

Massenspektroskopische Fragmentierungsreaktionen, 4. Mitt.:

Der Zerfall von 2-Alkoxy-3-hydroxy-tetrahydropyranen

Von

H. Budzikiewicz und E. Flaskamp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln, Köln,
Bundesrepublik Deutschland

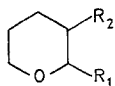
Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 6. August 1973,
in endgültiger Form am 2. Oktober 1973)

Mass Spectroscopic Fragmentation Reactions IV: The Fragmentation Behavior of 2-Alkoxy-3-hydroxy Tetrahydropyrans

2-Alkoxy-3-hydroxy tetrahydropyrans undergo ring contraction as observed with 3-hydroxy tetrahydropyrans which, however, initiates a series of fragmentation sequences (e.g., ethylene elimination).

Bei unseren Untersuchungen über Bruchstückbildung unter Ringkontraktion bei Tetrahydropyran-Derivaten¹ war aufgefallen, daß 2-Äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (I) ein sehr charakteristisches Fragmentierungsmuster zeigte², das sich jedoch deutlich von denen von II¹ und III³, insbesondere auch von IV⁴ unterschied. Im Hinblick darauf, daß Polydesoxyzucker bisher nur sporadisch in der Literatur behandelt sind, haben wir diesen Verbindungstyp näher untersucht. Da die *cis*- und *trans*-Verbindungen — wie am Beispiel von V gezeigt werden konnte — identische Fragmentierungsmuster zeigen, wurde auf die verlustreiche Trennung der *cis*—*trans*-Gemische verzichtet.



- I: $R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, R_2 = \text{OH}$
II: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$
III: $R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5, R_2 = \text{H}$
IV: $R_1 = R_2 = \text{OCOCH}_3$

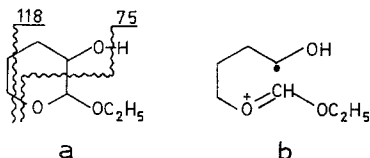
* 3. Mitt. s. 1.

Es wurden die folgenden Verbindungen dargestellt (s. Tab. 1):



	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
I	H, OC ₂ H ₅	H, OH	H, H	H, H	H, H
I a	H, OCH ₂ CD ₃	H, OH	H, H	H, H	H, H
I b	H, OC ₂ H ₅	H, OD	H, H	H, H	H, H
I c	D, OC ₂ H ₅	H, OH	H, H	H, H	H, H
I d	H, OC ₂ H ₅	D, OH	H, H	H, H	H, H
I e	H, OC ₂ H ₅	H, OH	H, H	H, H	D, D
V	H, OCH ₃	H, OH	H, H	H, H	H, H
V a	H, OCD ₃	H, OH	H, H	H, H	H, H
V b	H, OCH ₃	H, OH	H, D	H, H	H, H
VI a	H, O— <i>n</i> -C ₃ H ₇	H, OH	H, H	H, H	H, H
VI b	H, O— <i>i</i> -C ₃ H ₇	H, OH	H, H	H, H	H, H
VI c	H, O— <i>n</i> -C ₄ H ₉	H, OH	H, H	H, H	H, H
VI d	H, O— <i>i</i> -C ₄ H ₉	H, OH	H, H	H, H	H, H
VI e	H, O— <i>sec</i> -C ₄ H ₉	H, OH	H, H	H, H	H, H
VI f	H, O— <i>sec</i> -C ₄ H ₉	D, OH	H, H	H, H	H, H
VI g	H, O— <i>sec</i> -C ₄ H ₉	H, OD	H, H	H, H	H, H
VI h	H, O— <i>tert</i> -C ₄ H ₉	H, OH	H, H	H, H	H, H

Mechanistisch am interessantesten ist die Fragmentierungsfolge $M^+ \xrightarrow{*} m/e\ 118\ (C_5H_{10}O_3) \xrightarrow{*} m/e\ 75\ (C_3H_7O_2) \xrightarrow{*} m/e\ 47\ (CH_3O_2)$ (bei **I**) bzw. $M^+ \xrightarrow{*} m/e\ 104 \xrightarrow{*} m/e\ 61$ (bei **V**). Der erste Schritt besteht in einer Abspaltung von Äthylen. Während jedoch bei **III** C₂H₄ teils aus C-3 + C-4, teils aus der Kette und bei **II** aus C-4 + C-5 und C-5 + C-6 abgespalten wird, verlieren **I** und **V** ausschließlich C-5 + C-6. Beim weiteren Zerfall ($m/e\ 75$ bzw. 61) verbleiben nur mehr die D-Markierungen von C-2 und der Hydroxylgruppe (s. **a**), im letzten Schritt wird bei **I** nochmals C₂H₄ aus der Äthoxylgruppe eliminiert.



Obwohl alternative Mechanismen (z. B. Äthylen-Verlust unter Bildung eines Oxacyclobutan-Systems, das dann weiter zerfällt) nicht ausgeschlossen werden können, erscheint es auch im Hinblick auf die spezifische C₂H₄-Eliminierung doch wahrscheinlich, daß die wichtigsten Fragmente durch Spaltung der C-2, C-3-Bindung entstehen (**b**). Ringkontraktion, wie bei **II** beobachtet¹, führt zu **c**. Nur ein geringer

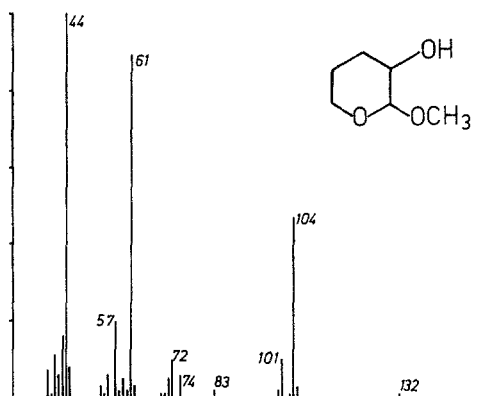


Abb. 1. Massenspektrum von 2-Methoxy-3-hydroxytetrahydropyran (V)

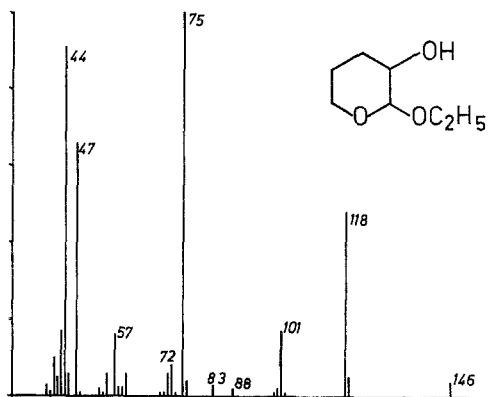


Abb. 2. Massenspektrum von 2-Äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (I)

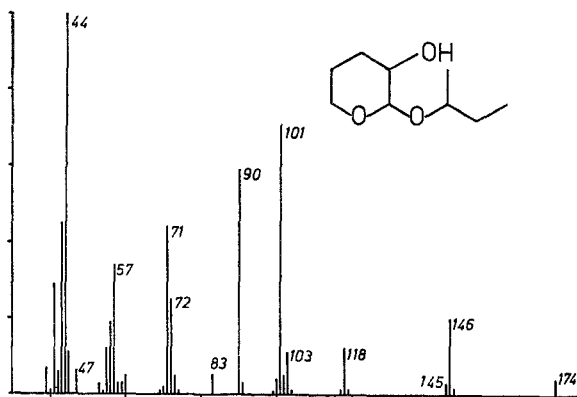
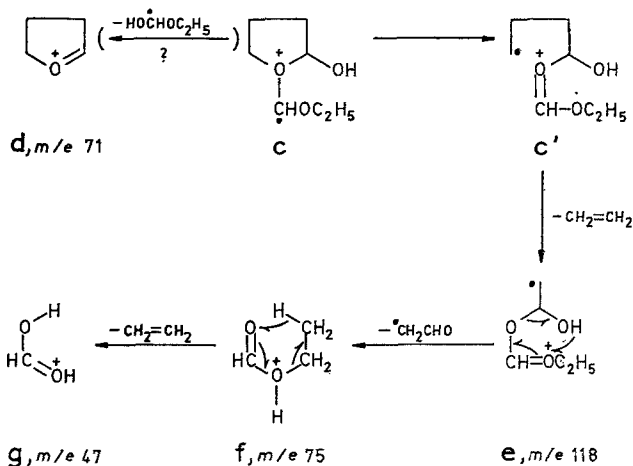
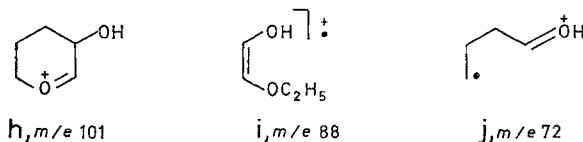


Abb. 3. Massenspektrum von 2-*sec*-Butoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VIe)

Prozentsatz von **c** zerfällt entsprechend dem Verhalten von **II** weiter zu **d** (vgl. unten, kein m^*), die Hauptmenge bildet das bekannt stabile System $\text{—O}=\overset{+}{\text{C}}\text{—O—}$ (c'). Der damit und mit der wahrscheinlich synchron verlaufenden C_2H_4 -Eliminierung verbundene Energiegewinn kann als die Triebkraft für diese Reaktionsfolge angesehen werden. Der letzte Schritt ($f \rightarrow g$) ist bei **V** nicht möglich.



Die Bildung von **h**, das weiter H_2O abspaltet, erfolgt wie erwartet. Eliminierung von CH_2O aus **h** zu m/e 71 (m^*) verlangt H-Wanderung, die aber wegen der geringen Peakintensität und der benachbarten Ionen bei **I** und **V** nicht eindeutig verfolgt werden kann (vgl. hierzu jedoch **I c** und unten **VI e**). Dem Ion m/e 88 entspricht bei **V** m/e 74; die Markierung weist auf die Struktur **i**. In m/e 72 kann die Alkoxygruppe nicht enthalten sein (**j** oder ein entsprechendes cyclisches Ion).



Die Ionen m/e 57 und 44 werden auch bei **II** beobachtet¹. Auf Grund der entsprechenden Verschiebungen in den deuterierten Verbindungen kann man m/e 44 die Struktur **k** zuordnen. In gleicher Weise sollte m/e 57 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ bei **I** und **V**) das „Reißverschluß-Ion“ **l** sein, doch ist die praktisch quantitative Verschiebung nach m/e 58

bei **Vb** nur schwer zu erklären, da beim analog markierten Derivat von **II**, wie erwartet, Aufspaltung 1 : 1 beobachtet worden ist.



Substitution von C-2 mit höheren Alkoxygruppen (**VI a—h**) ändern das Fragmentierungsmuster nicht prinzipiell. An zusätzlichen Fragmenten werden beobachtet:

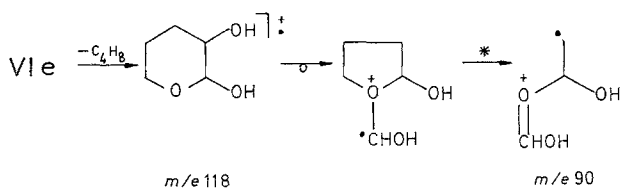
1. Die entsprechenden Alkylionen (m/e 43 bei **VI a** und **VI b**, m/e 57 bei **VI c—h**).

2. α -Spaltung in der Seitenkette (vgl. ³) bei **VI b** (m/e 145) sowie bei **VI e** (m/e 145) und **VI h** (m/e 159).

3. Alkeneliminierung bei den α -verzweigten Alkoxyderivaten **VI b**, **VI e** und **VI h** (m/e 118).

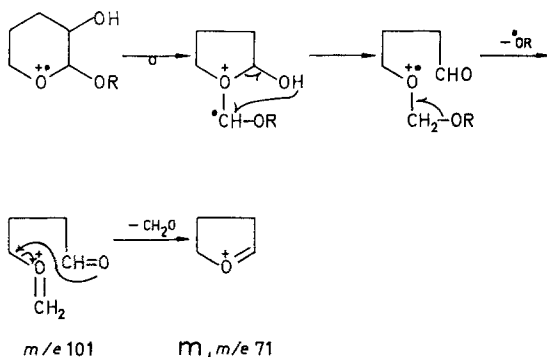
4. Abspaltung des Alkylrestes, nur von Bedeutung bei **VI h** (m/e 117); in diesem Falle fehlt der der Sequenz $c \rightarrow e \rightarrow f \rightarrow g$ entsprechende Zerfall praktisch vollständig.

5. Besonders hervor tritt bei Verbindungen mit α -verzweigten Ketten (**VI b**, **VI e** und **VI h**) ein Ion bei m/e 90 ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ bei **VI b**), das, wie ein entsprechender metastabiler Übergang bei **VI b** zeigt, aus m/e 118 (s. Punkt 3) durch C_2H_4 -Abspaltung entsteht. Wie die D-Markierungen (**VI f**, **VI g**) zeigen, läuft ein der Sequenz $c \rightarrow e$ analoger Mechanismus ab:



6. Wie bereits erwähnt, kann das durch Verlust von RO^{\cdot} aus M^+ gebildete Ion (m/e 101, oben als **h** formuliert) CH_2O zu m/e 71 verlieren (m^*). Die höhere Intensität von m/e 71 bei zunehmender Größe von R erlaubt es, diese Sequenz hier näher zu untersuchen (**VI f**, **VI g**): Das durch Verlust von RO^{\cdot} entstandene Fragment (m/e 101) verliert im nächsten Schritt das Hydroxyl-H, während der C-3-Wasserstoff erhalten bleibt. Eine Erklärung hierfür bietet die folgende Reaktions-

folge, die auch mit Ringkontraktion beginnt (H-Wanderung und RO'-Abspaltung sind der Übersichtlichkeit halber nicht synchron formuliert):



Diese Sequenz impliziert, daß in m/e 71 (**m**) nicht wie bei **II** der Ringsauerstoff, sondern der der ursprünglichen C-3-Hydroxylgruppe enthalten ist. Eine Bestätigung sollte durch ^{18}O -Markierung möglich sein. Wegen des hohen Preises von H_2^{18}O kommt präparativ jedoch nur eine Markierung im letzten Syntheseschritt in Frage. Alle Versuche, einen Substituenten an C-3 (z. B. Halogen, OTos usw.) gegen OH auszutauschen, schlugen jedoch fehl.

Zusammenfassend kann man sagen, daß auch bei dem 2-Alkoxy-3-hydroxytetrahydropyran Ringkontraktion zu einem Tetrahydrofuransystem beobachtet wird, die weitere Fragmentierung aber in der Hauptsache anders als bei 3-Hydroxytetrahydropyran verläuft. Ionen der Struktur **d** (**m**) scheinen sich durch besondere Stabilität auszuzeichnen. Wie bereits früher erwähnt¹ und wie auch die Bildung von **m** zeigt, können diese jedoch auf unterschiedlichen Wegen entstehen, so daß Vorsicht bei strukturellen Rückschlüssen geboten erscheint. Unsere Untersuchungen über derartige Ringkontraktionen werden fortgesetzt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft möchten wir für die Überlassung des Massenspektrometers und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung bestens danken.

Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät 731 der Fa. Varian-MAT gemessen (100 eV, Direkteinführung, Probentemp. 20°, Quelltemp. 200°). Exakte Massenmessungen sind bei den diskutierten Ionen durch Angabe der Summenformeln gekennzeichnet. Metastabile Übergänge wurden mit Hilfe der Defokussierungstechnik bestimmt. Messung der NMR-Spektren

erfolgte mit einem A-60-Gerät der Fa. Varian (CCl_4 , *TMS*). Gaschromatographische Trennungen erfolgten mit einem Aerograph 1520 (Varian), Säulentemp. zwischen 120 und 200°. Als Säulen können sowohl 20% Se 30 Chrom W 60/80 mesh als auch 5% Carbowax 20 M Chrom W 60/80 mesh verwendet werden. Die massenspektroskopisch bestimmten Molekulargewichte der einzelnen Verbindungen ergeben sich aus Tab. 1.

2-Methoxy-3-hydroxytetrahydropyran (V), 2-(Trideuteromethoxy)-3-hydroxytetrahydropyran (V a), 2-Äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (I), 2-(2',2',2'-Trideuteroäthoxy)-3-hydroxytetrahydropyran (I a), 2-n-Propoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VI a), 2-Isopropoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VI b), 2-n-Butoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VI c), 2-Isobutoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VI d), 2-sec-Butoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VI e) und 2-tert-Butoxy-3-hydroxytetrahydropyran (VI h) wurden nach dem Verfahren von Sweet und Brown⁵ dargestellt, von dem nur insofern abgewichen worden ist, daß zu einer kalten Lösung (— 10 bis — 5°) von 0,026 Mol Perbenzoesäure in CHCl_3 (mit Tetrahydrofuran statt mit Äthanol als Lösungsvermittler hergestellt⁷) und 10 ml des entsprechenden Alkohols langsam unter Rühren 3 g Dihydropyran in 20 ml CHCl_3 zugetropft wurde. Legt man nämlich Dihydropyran vor, so bilden sich nur schwer abtrennbare Mengen von 2-Alkoxytetrahydropyranen. Die Struktur der deuterierten Verbindungen V a (Deuteriumgehalt massenspektroskopisch 94% d_3 , 3% d_2 , 2% d_1) und I a (Deuteriumgehalt massenspektroskopisch 95% d_3 , 3% d_2 , 2% d_1) ergibt sich aus den NMR-Spektren⁵ (bei V a fehlt das Methoxysignal bei $\delta = 3,49$ ppm, bei I a fehlt das Methylsignal bei $\delta = 1,2$ ppm, während das Methylensignal bei $\delta = 3,59$ ppm als schlecht aufgelöstes Multiplett erscheint). Die Signale der anomeren Protonen⁵ (C-2) im NMR-Spektrum z. B. von I ($\delta = 4,61$ und 4,25) zeigen, daß ein *cis/trans*-Gemisch entstanden ist. Das Mengenverhältnis der beiden Komponenten variiert mit der Aufarbeitungs- und Lagerungsdauer⁵.

OD-Verbindungen wurden durch D_2O -Austausch direkt im Massenspektrometer dargestellt (I b und VI g).

2-Deutero-2-äthoxytetrahydropyran. Zu einer Lösung von 20 g δ -Valerolacton (0,2 Mol) in 60 ml absol. Tetrahydrofuran (*THF*) wurde unter Rühren bei — 15 °C innerhalb von 30 Min. eine im Tropftrichter gerührte Suspension von 2,1 g LiAlD_4 (0,05 Mol) in 50 ml absol. *THF* zugetropft. Die Temp. sollte dabei — 10 °C nicht überschreiten. Nach Zugabe des Reduktionsmittels erwärmte sich der Kolbeninhalt beim 1stdg. Nachrühren langsam auf etwa 20 °C. Der größte Teil des Lösungsmittels wurde dann am Rotationsverdampfer abgezogen, der halb feste Rückstand zu einer Mischung von 80 g Eis, 50 ml Wasser und 10 g konz. H_2SO_4 gegeben, das Produkt mit Äther extrahiert, über ein wenig K_2CO_3 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Das so erhaltene rohe 1-Deutero-5-hydroxypentanal wurde mit 10 ml absol. Äthanol, 30 g Orthoameisensäureäthylester (0,2 Mol) und 2 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt und 10 Stdn. bei 20° stengelassen. Nach Zugabe von 0,5 g K_2CO_3 ließen sich die tiefer siedenden Anteile weitgehend bei Normaldruck abdestillieren. Der Rückstand wurde im Vak. (50 bis 100 Torr) bei 50 bis 60 °C übergetrieben und anschließend auf seinen Gehalt an Orthoameisensäureäthylester gaschromatisch überprüft. Das Rohprodukt (15,6 g) enthielt zu etwa 50 Vol% Orthoameisensäureäthylester, der mit 1 g Wasser und einem Tropfen konz. H_2SO_4 zerstört wurde. Das Reaktionsgemisch ließ sich dann über 0,5 g K_2CO_3 destillieren. Sdp.₇₆₀ 145—146 °C, Ausb. 6,8 g

(26% bezogen auf Valerolacton). Gaschromatische Reinheit: über 99%. Die physikalischen Daten (Siedepunkt, Retentionszeit) stimmen mit denen des undeutierten 2-Äthoxytetrahydropyran⁶ überein.

2-Deutero-2-äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (I c): 6,8 g 2-Deutero-2-äthoxytetrahydropyran wurden mit 2 Tropfen 85proz. Phosphorsäure und 3 Tropfen Pyridin versetzt und in einem Rundkolben mit aufgesetzter *Zincke*-Apparatur in einem Ölbad auf 145—150 °C erhitzt. Das zwischen 80 und 120 °C übergehende Destillat, bestehend aus Äthanol und 2-Deutero- Δ^2 -dihydropyran, tropfte in eine auf 0 °C (Eisbad) gekühlte und gerührte Lösung von 0,06 Mol Perbenzoesäure⁷ in 50 ml Äthanol (Zusatz von CHCl_3 als Lösungsvermittler). Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde zweimal mit 10 ml 10proz. NaOH und einmal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Sdp._{2,5} 63 °C, Ausb. 3,3 g (43%). Deuteriumgehalt (massenspektroskopisch) besser als 99% d_1 . Ein Vergleich des NMR-Spektrums mit dem der undeutierten Verbindung (**I**) bestätigte die Struktur: die zwei Dubletts der anmeren Protonen an C-2 bei $\delta = 4,61$ und $4,25^5$ sind verschwunden.

3,3-Dideutero-2-äthoxytetrahydropyran. Zu 74 g Orthoameisensäureäthylester (0,5 Mol), 11 g D_2O (0,55 Mol) und 0,1 ml D_2SO_4 wurden nach weitgehender Abtrennung des gebildeten Ameisensäureäthylesters 5 g Dihydropyran zugesetzt; dabei erwärmte sich die Reaktionslösung sehr stark. Nach 12stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde das überschüssige D_2O mit 7,4 g Orthoameisensäureäthylester entfernt, 1 g K_2CO_3 zugefügt und destilliert (143—146 °C); Ausb. 3,5 g (44%); Deuteriumgehalt (massenspektrometrisch) d_2 : 75%; d_1 : 25%.

3-Deutero-2-äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (I d). 3,5 g 3,3-Dideutero-2-äthoxytetrahydropyran wurden mit 1 Tropfen Trideuterophosphorsäure und 1 Tropfen Pyridin versetzt und nach der für **I c** angegebenen Vorschrift aufgearbeitet, wobei 2,2 g 3-Deutero-2-äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (**I d**) (56%) erhalten wurden. Deuteriumgehalt (massenspektroskopisch) 84% d_1 .

Ein Vergleich des NMR-Spektrums mit dem der undeutierten Verbindung bestätigte die Struktur: die beiden Dubletts⁵ bei $\delta = 4,61$ und $4,25$ fielen zu zwei Singulett zusammen, da die Kopplung mit dem nachbarständigen Deuterium auf Grund der kleinen Kopplungskonstante vom Gerät nicht mehr aufgelöst wird.

4-Deutero-2-methoxy-3-hydroxytetrahydropyran (V b) wurde aus 2-Methoxy-3,4-epoxytetrahydropyran nach der Vorschrift von *Cahu* und *Descotes*⁸, jedoch unter Verwendung von LiAlD_4 dargestellt. Deuteriumgehalt (massenspektroskopisch): 95% d_1 . Die Integration im NMR-Spektrum zeigt die Anwesenheit von nur drei Protonen im Multiplett zwischen $\delta = 1,3$ bis $1,9$, das die Protonen an C-4 und C-5 des Ringsystems wiedergibt.

6,6-Dideutero-2-äthoxy-3-hydroxytetrahydropyran (I e) wurde wie für **I c** angegeben aus 6,6-Dideutero-2-äthoxytetrahydropyran³ dargestellt. Deuteriumgehalt (massenspektroskopisch): 98% d_2 . Ein Vergleich des NMR-Spektrums mit dem der undeutierten Verbindung (**I**) bestätigte die Struktur: die Integration des Multipletts zwischen $\delta = 3,2$ und $4,0$ zeigte nur drei Protonen; das Spektrum stimmte sonst mit dem von **I** überein.

3-Deutero-cis-2-sec-butoxy-3-hydroxy-tetrahydropyran (VI f). Eine Lösung von 5,7 g (0,072 Mol) absol. Pyridin in 90 ml trockenem CH_2Cl_2 wurde erst mit 3,6 g CrO_3 (0,036 Mol) und dann nach 15min. Rühren bei Zimmertemp. mit 1 g (0,006 Mol) 2-sec-Butoxy-3-hydroxy-tetrahydropyran (**VI e**) in 10 ml

trock. CH_2Cl_2 versetzt; nach 15 Min. wurde von einem schwarzen teerigen Niederschlag abdekantiert, der Niederschlag mit 100 ml Äther gewaschen. Nach Einengen der vereinigten org. Phasen wurde mit Äther extrahiert und die org. Phase bis zur Entfärbung mit 5proz. NaOH gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die äther. Lösung wurde darauf langsam zu 0,2 g LiAlD_4 in 50 ml absol. Äther zugetropft, nach 30 Min. mit 0,4 g Wasser in 4 ml *THF* versetzt und nach Abfiltrieren des anorg. Rückstandes über MgSO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde gaschromatographisch aufgearbeitet. Rohausb. 0,45 g (45%). Die chemische Verschiebung des Singulets bei $\delta = 4,66$ (anomeres Proton an C-2) zeigt, daß die beiden Sauerstofffunktionen *cis*-Anordnung besitzen⁵.

Literatur

- ¹ H. Budzikiewicz und L. Grotjahn, *Tetrahedron* **28**, 1881 (1972).
- ² L. Grotjahn, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig, 1971.
- ³ S. J. Isser, A. M. Duffield und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **33**, 2266 (1968).
- ⁴ M. Venugopalan und C. B. Anderson, *Chem. Ind.* 370 (1968); *Indian J. Chem.* **3**, 20 (1965).
- ⁵ F. Sweet und R. K. Brown, *Canad. J. Chem.* **44**, 1571 (1966).
- ⁶ G. F. Woods und D. N. Kramer, *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2246 (1947).
- ⁷ A. Kergomard und J. Philibert-Bigou, *Bull. Soc. Chim. France* **1958**, 334.
- ⁸ M. Cahu und G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France* **1968**, 2975.