

## Die Massenspektren der Pyrrolidide einiger aliphatisch-alicyclischer Carbonsäuren

Von

**W. Vetter\*** und **W. Walther**

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

Mit 8 Abbildungen

*(Eingegangen am 25. November 1974)*

### *The Mass Spectra of Pyrrolidides of Some Aliphatic-alicyclic Carboxylic Acids*

The mass spectra of the pyrrolidides of some long-chain carboxylic acids with alicyclic residues attached to their  $\omega$ -end are discussed and compared with the spectra of the corresponding esters. Fragmentation triggered by the pyrrolidide group generates a series of peaks, which clearly exhibits the size and the structure of the carbon chain.

Dank ihrer übersichtlichen Fragmentierung waren die Fettsäuremethylester eine der ersten Verbindungsklassen, deren Massenspektren weitgehend interpretiert werden konnten<sup>1-3</sup>. Die Spektren der unverzweigten Methylester enthalten eine regelmäßige Serie von Peaks, die auf einen Angriff der Estergruppe auf die Kette zurückgeführt werden kann, der die Spaltung der Bindungen zwischen allen  $\text{CH}_2$ -Gruppen einleitet. Einfache Veränderungen der Kette, wie Substitution durch eine Methylgruppe, machen sich durch charakteristische Störungen im Bild der Fragmentierung bemerkbar und sind so im Massenspektrum zu erkennen.

Aber schon eine Doppelbindung in der Kette oder ein alicyclisches System am Kettenende ändern die Fragmentierung drastisch. Bei Anwesenheit solcher Strukturelemente verliert die Estergruppe ihren beherrschenden Einfluß auf die Fragmentierung, es kommt zu kompetitiven Abbaureaktionen, und die Ableitung der Struktur des aliphatischen Kohlenstoffgerüsts kann schwierig werden<sup>2-4</sup>.

---

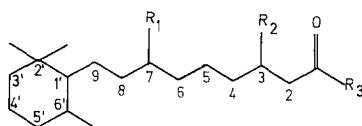
\* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider zum 70. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

Die Massenspektren von langkettigen primären, sekundären und tertiären Amididen sind schon lange bekannt<sup>5, 6</sup>. Das Fragmentierungs- bild ist ähnlich dem der entsprechenden Ester.

Vor einiger Zeit wurde gezeigt, daß eine tertiäre Amidgruppe, z. B. eine Pyrrolididgruppe — vermutlich bedingt durch ihre höhere Protonenaffinität —, eine wesentlich stärkere Tendenz als die Ester- gruppe besitzt, die Fragmentierung relativ komplizierter aliphatischer Moleküle zu lenken<sup>7</sup>. In anderem Zusammenhang wurde eine derartige Beobachtung schon früher an acetylierten Aminosteroiden gemacht, in deren Massenspektren protoniertes Acetamid den dominierenden Peak erzeugt<sup>6</sup>.

Im Falle von Carbonsäuren mit komplizierter Struktur, wie z. B. Gallensäuren, ergibt sich nach Pyrrolididbildung so die Möglichkeit, Strukturelemente in der Nähe der Carboxylgruppe, wie  $\alpha$ - oder  $\beta$ - Verzweigungen, aus dem Massenspektrum zu erkennen. Bei einfach ungesättigten Fettsäuren kann aus den Massenspektren der Pyrrolidide in den meisten Fällen die Lage der Doppelbindung eindeutig festge- stellt werden<sup>8</sup>. Auch bei zwei Doppelbindungen in der Kette scheint dies noch möglich<sup>7</sup>. Erst bei noch höherer Zahl von Doppelbindungen verschwindet die charakteristische Kettenfragmentierung und damit die Möglichkeit zur Identifizierung des Kohlenstoffgerüsts durch Interpretation des Spektrums<sup>9-11</sup>.

Versuche mit Pyrrolididen von Fettsäuren mit alicyclischen Grup- pen am  $\omega$ -Ende ergaben, daß in solchen Verbindungen die Amid- gruppe, im Gegensatz zur Estergruppe, das Fragmentierungsverhalten ebenfalls beherrscht und dadurch die Fragmentierung des aliphatischen Teils aus dem Gesamtbild stark heraushebt.



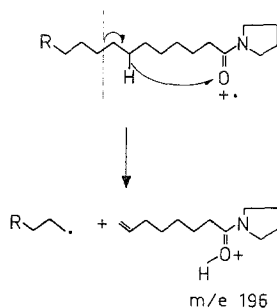
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
2	H	H	OCH <sub>3</sub>
3	H	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
4	CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -2,2-d <sub>2</sub>

Im folgenden wird die Fragmentierung einiger derartiger Pyrrolidide diskutiert und teilweise jener der entsprechenden Methylester gegen-

übergestellt, um die Brauchbarkeit dieser Derivate für Strukturaufklärungen und deren Vorzüge im Vergleich zu den Estern darzulegen.

Abb. 1 zeigt zur Illustration der wesentlichen Fragmentierungen das Spektrum des Pyrrolidides einer linearen Carbonsäure: Arachidinsäure (1). Im unteren Massenbereich befinden sich im Spektrum dieselben Fragmente wie in den Pyrrolididen<sup>12, 13</sup> kurzkettiger Säuren, neben unspezifischen Fragmenten des Fettsäurerestes. Oberhalb  $m/e$  100 tritt, wie bei den entsprechenden Estern<sup>2, 3</sup>, neben einer *McLafferty*-Reaktion, die zum Basispeak  $m/e$  113 führt<sup>12</sup>, eine Reihe von Fragmenten auf, die durch Brüche zwischen den  $\text{CH}_2$ -Gruppen entstehen<sup>5</sup>. Die Reihe hat von  $m/e$  126 an, abgesehen von  $m/e$  154, bis zu  $m/e$  322 ( $M-43$ ) einen fast monotonen Verlauf, zuerst fallend, gegen Ende etwas steigend. Der Mechanismus des überwiegenden Teiles dieser Fragmentierungen ist wahrscheinlich derselbe wie bei den Estern<sup>14</sup>, dargestellt z. B. für  $m/e$  196: H-Umlagerung zum Carbonylsauerstoff und anschließend oder gleichzeitig Bruch der übernächsten C—C-Bindung (Schema 1).

Schema 1



Dabei soll die Frage offenbleiben, ob die Wasserstoffübertragung über große Strecken in einem, wie für gewisse Fragmentierungen in Hydroxyfettsäuren nachgewiesen<sup>15</sup>, oder in mehreren Schritten, wie in anderen Fällen vermutet<sup>14, 16</sup>, erfolgt.

Die fallende Tendenz der Peakintensität ist durch die mit wachsendem Abstand verkleinerte Wahrscheinlichkeit der H-Umlagerung qualitativ gut zu erklären. Der Anstieg der Intensitäten am Ende der Reihe wird wahrscheinlich durch einen anderen Mechanismus bewirkt, nämlich durch die Abspaltung von Alkylresten aus der Nachbarschaft der Carboxylgruppe, wie sie bei Estern bewiesen worden ist<sup>17</sup>. Die aus der monotonen Reihe herausfallende, geringe Intensität des Peaks  $m/e$  154 ist durch die übermächtige Konkurrenz der *McLafferty*-Spaltung zu erklären, die als Folge der Abstraktion desselben Wasserstoffes ( $\gamma$ ) eintreten kann (Schema 2).

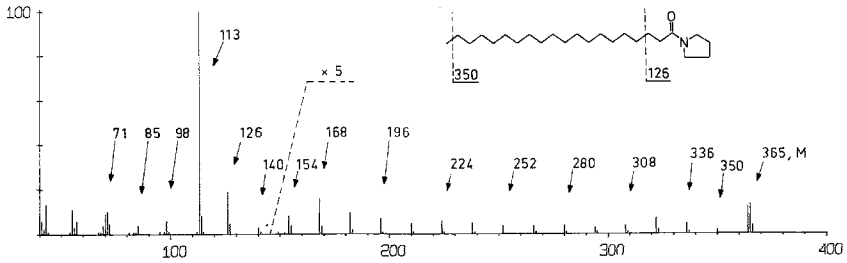


Abb. 1. Massenspektrum von Arachidinsäurepyrrolidid, **1** (alle Peaks > 1%, im verstärkten Teil > 0,2%)

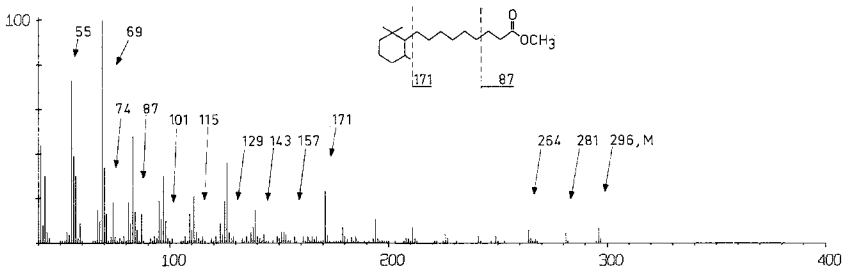


Abb. 2. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-nonansäuremethylester, **2**

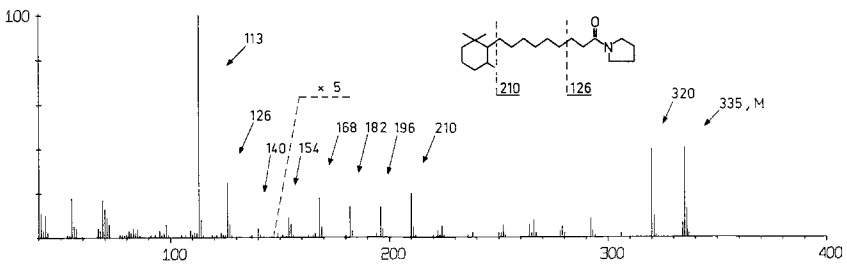


Abb. 3. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-nonansäurepyrrolidid, **3**

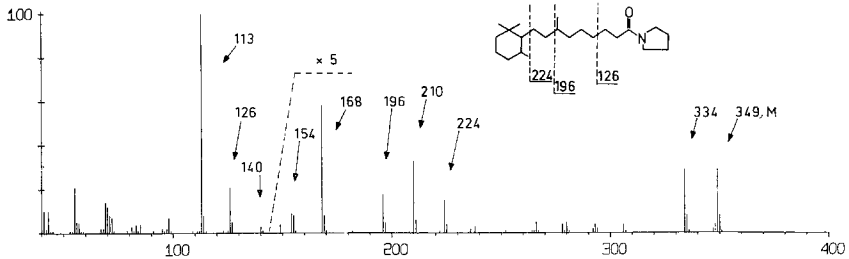


Abb. 4. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-7-methylnonansäurepyrrolidid, **4**

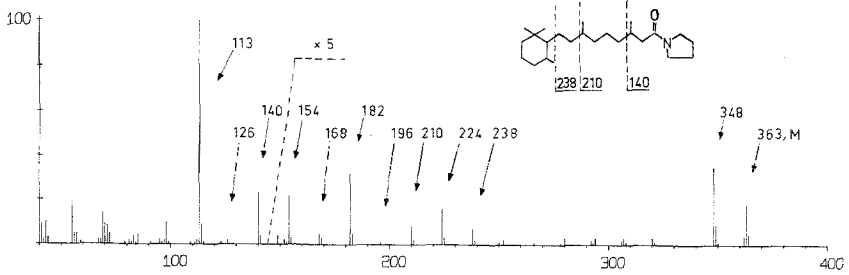


Abb. 5. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-3,7-dimethyl-nonansäure-pyrrolidid, 5

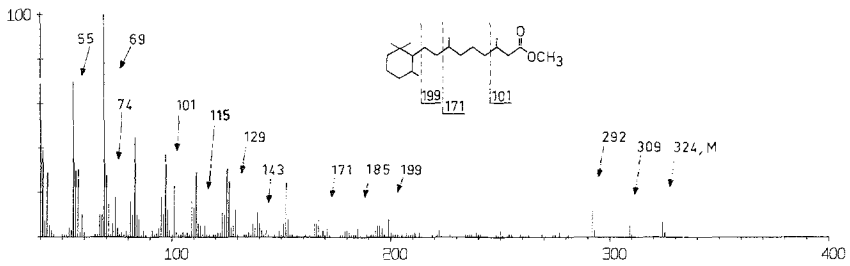


Abb. 6. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-3,7-dimethyl-nonansäure-methylester, 6

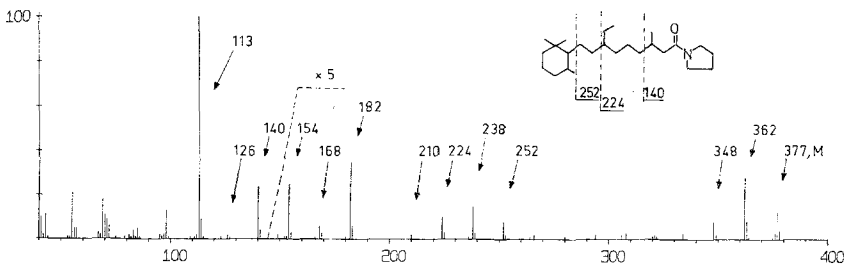


Abb. 7. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-3-methyl-7-äthyl-nonansäure-pyrrolidid, 7

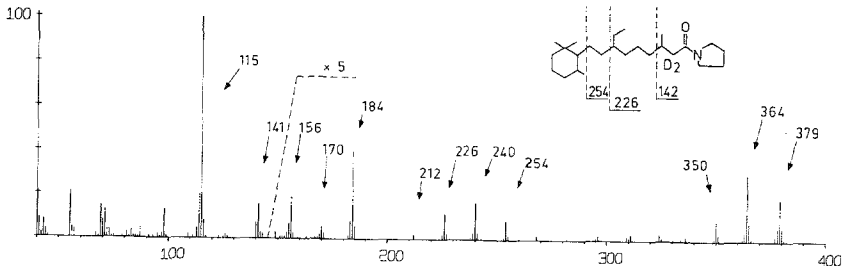
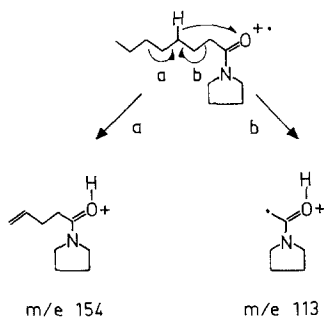


Abb. 8. Massenspektrum von 9-(2',2',6'-Trimethyl-cyclohexyl)-2,2-dideutero-3-methyl-7-äthyl-nonansäure-pyrrolidid, 8

Im Vergleich zu den Estern der linearen gesättigten Fettsäuren ist schließlich noch ein Unterschied der Amid-Spektren bemerkenswert: Während im Spektrum des Amids die Intensitäten der Peaks den erwähnten fast monotonen Verlauf nehmen, treten in der Reihe

Schema 2



der Intensitäten bei den Estern zwei stark ausgeprägte Maxima bei  $m/e\ 143$  und  $m/e\ 199$  auf<sup>2, 14</sup>. Das Auftreten dieser Intensitätsmaxima ist durch den Einfluß der Konformation der Kette auf die Brüche<sup>2</sup> und später plausibler auf die H-Umlagerung zu erklären versucht worden<sup>14</sup>. Wie immer der detaillierte Mechanismus sein mag, spielt die Konformation der Kette offenbar bei den Amiden keine bedeutende Rolle. Diese Gleichmäßigkeit der Peakintensitäten ist für die Erkennung von Verzweigungen oder Doppelbindungen in der Kette von Bedeutung.

In Abb. 2 ist das Massenspektrum des aliphatischen Methylesters 2 dargestellt, dessen  $\omega$ -Ende einen alicyclischen Rest trägt. Die für die Struktur der Kette typischen Peaks (74, 87, 101 etc.) sind durch die unspezifische Fragmentierung des Moleküls in solchem Ausmaße überlagert, daß eine verlässliche Aussage über die Struktur des aliphatischen Teiles schwierig erscheint.

Im Gegensatz dazu erhält man aus dem Spektrum des Pyrrolidides 3 (Abb. 3) ein klares Bild der gesamten Kette. Es ist vergleichbar mit dem des linearen Moleküls in Abb. 1, bis zum Ansatz der Ringstruktur, wo die Intensität der Peaks sprunghaft abfällt: Die Reihe von acht Peaks entspricht der Kette von acht  $\text{CH}_2$ -Gruppen zwischen der Carbonylgruppe und dem carbocyclischen Rest.

Wie weit sich die Struktur des Trimethylcyclohexylrestes in den kleinen Peaks oberhalb von  $m/e\ 210$  noch ausdrückt, läßt sich auf Grund des vorliegenden Materials nicht abschätzen. Vermutlich folgt die Abspaltung von Methylgruppen (und Äthyl-, Abb. 7) wenigstens teilweise demselben Mechanismus wie die Fragmentierung der Kette (Schema 1).

Abb. 4 zeigt das Spektrum einer Verbindung mit analoger Grundstruktur, aber einer zusätzlichen Methylgruppe in der Position 7 der Kette (4). Ein Vergleich dieses Spektrums mit dem der unmethylierten Kette in Abb. 3 läßt die Position der Methylgruppe durch das Fehlen eines bedeutenden Peaks bei  $m/e$  182 klar erkennen. Auch hier ist das Ende der Kette, gegenüber Abb. 3 durch die zusätzliche  $\text{CH}_3$ -Gruppe um 14 u nach oben verschoben, an der sprunghaften Abnahme der Peakintensitäten nach  $m/e$  224 deutlich erkennbar. Im Vergleich mit den Peakintensitäten in der unverzweigten Kette (Abb. 1 und 3) erscheinen die Peaks bei  $m/e$  168 und  $m/e$  210 zu hoch. Die relativ große Intensität von  $m/e$  168 ist durch den Bruch neben der Methylgruppe gut zu erklären. Für die Intensität von 210 könnte die Tatsache verantwortlich sein, daß im Mechanismus dieser Fragmentierung (Schema 1) ein Wasserstoff von einem tertiären Kohlenstoff abgezogen wird, während für die anderen Peaks nur Wasserstoffe an sekundären Kohlenstoffen zur Verfügung stehen<sup>18</sup>.

Eine weitere Methylgruppe, in Position 3 (Verbindung 5) führt zu den erwarteten Peakverschiebungen, wie Abb. 5 zeigt: Die mangelnde Intensität der Peaks bei  $m/e$  126 und  $m/e$  196, verglichen mit den Peaks an diesen Stellen in Abb. 1 und 3, verrät die Positionen der Methylgruppen. Zum Vergleich mit diesen Spektren ist in Abb. 6 das Spektrum des Methylesters derselben Säure 6 wiedergegeben. Wieder ist zwar hier die für die verzweigte Kette typische Fragmentierung erkennbar, aber von starker anderer Fragmentierung überlagert.

Abb. 7 zeigt schließlich noch das Spektrum eines weiteren analogen Carbonsäurepyrrolidides, 7, dessen aliphatischer Teil eine Methyl- und eine Äthylverzweigung enthält. Wieder zeigt ein Vergleich des Spektrums mit dem der unverzweigten Kette (Abb. 3) die Position und Größe der Seitenketten durch verminderte Intensität der Peaks bei  $m/e$  196 und  $m/e$  210 bzw.  $m/e$  126. Allerdings beginnen sich hier die Grenzen der Methode abzuzeichnen: Die Peakintensität an der „verbotenen“ Stelle 210 ist zwar gering, aber doch im Vergleich zu den Intensitäten der „regulären“ Peaks störend. Das Auftreten von Peaks an „verbotenen“ Stellen ist auch schon in Abb. 4 bei  $m/e$  182 und in Abb. 5 bei  $m/e$  196 und  $m/e$  126 zu beobachten. Ihr Entstehen verdanken sie entweder dem schon erwähnten Mechanismus, durch den ein Teil der Kette aus der Nachbarschaft der Carboxylgruppe eliminiert wird, oder Sekundärfragmentierungen von Ionen mit höheren Massen, z. B.  $m/e$  238  $\rightarrow$   $m/e$  210 +  $\text{C}_2\text{H}_4$ . Das Spektrum der in Stellung 2 dideuterierten Verbindung 8 ist in Abb. 8 wiedergegeben. Die Verschiebung des fraglichen Peaks  $m/e$  210 auf  $m/e$  212 deutet auf seine Entstehung nach dem zweiten der genannten Mechanismen hin.

Im übrigen zeigt das Spektrum der deuterierten Verbindung die-

selben Eigenschaften bezüglich der Streuung der D-Atome während der Fragmentierung, wie sie von den Estern bekannt sind<sup>18</sup>: Sehr starken D/H-Austausch im Fragment *m/e* 141, relativ schwachen Austausch für alle anderen Ionen.

Aus den obigen und anderen<sup>7, 8</sup> Beispielen geht hervor, daß zur Aufklärung der Struktur einer Carboxyverbindung mit aliphatischem Teil die Umwandlung in ein Pyrrolidid immer dann von Nutzen sein kann, wenn die Struktur des aliphatischen Teils in den Spektren der Säure oder des Esters nicht eindeutig zum Vorschein kommt.

Inwieweit zusätzliche funktionelle Gruppen diese Fragmentierung konkurrenzieren oder beeinflussen, müssen weitere Versuche zeigen. Sehr stark fragmentierungslenkende Gruppen, wie tertiäre Aminogruppen, verringern die vom Amid gelenkte Kettenfragmentierung zwar, verdrängen sie aber nicht völlig, wie für den Fall von entsprechend substituierten langkettigen Fettsäuren gezeigt wurde<sup>19</sup>.

### Experimenteller Teil

Alle Verbindungen wurden aus den entsprechenden Vitamin A-Säure-Analoga<sup>20</sup> durch Hydrierung über Pd/C (20 Stdn., Methanol, 20°), Methylierung mit Diazomethan in Äther (5 Min., 20°) sowie Erhitzen in Pyrrolidin mit 10% Eisessig (1 Stde., 90°) erhalten. Die deuterierte Verbindung **8** wurde durch zweimalige Umsetzung von 10 mg des Esters mit NaOCH<sub>3</sub> (≈ 10 mg) und CH<sub>3</sub>OD (100 µl) (2 × 12 Stdn., 70 °C) und anschließende Reaktion mit Pyrrolidin hergestellt. Die Reinigung aller Verbindungen erfolgte durch Gaschromatographie. Bei der Hydrierung entstanden meist mehrere Diastereomere, deren Trennung im Gaschromatogramm jedoch nicht angestrebt wurde. Die angewandten Bedingungen am Beispiel der Perhydro-Vitamin A-Säure-Derivate **2** und **3** waren wie folgt:

Pyrrolidid **3**: Gas-Chromatograph: Perkin-Elmer 900; 5% Se 30; 2 m × 2,2 mm; Säule: 240 °C; Einspritzblock: 270 °C; 30 ml He/min; Retentionszeit: ≈ 7,5 Min.

Methylester **2**: Gas-Chromatograph: Perkin-Elmer 900; 5% Se 30; 2 m × 2,2 mm; Säule: 180 °C; Einspritzblock: 230 °C; 30 ml He/min; Retentionszeit: ≈ 10 Min.

Die Massenspektren wurden mit einem Gerät vom Typ MS 9 der Fa. AEI aufgenommen (Elektronenstoß-Ionisation, 70 V, 250 °C).

Herrn Dr. *H. P. Wagner* gebührt unser Dank für die Überlassung der Vitamin-A-Säure-Analoga, deren Synthese nach *van den Tempel* und *Huisman* erfolgte<sup>20</sup>. Herrn *J. Reichardt* und Herrn *A. Rippstein* danken wir für ihre kompetente experimentelle Mitarbeit und Herrn *W. Meister* für zahlreiche Diskussionen.



## Literatur

- <sup>1</sup> R. Ryhage und E. Stenhagen, Ark. Kemi **13**, 523 (1959).
- <sup>2</sup> G. Odham und E. Stenhagen, Biochemical Applications of Mass Spectrometry (G. Waller, Hrsg.), S. 211. Wiley-Interscience. 1972.
- <sup>3</sup> J. A. McCloskey, Topics in Lipid Chemistry (F. Gunstone, Hrsg.), Vol. **1**, S. 369. 1970.
- <sup>4</sup> R. Ryhage und E. Stenhagen, J. Lipid Res. **1**, 361 (1960).
- <sup>5</sup> J. A. Gilpin, Analyt. Chem. **31**, 935 (1959).
- <sup>6</sup> Z. Pelah, M. A. Kielczewsky, J. M. Wilson, M. Ohashi, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2470 (1963).
- <sup>7</sup> W. Vetter, M. Vecchi und W. Walther, Helv. Chim. Acta **54**, 1599 (1971).
- <sup>8</sup> B. A. Andersson und R. T. Holman, Lipids **9**, 185 (1974).
- <sup>9</sup> H. Schwarz und F. Bohlmann, Org. Mass Spectrom. **7**, 1197 (1973).
- <sup>10</sup> H. Schwarz und F. Bohlmann, Tetrahedron Lett. **1973**, 3703.
- <sup>11</sup> F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. **106**, 1328 (1973).
- <sup>12</sup> A. M. Duffield und C. Djerassi, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 4554 (1965).
- <sup>13</sup> W. J. Richter, J. M. Tesarek und A. L. Burlingame, Org. Mass Spectrom. **5**, 531 (1971).
- <sup>14</sup> G. Spiteller, M. Spiteller-Friedmann und R. Houriet, Mh. Chem. **97**, 121 (1966).
- <sup>15</sup> R. E. Wolff, G. Wolff und J. A. McCloskey, Tetrahedron **22**, 3093 (1966).
- <sup>16</sup> W. J. Richter und J. G. Liehr, Helv. Chim. Acta **55**, 2421 (1972).
- <sup>17</sup> R. Ryhage und E. Stenhagen, Arkiv Kemi **15**, 291 (1960).
- <sup>18</sup> N. Dinh-Nguyen, R. Ryhage, S. Ställberg-Stenhagen und E. Stenhagen, Arkiv Kemi, **18**, 393 (1961).
- <sup>19</sup> H. Audier, S. Bory, M. Fetizon, P. Longevialle und R. Toubiana, Bull. Soc. Chim. France **1964**, 3034.
- <sup>20</sup> P. J. van den Tempel und H. O. Huisman, Tetrahedron **22**, 293 (1966).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. W. Vetter  
Abt. für Physik und  
physikalische Chemie  
Hoffmann-La Roche & Co. A.G.  
CH-4002 Basel  
Schweiz