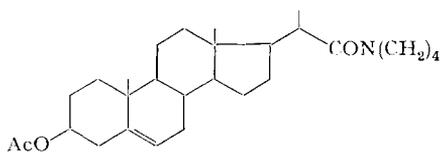
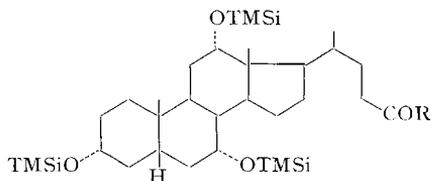
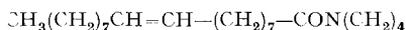
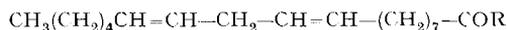
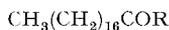
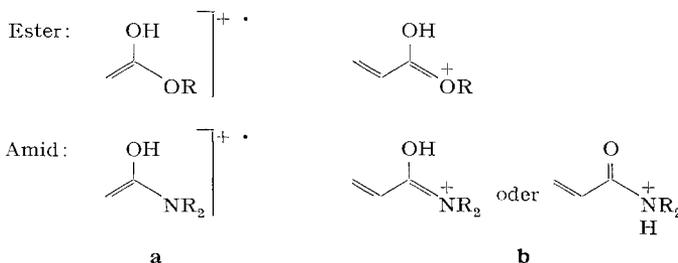
Fig. 2. Gas-Chromatogramm von Tris-O-trimethylsilyl-cholsäurepyrrolidid (7)

(Gas-Chromatograph: Perkin-Elmer 900; 5% SE 30; 2 m × 2,2 mm; Säule: 290°C; Einspritzblock: 295°C; 35 ml He/Min.)

von Pyrrolidin sowie der Flüchtigkeit der Reaktionsprodukte wurde die Untersuchung auf die Pyrrolidide konzentriert.

Bei der Herstellung dieser Amide im Mikromastab durch Umsetzung der Ester oder Säurechloride mit Pyrrolidin erfolgt die Aufarbeitung bzw. Auftrennung der Reaktionsgemische am bequemsten gas-chromatographisch. Die Retentionszeiten der Pyrrolidide sind im Vergleich zu denen der entsprechenden Methylester allerdings beträchtlich länger, wie aus Figur 1 für den Fall der Stearinsäure ersichtlich ist. Bei geeigneter Temperatureinstellung lassen sich jedoch auch zum Beispiel die Pyrrolidide der Gallensäuren, nach Umwandlung in die Trimethylsilyläther, gas-chromatographieren, wie Figur 2 zeigt.

Die Fragmentierung einfacher Fettsäureamide nach Elektronenbeschuss ist mehrfach untersucht worden [5]. Sie ist im wesentlichen gleich der von Estern und führt durch Wasserstoffumlagerungen und Brüche der β - oder γ -Bindungen hauptsächlich zu zwei Fragmenten, denen die Formeln **a** und **b** zugeschrieben werden müssen [6].



- 1** R = N(CH₂)₄
- 2** R = OCH₃

- 3** R = N(CH₂)₄
- 4** R = OCH₃

5

- 6** R = N(CH₂)₄
- 7** R = OCH₃

TMSi = Trimethylsilyl

8

9

Es ist klar, dass aus diesen Fragmenten Aufschluss über eventuell vorhandene Substituenten in α - oder β -Stellung zur Carbonylgruppe erhalten werden kann [3].

Während in gesättigten aliphatischen Verbindungen sowohl Amide als auch Ester diese Fragmente in starkem Ausmass erzeugen, liegt die Besonderheit der Amide darin, dass sie auch in olefinischen und alicyclischen Strukturen hervorzubringen vermögen.

Im folgenden sollen die wesentlichen Piken in den Spektren einiger Pyrrolidide diskutiert und teilweise denen der entsprechenden Methylester gegenübergestellt werden, um die Fragmentierungslenkung dieser Derivate zu illustrieren.

Figuren 3 und 4 zeigen die Spektren von Pyrrolidid und Methylester der Stearinsäure (**1** und **2**). Wie erwähnt, beherrschen hier beide Gruppen die Fragmentierung, so dass in beiden Fällen etwa dasselbe Bild vorliegt.

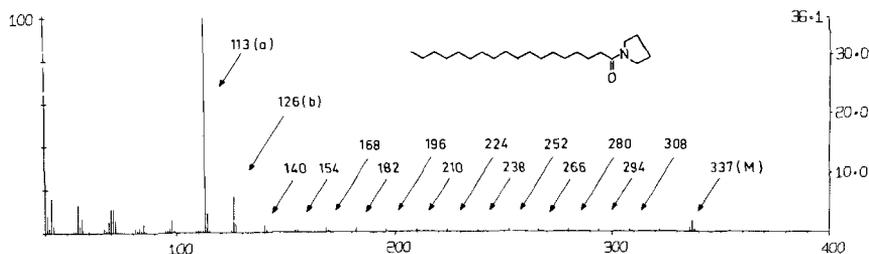


Fig. 3. Massenspektrum von Stearinsäurepyrrolidid (**1**)
(MS 9, 70 eV, 200°C)

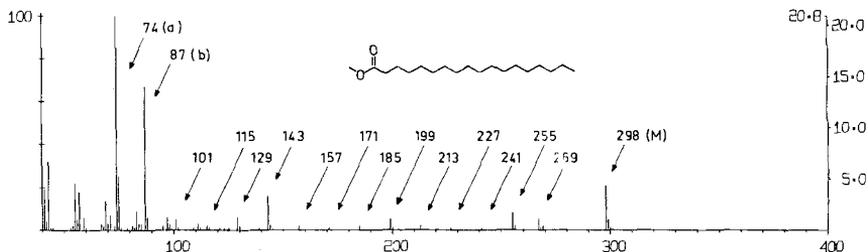


Fig. 4. Massenspektrum von Stearinsäure-methylester (**2**)
(MS 9, 70 eV, 200°C)

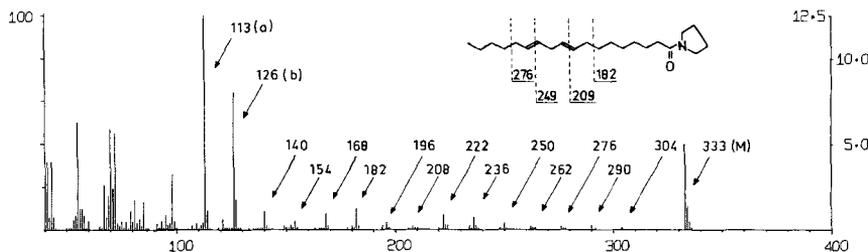


Fig. 5. Massenspektrum von Linolsäurepyrrolidid (**3**)
(MS 9, 70 eV, 200°C)

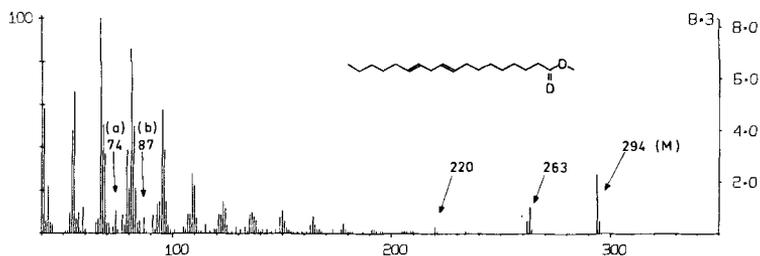


Fig. 6. Massenspektrum von Linolsäure-methylester (**4**)
(MS 9, 70 eV, 200°C)

In den Figuren 5 und 6 sind dieselben Derivate von Linolsäure (**3** und **4**) dargestellt. Der Methylester hat seinen Einfluss grösstenteils verloren, während beim Pyrrolidid die charakteristischen Pike mit grosser Intensität auftreten. Zusätzlich ist im Spektrum des Pyrrolidids bemerkenswert, dass die Lage der beiden Doppelbindungen in den Stellungen 9 und 12 durch die Abstände der Pikgruppen angedeutet wird, ganz im Gegensatz zum Spektrum des Methylesters [3]. Im Pyrrolidid der Ölsäure (**5**) ist dieser Effekt noch deutlicher ausgeprägt (Fig. 7). Ob diese Derivate zur Lagebestimmung von Doppelbindungen in Fettsäuren allgemein geeignet sind, müssen Versuche mit einer grösseren Anzahl von entsprechenden Isomeren zeigen.

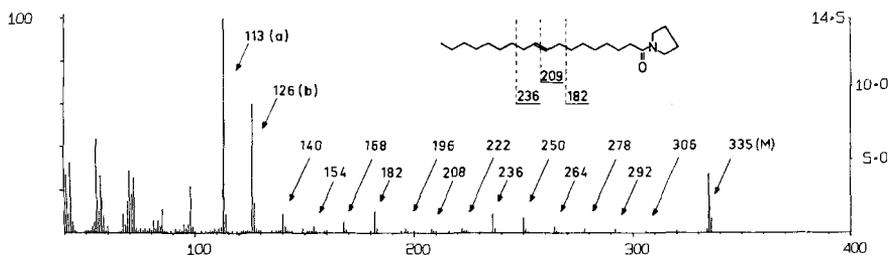


Fig. 7. Massenspektrum von Ölsäurepyrrolidid (**5**)
(MS 9, 70 eV, 200°C)

Figuren 8 und 9 zeigen Pyrrolidid und Methylester von Tris-trimethylsilylcholsäure **6** und **7** als typische Beispiele einer alicyclischen Molekel mit einem α - und β -Stellung unverzweigten Fettsäurerest. Im Spektrum des Pyrrolidids (Fig. 8) ist neben den Fragmenten (**a**) und (**b**) auch noch jenes mit der Masse 154 zu erwähnen, das die ganze Seitenkette umfasst. Figur 10 gibt schliesslich das Spektrum des Pyrrolidids von 3-Acetoxy-20-carboxy-5-pregnen (**8**), einer in α -Stellung methylierten Carbonsäure, wieder. Pik **a** ist, wie zu erwarten, durch die Methylgruppe um 14 Masseneinheiten auf m/e 127 verschoben. Pik **b** tritt nicht auf, offenbar weil die β -Stellung Teil eines Ringes ist, so dass der normale Bildungsmechanismus nicht ablaufen kann.

In Pyrrolididen, in denen das α -C-Atom Teil eines Ringes ist, können ebenfalls intensive Pike auftreten, die aus Fragmentierungen in Nachbarschaft zur Amidgruppe stammen. In 3-Acetoxy-ätiansäurepyrrolidid (**9**) zum Beispiel findet man zwei intensive Pike bei m/e 113 und m/e 126. Der Mechanismus dieser Fragmentierungen ist jedoch nicht geklärt und ihr analytischer Wert daher noch fraglich.

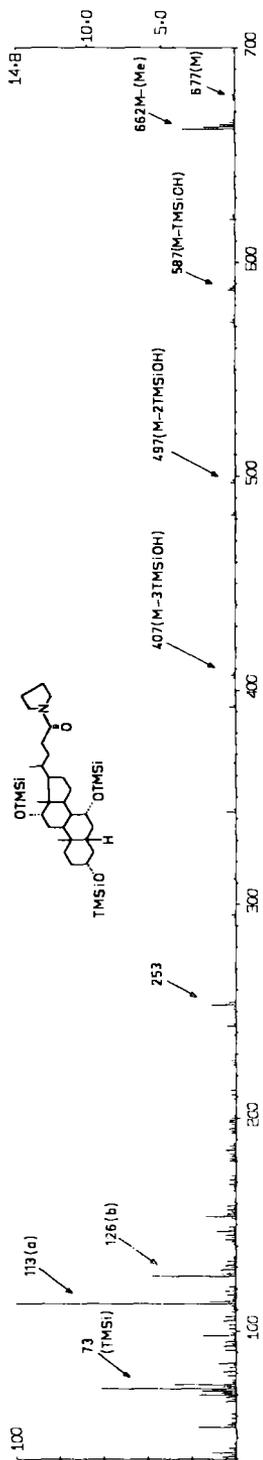


Fig. 8. Massenspektrum von Tris-O-trimethylsilyl-cholsäurepyrrolidid (6)
(MS 9, 70 eV, 250°C)

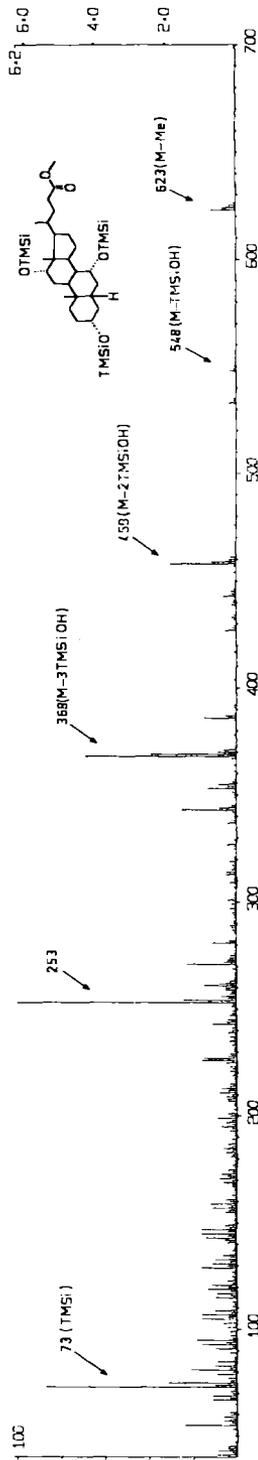


Fig. 9. Massenspektrum von Tris-O-trimethylsilyl-cholsäure-methylester (7)
(MS 9, 70 eV, 250°C)

In Verbindungen, die neben der Pyrrolididgruppe noch andere stark fragmentierungslenkende Gruppen enthalten, z. B. Aminogruppen, geht zwar die Intensität der vom Pyrrolidid verursachten Fragmentierung erwartungsgemäss stark zurück, die Fragmentierung bleibt im allgemeinen jedoch noch deutlich sichtbar.

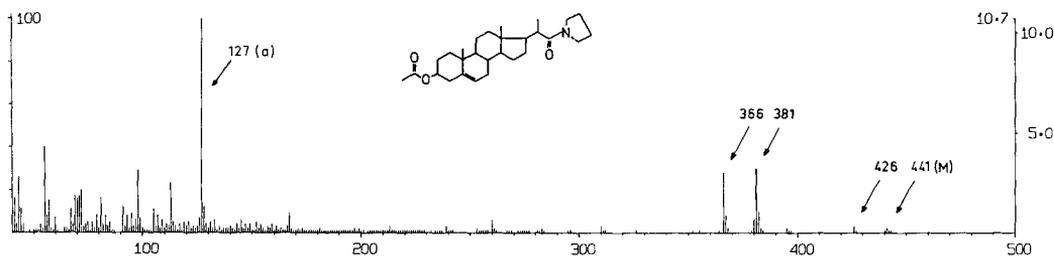


Fig. 10. Massenspektrum von 3β -Acetoxy-20-(*N*-pyrrolidinyl-carbonyl)-pregn-5-en (**8**) (MS 9, 70 eV, 250°C)

Typisch für die Fragmentierung der Pyrrolidide ist auch das meist starke Hervortreten der beiden charakteristischen Fragmente bei tiefer Ionisierungsenergie.

Die Ursache für die Fragmentierungslenkung der Amidgruppe dürfte in ihrer starken Tendenz liegen, ein Wasserstoffatom aus dem benachbarten Kohlenwasserstoffteil an sich zu ziehen [7] und dadurch die Bildung der Fragmente **a** und **b** einzuleiten. Der raschen Bildung solcher umgelagerter Molekel-Ionen ist wohl auch die relativ stabile Lage der Doppelbindungen in ungesättigten Fettsäurepyrrolididen zuzuschreiben.

Experimentelles. – Alle Pyrrolidide wurden aus den käuflichen Säuren über deren Säurechloride oder Methylester (durch einstündiges Erhitzen auf 100° in Pyrrolidin und 10% Eisessig) hergestellt und gas-chromatographisch aufgetrennt. Die Proben wurden am Ausgang des Gas-Chromatographen kondensiert und anschliessend direkt in die Ionenquelle des Massenspektrometers (MS 9 der Firma AEI, Manchester) verdampft.

Den Herren *W. Meister*, *P. Meyer* und *A. Ripstein* danken wir für ihre Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Audier, J. Bottin, A. Diara, M. Fétizon, P. Foy, M. Golfier & W. Vetter*, Bull. Soc. chim. France 1964, 2292; *H. Budzikiewicz, C. Djerassi & D. H. Williams*, «Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry», Vol. 2, p. 25, Holden Day Inc., San Francisco 1964.
- [2] *M.-F. Hügel, M. Barbier & E. Lederer*, Bull. Soc. chim. France 1964, 2012; *G. P. Arsenault, K. Biemann, A. W. Barksdale & T. C. McMorris*, J. Amer. chem. Soc. 90, 5635 (1968).
- [3] *R. Ryhage & E. Stenhagen*, J. Lipid Res. 1, 361 (1960).
- [4] *H. Egger*, Mh. Chem. 99, 1163 (1968).
- [5] *J. A. Gilpin*, Analyt. Chemistry 31, 935 (1959); *Z. Pelah, M. A. Kielczewski, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz & C. Djerassi*, J. Amer. chem. Soc. 85, 2470 (1963).
- [6] *G. Spiteller, M. Friedmann-Spiteller & R. Houriet*, Mh. Chem. 97, 121 (1966).
- [7] *J. Tesarek, W. J. Richter, A. L. Burlingame*, Abstracts of the 17th Annual Conference on Mass Spectrometry, p. 451, ASTM-E14, Dallas (Texas) 1969; *W. J. Richter, J. Tesarek & A. L. Burlingame*, Org. Mass Spectrom. 5, 531 (1971).