

79. Nachbargruppeneffekte in der Gas-Phase: Intramolekulare Deacetalisierung von Hydroxyacetalen unter den Bedingungen der chemischen Ionisation

by Stefan Matile¹⁾, Agnes Janowitz¹⁾, Sandro Ghirlanda¹⁾, Annalaura Lorenzi-Riatsch, Albert Horni²⁾,
Attila Moricz²⁾, Stefan Bienz, Norbert Bild, Wolf-Dietrich Woggon und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

Herrn Prof. Dr. Christoph Tamm zum 70. Geburtstag gewidmet

(5.III.93)

Neighboring-Group Participation in the Gas Phase: Intramolecular Deacetalization of Hydroxyacetals under the Conditions of Chemical Ionization

Under the conditions of chemical ionization (NH_3 , isobutane, ND_3), hydroxyacetals do not show the expected $[M + H]^+$ signal, but the peak corresponding to the loss of the alcohol component of the acetal. This reaction is dependent on the presence of the OH group in the vicinity of the acetal and on the ring size of the heterocycle being formed. M^+ is detected to a small extent as a consequence of charge exchange during chemical ionization.

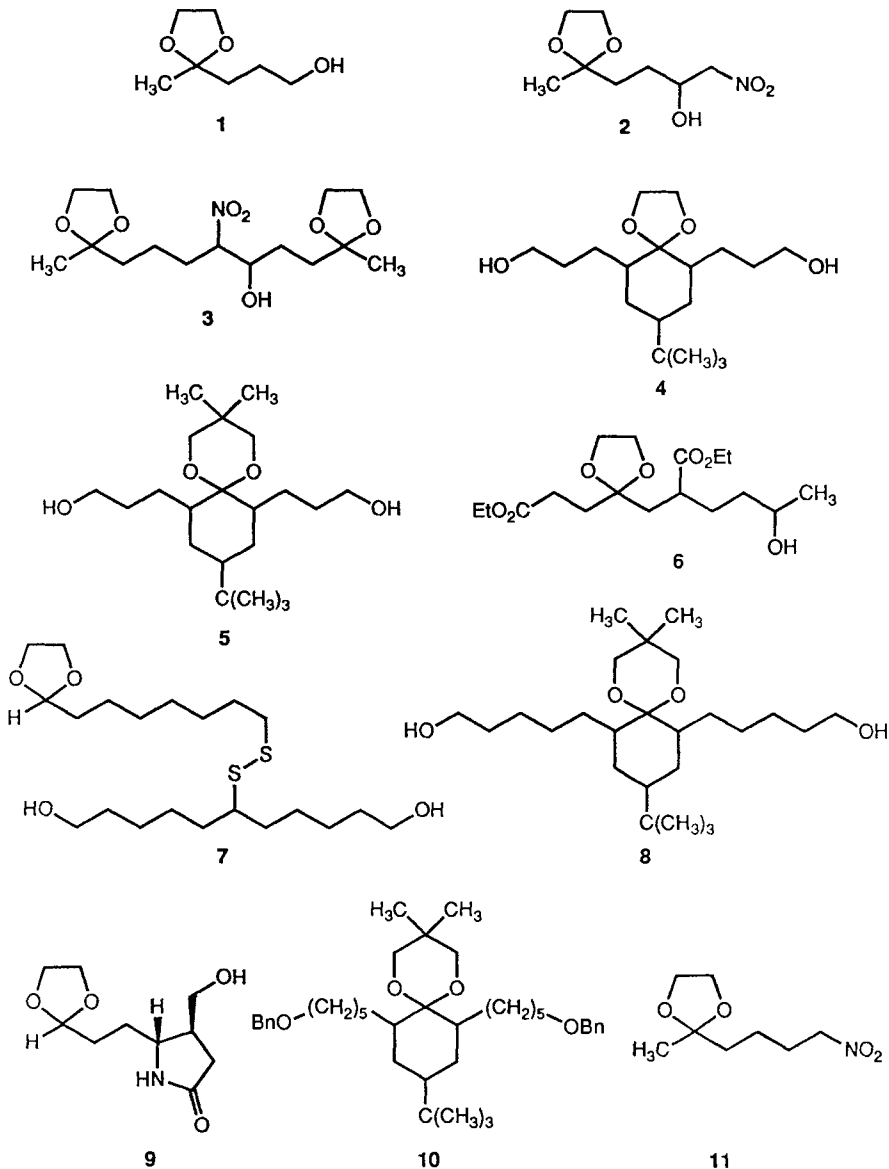
Es ist seit langem bekannt, dass Acetale [1] die EI-Massenspektren in starkem Ausmass bestimmen [2]. Besonders bei Acetalen offenkettiger Ketone kommt es häufig vor, dass das analytisch wichtige (M^+)-Signal gänzlich fehlt [3]. Deshalb empfiehlt es sich, CI-Massenspektren zum Nachweis des $[M + H]^+$ -Signals einzusetzen. Von CI-Spektren mit aliphatischen Kohlenwasserstoffen oder NH_3 als Reaktand-Gas ist bekannt, dass durch das Auftreten intensiver ($[M + H]^+$ - bzw. ($[M + \text{NH}_4]^+$)-Ionen der Rückschluss auf das Molekül-Ion bei niedermolekularen Verbindungen fast immer gelingt [4] [5]. Interessanterweise traten in den CI-Massenspektren (Reaktand-Gas NH_3) der Synthesewischenprodukte **1** bis **7** nicht die erwarteten ($[M + H]^+$)-Signale auf, sondern die Pike der Diol-Abspaltungsprodukte, also mehrheitlich die ($[M + H - 62]^+$)-Signale³⁾. In einigen Fällen fehlen auch die ($[M + \text{NH}_4]^+$)-Signale. Bei Verwendung von Isobutan als Reaktand-Gas ist bekannt, dass neutrale Fragmente aus den Molekül-Ionen abgespalten werden können [6]. Auch bei den von uns untersuchten Verbindungen treten hier nur noch die ($[M + H - 62]^+$)-Signale auf. Diese Beobachtungen sind insofern problematisch, als man ohne weitere Information nicht auf die Existenz einer Acetal-Gruppe schliessen kann.

In der *Figur* sind die CI-Massenspektren von **4** als Beispiel abgebildet. Die ungewöhnliche Abwesenheit des ($[M + H]^+$)-Signals lenkt die Aufmerksamkeit auf den schwachen (M^+)-Pik, der auch in CI-Spektren (NH_3) mit dominantem ($[M + H]^+$)-Signal beobachtet werden kann. Unter den Bedingungen der chemischen Ionisation mit NH_3 kann ein

¹⁾ Teil der geplanten Dissertationen von S. M., A. J. und S. G., Universität Zürich.

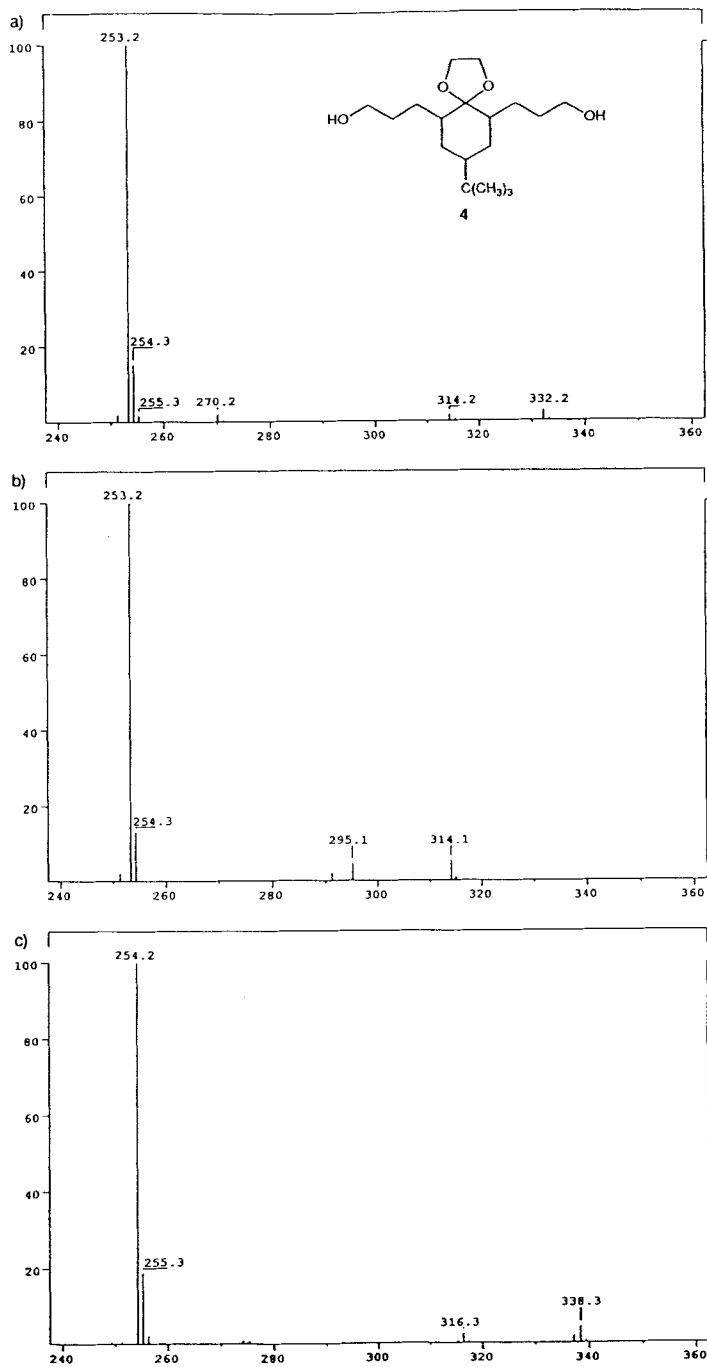
²⁾ Teil der geplanten Diplomarbeiten von A. H. und A. M., Universität Zürich.

³⁾ Aus den Verbindungen **5** und **8** werden 104 u abgespalten (s. *Tab.*).



(M^+)-Ion nur durch den seltenen Fall einer Ladungsaustausch-Reaktion (CE) entstehen, also durch einen Prozess, der für chemische Ionisation mit He, Ar, *etc.* typisch ist [7], für NH_3 , unseres Wissens, jedoch noch nicht beschrieben wurde.

Das Auftreten des ($[M + H - 62]^+$)-Signals entspricht formal einer Alkoholyse des Acetals, wie sie im *Schema* formuliert ist. Eine ähnliche Beobachtung machten *Blanc-Muesser et al.* bei acetalisierten Monosacchariden [8]. Der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus wird durch die CI-Spektren mit ND_3 als Reaktand-Gas nicht widerlegt (s.



Figur. CI-Massenspektren der Verbindung 4 ($M = 314$).
 Reaktand-Gase: a) NH_3 , b) Isobutan, c) ND_3 .

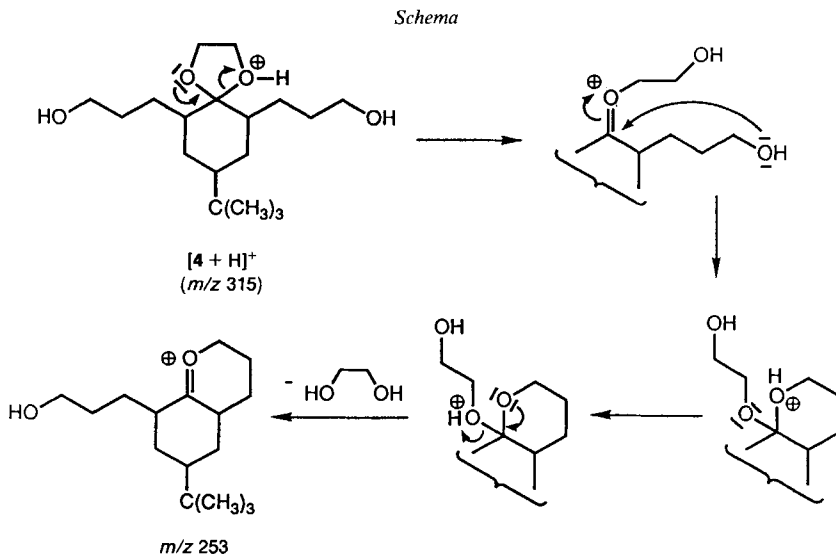


Fig.). Wie man ferner den Spektren in der *Figur* entnehmen kann, tritt die Deacetalisierung nur bei Protonierung ein, denn die Intensitäten der (M^+) -Pike bleiben unter allen Messbedingungen unverändert.

Die Grösse des neu gebildeten Ringes beeinflusst die Reaktionskinetik erwartungsgemäss. Aus den Verbindungen 1–6 entstehen 5- bis 7gliedrige cyclische Spezies. Die Ringbildungen verlaufen dabei zumindestens beim 5- und 6Ring so schnell, dass kein $([M + H]^+)$ -Signal im Massenspektrum registriert werden kann. Verbindung 8 liefert nach der Abspaltung der Acetal-Gruppe einen 8gliedrigen Ring. Ein solcher mittlerer Ring wird, wie Cyclisierungsstudien von *Illuminati* und *Mandolini* zeigten [9], zumindest in Lösung viel langsamer gebildet als normale (5–7gliedrige) und grosse (≥ 12 gliedrige) Ringe, weshalb hier zusätzlich zum Alkoholyselprodukt-Ion ein $([M + H]^+)$ -Pik im Massenspektrum erscheint. Grosse Ringe werden dagegen wieder leicht gebildet, weshalb bei Verbindung 7 (17gliedriger Ring) kein $([M + H]^+)$ -Signal mehr gefunden wird.

Die Annahme einer Alkoholysel durch benachbarte OH-Gruppen wird durch die CI-Massenspektren der Verbindungen 9–11 bestätigt. Bei der Verbindung 9 wird die Acetal-Gruppe trotz Anwesenheit der OH-Gruppe nur in sehr geringem Mass abgespalten. Man erhält, wie ursprünglich erwartet, das $([M + H]^+)$ -Signal als Basispik im CI-Massenspektrum. Das entsprechende $([M + H - 62]^+)$ -Signal ist in diesem Fall deshalb so intensitätsschwach, da bei 9 hauptsächlich die Amid-Funktion protoniert wird. Die Verbindungen 10 und 11 dagegen belegen die Notwendigkeit der OH-Gruppe in Nachbarschaft zur Acetal-Funktion. Ist die OH-Gruppe geschützt (Verbindung 10) oder fehlt diese ganz (Verbindung 11), so kann kein Angriff auf die protonierte Acetal-Gruppe erfolgen und der $([M + H]^+)$ -Pik wird angezeigt. Die O-Atome der NO_2 -Gruppe sind als Nachbargruppe im oben angeführten Sinne, wie das Massenspektrum von 11 zeigt, nicht geeignet. Die Daten aus den CI-Massenspektren der Verbindungen 1–11 sind in der *Tabelle* zusammengefasst.

Tabelle. Angaben aus den CI-Massenspektren der Acetale 1–11

Reaktand-Gas NH ₃ ; <i>m/z</i> (rel. %)						
Verbindung	[Masse]	Ringgrösse ^{a)}	[M + NH ₄] ⁺	[M + H] ⁺	[M + H–62] ^{+b)}	[M + NH ₄ – 62] ^{+b)}
1	[146]	5	164 (14)	147 (–)	85 (100)	102 (14)
2	[205]	5	223 (4)	206 (–)	144 (100)	161 (11)
3	[333]	5 oder 7	351 (9)	334 (–)	272 (100)	289 (12)
4	[314]	6	332 (3)	315 (–)	253 (100)	270 (2)
5	[356]	6	374 (–)	357 (–)	253 (100) ^{c)}	270 (–) ^{c)}
6	[346]	7	364 (37)	347 (–)	285 (100)	302 (–)
7	[422]	17	440 (–)	423 (–)	361 (100)	378 (64)
8	[412]	8	430 (–)	413 (46)	309 (100) ^{c)}	326 (–) ^{c)}
9	[215]	(7)	233 (20)	216 (100)	154 (9)	171 (–)
10	[592]	(8)	610 (–)	593 (100)	531 (–)	548 (–)
11	[189]	–	207 (92)	190 (100)	128 (–)	145 (–)

Reaktand-Gas ND ₃ ; <i>m/z</i> (rel. %)					
Verbindung	[Masse] ^{d)}	[M + ND ₄] ^{+e)}	[M + D] ⁺	[M + D–64] ^{+f)}	[M + ND ₄ – 64] ^{+f)}
1	[147]	169 (64)	149 (–)	85 (100)	105 (50)
2	[206]	228 (100)	208 (–)	144 (25)	164 (48)
3	[334]	356 (68)	336 (–)	272 (100)	292 (25)
4	[316]	338 (4)	318 (–)	254 (100)	274 (–)
6	[347]	369 (27)	349 (–)	285 (100)	305 (–)

a) Ringgrösse nach Deacetalisierung und Ringschluss mit der Nachbargruppe.
b) Die Massendifferenz von 62 entspricht der Masse von Ethylenglykol.
c) Aus den Verbindungen 5 und 8 werden statt 62 u 104 u (C₅H₁₂O₂) abgespalten.
d) Molekül-Masse der deuterierten Verbindungen nach (OH→OD)-Austausch.
e) Intensitätsschwankungen im Vergleich zu den Versuchen mit unmarkiertem Ammoniak sind messtechnisch bedingt.
f) Die Massendifferenz von 64 entspricht (D₂)Ethylenglykol.

Die oben aufgeführten Beispiele zeigen, dass bei der chemischen Ionisation auch chemische Reaktionen in der Gas-Phase eintreten können, die zu unerwarteten Signalen im CI-MS führen, und entsprechende Vorsicht bei der Dateninterpretation angebracht ist.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Substanzen wurden spektroskopisch analysiert, teilweise kristallisiert (4, 5 und 8). Es liegen in allen Fällen korrekte Elementaranalysen vor. Die CI-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT SSQ700 mit NH₃, Isobutan bzw. ND₃ als Reaktand-Gase aufgenommen (vgl. Tab.). Zum Beweis, dass die Verbindungen 1–11 die angegebenen Strukturen besitzen, sind nachfolgend die ¹H-NMR- (CDCl₃, Bruker AC 300, 300 MHz; chem. Verschiebungen in ppm relativ zu CHCl₃ (= 7.26 ppm)) sowie die IR-Daten (falls nicht anders angegeben in CHCl₃; Angaben in cm⁻¹) angegeben.

3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-ol (1). IR: 3620w, 3560–3200w (br., OH), 2980m, 2960m, 2890m, 1500w, 1380m, 1245m, 1065s, 950w, 880w. ¹H-NMR: 3,91 (s, 4H–C(Acetal)); 3,59 (q, *J* = 5,4, 2H–C(1)); 2,24 (s, OH); 1,75–1,58 (m, 2H–C(2), 2H–C(3)); 1,30 (s, CH₃).

4-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-nitrobutan-2-ol (2). IR: 3600w, 3540–3200w (br., OH), 2980m, 2960m, 2890m, 1555s (NO₂), 1420w, 1380s (NO₂), 1230m, 1205m, 1145m, 1070m. ¹H-NMR: 4,43–4,30 (m, 2H–C(1), 1H–C(2)); 4,00–3,94 (m, 4H–C(Acetal)); 3,36 (s, OH); 1,95–1,78 (m, 2H–C(3)); 1,67 (t, *J* = 7,5, 2H–C(4)); 1,32 (s, CH₃).

1,7-Bis(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-nitroheptan-3-ol (3). IR: 3400w (br., OH), 2900m, 2800m, 2790m, 1720w, 1550s (NO₂), 1450s, 1380m (NO₂), 1250s, 1150s, 1055m, 950w. ¹H-NMR: 4,22–4,12 (m, 1H–C(4)); 3,88–3,59 (m, 8H–C(Acetal), OH); 3,35 (d, *J* = 6,0, 0,25 H–C(3)); 3,25 (d, *J* = 6,0, 0,75 H–C(3)); 1,92–1,10 (m, 2H–C(1), 2H–C(2), 2H–C(5), 2H–C(6), 2H–C(7)); 1,08 (s, CH₃); 1,02 (s, CH₃).

3-[8-(tert-Butyl)-10-(3-hydroxypropyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-yl]propan-1-ol (4). IR: 3620m, 3450m, 3000m, 2950m, 2880s, 1480m, 1455w, 1440w, 1395w, 1365w, 1265m, 1240m, 1145s, 1085s, 1045s, 1020s, 950m, 915w. ¹H-NMR: 3,98–3,79 (m, 4H–C(Acetal)); 3,67–3,58 (m, 2H–C(1'), 2H–C(3'')); 1,82–0,90 (m, 2H–C(2), 2H–C(3), 2H–C(1), 2H–C(2), 1H–C(6), 2H–C(7), 1H–C(8), 2H–C(9), 1H–C(10), 2OH); 0,86 (s, *t*-Bu).

3-[9-(tert-Butyl)-11'-(3'-hydroxypropyl)-3',3'-dimethyl-1',5'-dioxaspiro[5.5]undec-7'-yl]propan-1-ol (5). IR: 3620m, 3450m, 3000m, 2950s, 2870m, 1470m, 1435w, 1395m, 1365m, 1240w, 1095s, 1040m, 1010m, 975m, 910w. ¹H-NMR: 3,69–3,44 (m, 2H–C(1), 2H–C(3''), 1H–C(2'), 1H–C(4'')); 3,32–3,24 (m, 1H–C(2'), 1H–C(4'')); 1,19 (s, CH₃); 1,75–0,90 (m, 2H–C(2), 2H–C(3), 2H–C(1''), 2H–C(2''), 1H–C(7'), 2H–C(8'), 1H–C(9'), 2H–C(10'), 1H–C(11), 2OH); 0,84 (s, *t*-Bu); 0,72 (s, CH₃).

3-[2'-(3'-Ethoxy-3''-oxopropyl)-1',3'-dioxolan-2''-yl]-2'-(3'''-hydroxybutyl)propionsäure-ethylester (6). IR (Film): 3460 (br., OH), 2970s, 2940s, 2900m, 1730s (CO), 1450m, 1380m, 1300m, 1260m, 1180m, 1100m, 1040m, 950w, 870w. ¹H-NMR: 4,15–4,07 (*q*-art. *m*, 2CH₃CH₂); 3,89 (s, 4H–C(Acetal)); 3,75–3,65 (*s*ext., *J* = 6,1, 1H–C(3'')); 2,50–2,41 (m, 1H–C(2'')); 2,34 (*t*, *J* = 7,5, 2H–C(2)); 2,22–2,13 (*dd*-art. *m*, 1H); 2,05–1,89 (m, 2H); 1,71–1,34 (m, 6H); 1,27–1,22 (*q*-art. *m*, 2CH₃CH₂); 1,17, 1,16 (*2d*, *J* = 6,2, 3H–C(4'')).

6-[7'-(1'',3''-Dioxolan-2''-yl)heptyldithio]undecan-1,11-diol (7). IR: 3620m, 3450m, 3000m, 2930s, 2860m, 1460m, 1435w, 1410w, 1240w, 1140m, 1120m, 1040m, 945w. ¹H-NMR: 4,85 (*t*, *J* = 4,8, 1H–C(2'')); 4,00–3,83 (2m, 4H–C(Acetal)); 3,65 (*t*, *J* = 6,6, 2H–C(1), 2H–C(11)); 2,67–2,62 (m, 1H–C(6), 2H–C(1')); 2,37 (br. *s*, 2OH); 1,83–1,36 (m, 28H).

5-[9'-(tert-Butyl)-11'-(5''-hydroxypentyl)-3',3'-dimethyl-1',5'-dioxaspiro[5.5]undec-7'-yl]pentan-1-ol (8). IR: 3620m, 3480m, 3000m, 2940s, 2880s, 1740m, 1470m, 1400m, 1370m, 1250m, 1100s, 1050m. ¹H-NMR: 3,68–3,54 (m, 1H–C(2'), 1H–C(4'), 2H–C(1), 2H–C(5'')); 3,30–3,22 (m, 1H–C(2'), 1H–C(4'')); 1,70–1,21 (m, 27H); 1,19 (s, CH₃); 0,85 (s, *t*-Bu); 0,71 (s, CH₃).

5-[2'-(1'',3''-Dioxolan-2''-yl)ethyl]-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on (9). IR: 3620w, 3430m, 2997m, 2950m, 2925m, 2885m, 1685s (C=O), 1555w, 1410m, 1260m, 1140s, 1030m, 945m, 905w. ¹H-NMR: 6,51 (br. *s*, NH); 4,88 (*t*, *J* = 4,1, H–C(2'')); 4,00–3,83 (m, 4H–C(Acetal)); 3,64 (*d*, *J* = 6,3, CH₂OH); 3,54–3,49 (m, H–C(5)); 2,74 (br. *s*, OH); 2,55–2,46 (*dd*, *J* = 16,6, 8,6, H–C(3)); 2,30–2,13 (m, H–C(3), H–C(4)); 1,83–1,56 (m, 2H–C(1'), 2H–C(2'')).

7,11-Bis[5-(benzyloxy)pentyl]-9-(tert-butyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan (10). IR: 3000m, 2950s, 2870s, 1500w, 1470w, 1460w, 1400w, 1370m, 1100s. ¹H-NMR: 7,38–7,26 (m, 10 arom. H); 4,52, 4,51 (2s, 2PhCH₂); 3,67, 3,57 (2d, *J* = 11,59, 11,33, H–C(2), H–C(4)); 3,49, 3,48 (2t, *J* = 6,6, 2H–C(5'), 2H–C(5'')); 3,30–3,26 (m, H–C(2), H–C(4)); 1,19 (s, CH₃); 0,85 (s, *t*-Bu); 0,71 (s, CH₃).

2-Methyl-2-(4-nitrobutyl)-1,3-dioxolan (11). IR (Film): 3000m, 2960m, 2890m, 1510s (NO₂), 1435m, 1380s (NO₂), 1250m, 1150m, 1075s, 900w, 860w. ¹H-NMR: 4,29 (*t*, *J* = 7,0, 2H–C(4)); 3,73–3,63 (m, 4H–C(Acetal)); 1,92 (*tt*, *J* = 7,0, 7,6, 2H–C(3)); 1,61 (m, 2H–C(1)); 1,41 (m, 2H–C(2)); 1,22 (s, CH₃).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2. Aufl., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, S. 178.
- [2] H. Audier, M. Fétizon, J.-C. Gramain, J. Schalbar, B. Waegel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 1880.
- [3] H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, 'Mass Spectrometry of Organic Compounds', Holden-Day Inc., San Francisco, 1967, S. 258.
- [4] G. P. Arsenault, 'Biochemical Applications of Mass Spectrometry', Ed. G. R. Waller, Wiley Inc., New York, 1972, S. 817.
- [5] F. H. Field, in 'Advances in Mass Spectrometry', Ed. J. F. J. Todd, Wiley, Chichester, New York, 1985, Vol. 10, Part A, S. 271.
- [6] R. Wolfschütz, H. Schwarz, W. Blum, W. J. Richter, *Org. Mass Spectrom.* **1981**, *16*, 37.
- [7] F. H. Field, in 'Ion-Molecule Reactions', Ed. J. L. Franklin, Butterworth, London, 1972, Vol. 1, S. 261.
- [8] M. Blanc-Muesser, J. Defaye, R. L. Foltz, D. Horton, *Org. Mass Spectrom.* **1980**, *15*, 317.
- [9] G. Illuminati, L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95.