

## MASSENSPEKTROSKOPISCHE FRAGMENTIERUNGSREAKTIONEN—III<sup>1</sup>

### DAS SCHEINBAR ANOMALE VERHALTEN VON 3-HYDROXYTETRAHYDROPYRANSYSTEMEN

H. BUDZIKIEWICZ\* und L. GROTJAHN

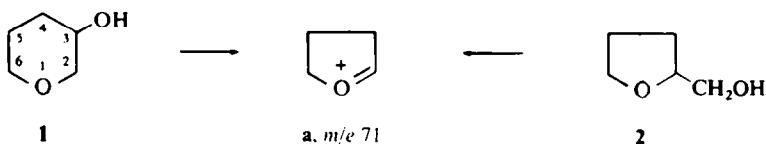
Aus dem Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung, D-3301 Stöckheim

(Received in Germany 13 November 1971; Received in the UK for publication 30 November 1971)

**Zusammenfassung**—Tetrahydropyran-derivate können unter Ringverengung C-2 zusammen mit einem Substituenten von C-3 verlieren. Dies erklärt, warum z.B. Verbindungen, die sich vom 3-Hydroxytetrahydropyran ableiten, mitunter so fragmentieren, als läge ein isomeres Tetrahydrofuran-System vor. Die Voraussetzungen für diese Umlagerung und ihr Ablauf werden an Hand von Markierungsversuchen diskutiert.

**Abstract**—Tetrahydropyran derivatives may lose C-2 together with a substituent from C-3 accompanied by ring contraction. This explains why, e.g., compounds derived from 3-hydroxytetrahydropyran sometimes fragment in a manner expected for an isomeric tetrahydrofuran system. The prerequisites for this rearrangement and its mechanism are discussed.

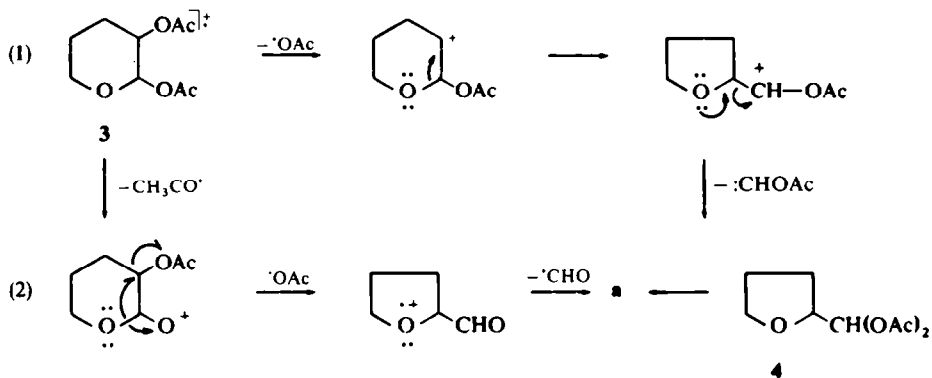
UMLAGERUNGSREAKTIONEN<sup>2</sup> von Molekül-Ionen vor oder bei der Bruchstückbildung können bei der Interpretation von Massenspektren zu Irrtümern führen, wenn durch sie das Vorhandensein bestimmter Strukturelemente vorgetäuscht wird. Ein typisches Beispiel hierfür sind Verbindungen, die ein 3-Hydroxytetrahydropyransystem (1) enthalten und die in bestimmten Fällen so fragmentieren (a), als läge das isomere Hydroxymethyltetrahydrofuran (2) vor.



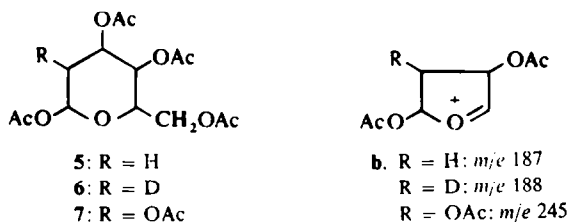
In der Literatur finden sich mehrere Beispiele für dieses unerwartete Fragmentierungsverhalten und entsprechend auch verschiedene mechanistische Erklärungsversuche. So unterscheiden sich die Massenspektren von cis- und von trans-Diacetoxytetrahydropyran (3) nur in der Intensität bestimmter Fragment-Ionen von dem des isomeren Tetrahydrofuran-derivates (4); in allen diesen Fällen ist neben  $\text{CH}_3\text{CO}^+$  a das intensivste Ion, dessen Bildung nach Weg (1) und (2) formuliert worden ist.<sup>3,4</sup>

Die Umlagerungsreaktion scheint bei höher substituierten Tetrahydropyran-derivaten der Zuckerreihe wegen der grösser werdenden Anzahl konkurrierender

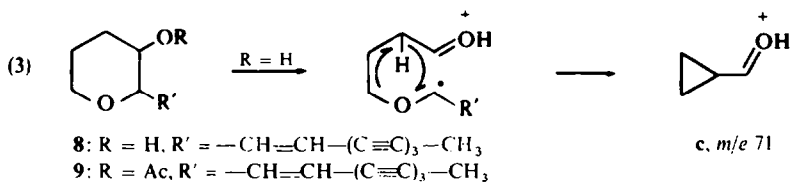
\* Neue Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln.



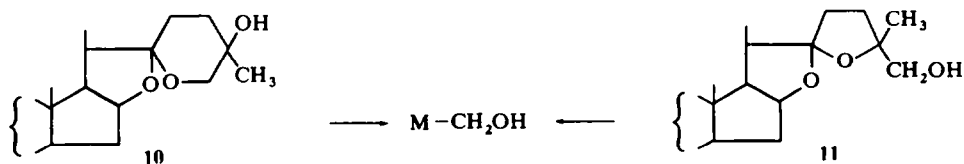
Prozesse an Bedeutung zu verlieren. Immerhin findet sich im Spektrum<sup>5</sup> von  $\beta$ -D-2-Desoxyglucopyranose-tetraacetat (**5**) ein Fragment von  $\sim 30\%$  rel. Int., das bei 6 um 1 u verschoben ist und dem man in Analogie zu **a** die Struktur **b** zuschreiben kann.  $\beta$ -D-Glucopyranosepentaacetat (**7**) liefert ein entsprechendes Bruchstück bei *m/e* 245 von jedoch nur geringer Intensität.<sup>5</sup>

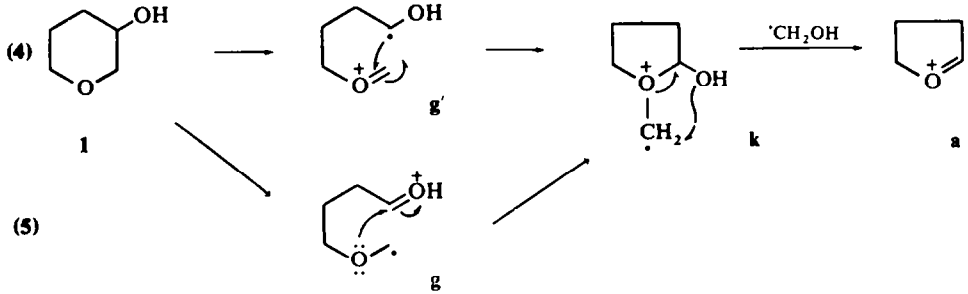


Auch Ichthyothereol (**8**) und sein Acetat (**9**) bilden intensive Fragment-Ionen der Masse *m/e* 71, deren Entstehung für **8** nach Schema (3) (c), für **9** nach Schema (1) (a) formuliert worden ist.<sup>6</sup>



Schliesslich ist festgestellt worden, dass sich die Massenspektren von 25-Hydroxy-spirostanen (**10**) insofern nicht von denen der isomeren Verbindungen mit einem Tetrahydrofuranring (**11**) unterscheiden, als beide bedeutende Fragmente bei  $\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$  ( $\text{M}-31$ ) aufweisen.<sup>7</sup> In diesem Zusammenhang ist der Bildungsweg (4) bzw. (5) vorgeschlagen worden.





Die fragmentierungsmechanistischen Varianten (1), (2), (4) und (5) haben gemeinsam, dass C-2 zusammen mit der Sauerstofffunktion von C-3 eliminiert, während nach (3) C-2 zusammen mit dem Äthersauerstoff abgespalten wird. Mechanismus (1) ist nach unserem heutigen Wissen wenig wahrscheinlich, da er eine Carbeneliminierung einschliesst, ein Prozess, der nur unter speziellen Voraussetzungen abläuft.<sup>8,9</sup> Überdies—dies hat er mit der Variante (2) gemeinsam—ist der erste Schritt eine Abspaltung von  $\cdot\text{OAc}$ , die im Spektrum nicht nachzuweisen ist. Die Vorschläge (4) und (5) unterscheiden sich schliesslich nur durch die unterschiedliche Lokalisierung der positiven Ladung im Molekül-Ion.

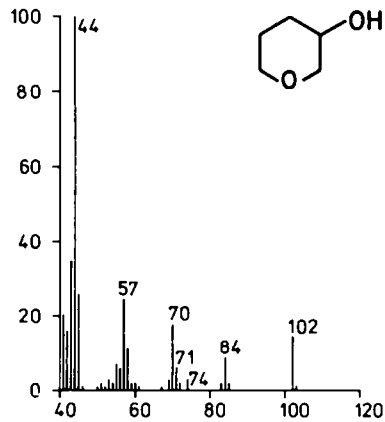
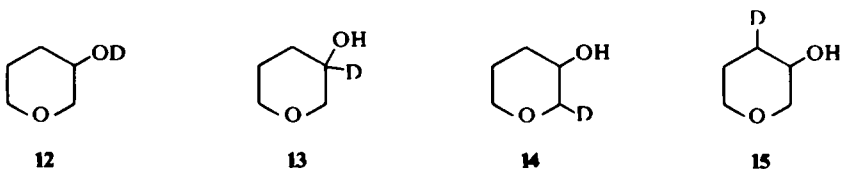


Abb. 1. Massenspektrum von 3-Hydroxytetrahydropyran

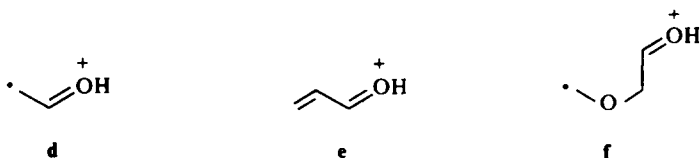
Im folgenden sollen nun an Hand von **1** (Abb. 1, Tab. 1), dessen deuteriummarkierten Analogon **12**, **13**, **14** und **15** (Tab. 1) sowie einer Reihe von Derivaten die Voraussetzungen für diese Fragmentierungsreaktion sowie deren Verlauf untersucht werden.







Das Fragmentierungsverhalten von 3-Hydroxytetrahydropyran **1** entspricht weitgehend dem von Cyclohexanol,<sup>10</sup> d. h. Ionisierung findet überwiegend am Hydroxylsauerstoff statt, wobei  $\alpha$ -Spaltung der besseren Radikalstabilisierung wegen bevorzugt durch Öffnen der 2,3-Bindung erfolgt (**g**). Nachfolgende Allylsplattung führt zu **d** ( $C_2H_4O^+$ ,  $m/e$  44 bei **1** und **14**,  $m/e$  45 bei **12**, **13** und **15**), während H-Wanderung nach dem typischen "Reissverschluss-Mechanismus" **e** ( $C_3H_5O$ ,  $m/e$  57 bei **1** und **14**,  $m/e$  58 bei **12** und **13**,  $m/e$  57 und 58 im Verh.  $\sim 1:1$  bei **15**) liefert. Beim Verlust von Äthylen ( $C_4H_6O$ ,  $m/e$  74 bei **1**,  $m/e$  75 bei **12**, **13** und **14**,  $m/e$  74 und 75 bei **15**) wird wahrscheinlich C-4 und C-5 bzw. C-5 und C-6 abgespalten (z.B. **f**). Ebenfalls analog zu Cyclohexanol erfolgt  $H_2O$ -Verlust bevorzugt nicht durch 1,2-Eliminierung ( $m/e$  84 bei **1** und **12**,  $m/e$  85 bei **13**, **14** und **15**), wie die Verschiebung nach  $m/e$  85 bei **14** und **15**, bei dem sich OH-Gruppe und D in *cis*-Stellung befinden (vgl. hierzu **17**), zeigt.



Für die vorliegende Untersuchung von besonderem Interesse sind die Ionen der Massen  $m/e$  70 und 71, die dem formalen Verlust von  $CH_3OH$  bzw.  $CH_2OH$  entsprechen. Die Massenverschiebungen bei **12**, **13**, **14** und **15** sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Für eine eventuelle Bildung von  $m/e$  70 aus  $m/e$  71 ist kein  $m^*$  nachweisbar.

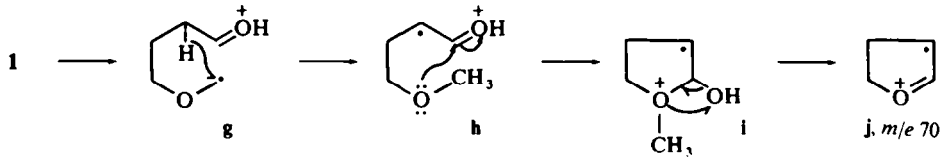
Die Abspaltung von  $CH_3OH$  aus **1** lässt sich erklären, wenn man annimmt, dass im  $\alpha$ -Spaltprodukt **g** wie bei der Bildung<sup>10</sup> von **e** ein H-Atom von C-4 (s. Tab. 2, **15**) zur primären Radikalstelle (C-2) übertragen wird (**h**), im nächsten Schritt jedoch nukleophiler Angriff des Äther-Sauerstoffs an C-3 erfolgt (vgl. hierzu<sup>11</sup>). Das so entstandene **i** verliert schliesslich  $CH_3OH$  (**j**).

Nukleophiler Angriff eines freien Elektronenpaares des Äthersauerstoffs in **g** an C-3 ohne vorherige H-Umlagerung führt zu **k**, das seinerseits  $^{\bullet}CH_2OH$  verliert (**a**)

TABELLE 2

	$m/e$	Zus.		$m/e$	Zus.
<b>1</b>	70	$C_4H_6O$		71	$C_4H_7O$ : $^{12}C_3^{13}CH_6O$ 4:1
<b>12</b>	70			71	
<b>13</b>	71	$C_4H_5DO$		72	$C_4H_6DO$ : $^{12}C_3^{13}CH_5DO$ 4:1
<b>14</b>	70	$C_4H_6O$		71	$C_4H_7O$ : $^{12}C_3^{13}CH_6O$ 5:1
<b>15</b>	70	$C_4H_5O$		72	$C_4H_6DO$ : $^{12}C_3^{13}CH_5DO$ 10:1
	71	$C_4H_5DO$ : $^{12}C_3^{13}CH_6O$ 20:1			
<b>16</b>	84	$C_5H_8O$		85	$C_5H_9O$ : $^{12}C_4^{13}CH_8O$ 2:1
<b>17</b>	84			85	
<b>18</b>				71	$C_4H_7O$
<b>19</b>				72	$C_4H_6DO$
<b>20</b>				71	$C_4H_7O$
<b>21</b>				72	$C_4H_6DO$

\* Durch exakte Massenmessung bestimmte Elementarzusammensetzungen sind durch Angabe der Summenformeln gekennzeichnet.



(Schema 5). Zum selben Zwischenprodukt (k) kommt man auch, wenn nach primärer Ionisierung am Äthersauerstoff und  $\alpha$ -Spaltung (g') analoge Ringkontraktion (Angriff des C-3-Radikals an der Doppelbindung) stattfindet (Schema 4). In diesem Falle ist wegen der fehlenden Radikalstelle eine H-Übertragung zu C-2 als Konkurrenzreaktion nicht möglich.

Die Überlegung, dass für die konkurrierende Bildung von j bzw. von a aus 1 primäre Ionisierung am Hydroxyl- bzw. am Äthersauerstoff massgebend ist, findet seine Stütze in dem Verhalten entsprechender Derivate von 1 sowie in der Beobachtung, dass bei niedrigen Energien a gegenüber j an Bedeutung verliert (s. Tab. 1), da unter diesen Bedingungen Ionisierung an dem Zentrum mit niedrigerem IP (hier offensichtlich die OH-Gruppe) anteilmässig zunimmt. Zur Diskussion stehen die folgenden Verbindungen:

(1) Das Fragmentierungsverhalten von 3-Hydroxy-3-methyltetrahydropyran (16, Abb. 2) verläuft, wie Vergleich mit dem OD-Derivat 17, Tab. 1, sowie Massenmessungen zeigen, weitgehend analog zu dem von 1. Die Ionen der Massen  $m/e$  58 ( $C_3H_6O$ ,

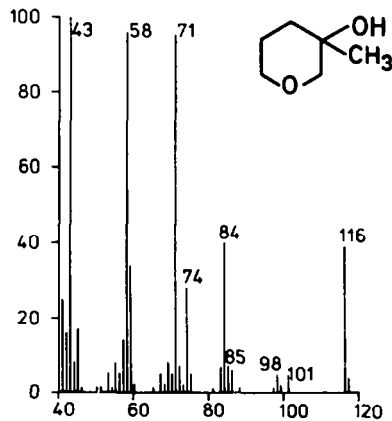
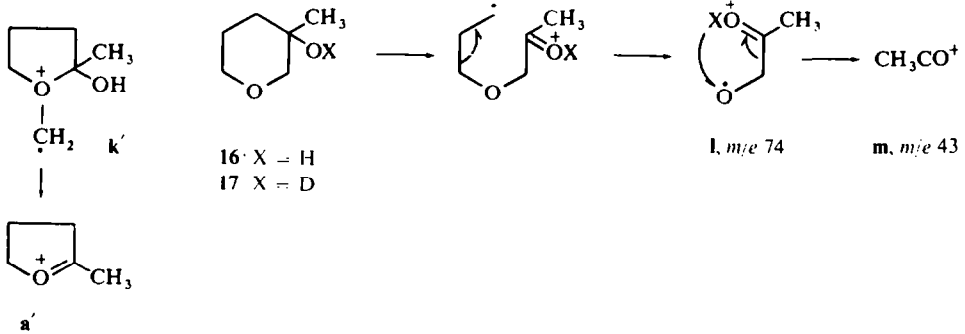


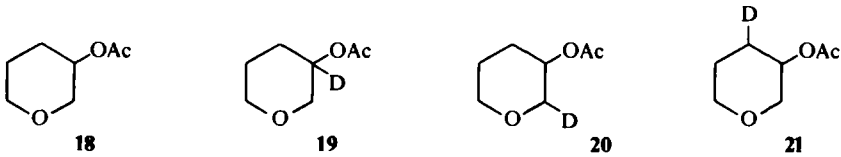
Abb. 2. Massenspektrum von 3-Hydroxy-3-methyltetrahydropyran

$m/e$  59 bei 17) und 71 ( $C_4H_7O$ ,  $m/e$  72 bei 17) sind die Methyl-Homologen von d und e, Abspaltung von  $H_2O$  führt zu  $m/e$  98 und Verlust von  $\cdot CH_3$  zu  $m/e$  101. Nur zur Bildung von  $m/e$  74 ( $C_3H_6O_2$ ,  $m/e$  75 bei 17) findet sich bei 1 kein Pendant. Die durch das nun quaternäre C-3 begünstigte  $\alpha$ -Spaltung der 3,4-Bindung leitet die Eliminierung von  $C_3H_6$  ein, das so gebildete I kann nun seinerseits durch H-Wanderung  $\cdot CH_2OH$  abspalten, was letztlich zur Entstehung von m ( $m/e$  43 für 16 und 17, zu 88%  $C_2H_3O$ ; der Rest ist das ubiquitäre  $C_3H_7$ ) führt.

Die Ionen  $m/e$  84 (j') und 85 (a') (siehe Tabelle 1) sind die Methyl-Homologen von j bzw. von a. Wie aus Abb. 2 ersichtlich, wird  $m/e$  85 relativ zu  $m/e$  84 in geringerem



Masse gebildet als dem Mengenverhältnis  $j:a$  entspricht. Dies ist nach den oben angeführten Überlegungen zu erwarten, da die zusätzliche Methylgruppe an C-3 bei **16** zu einer gegenüber von **1** bevorzugten primären Ionisierung des Hydroxyl-O führt, was sich seinerseits in den relativen Mengen an gebildetem  $g$  und  $g'$  bzw. deren Methylhomologen niederschlägt.



(2) Umgekehrt liegt der Fall bei 3-Acetoxy-tetrahydropyran (**18**) (Abb. 3) und seinen D-Analogen **19**, **20** und **21** (Tab. 1). Hier wird durch Anwesenheit der elektronenziehenden Acetylgruppe die Bildung von  $n$  im Vergleich zu  $n'$  energetisch ungünstig, so dass praktisch nur  $a$  entsteht (siehe Tabelle 2) (vergl. hierzu Cyclohexylacetat,<sup>12</sup> das im Gegensatz zu Cyclohexanol<sup>10</sup> kaum Fragmente durch primäre  $\alpha$ -Spaltung der 1,2-Bindung bildet).

Die restlichen bedeutenden Ionen im Spektrum von **18** ergeben sich aus der Anwesenheit der Acetoxygruppe:  $CH_3CO^+$  ( $m/e$  43), M-Keten ( $m/e$  102), M- $CH_3COOH$  ( $m/e$  84). Der hohe Prozentsatz an M- $CH_3COOD$  bei **20** ist auf die *cis*-Stellung der Acetoxy-

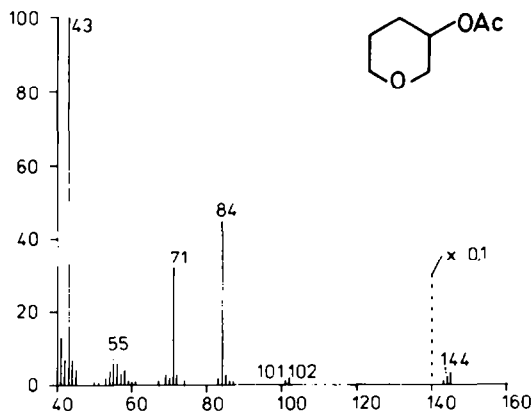
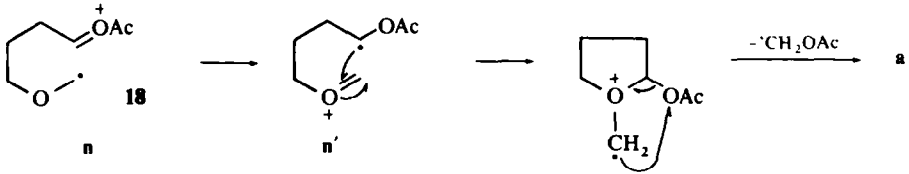


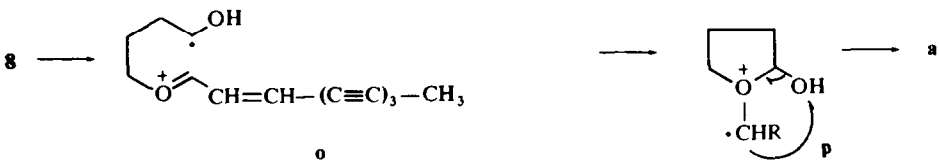
ABB 3. Massenspektrum von 3-Acetyltetrahydropyran





gruppe zum D an C-2 sowie der bevorzugten 1,2-Eliminierung<sup>12</sup> zum Dihydro-4H-pyran zurückzuführen.

(3) Bei Ichthyothereol<sup>6</sup> (8) ist durch die Konjugation mit der Seitenkette o (analog g') das energetisch günstigste  $\alpha$ -Spaltprodukt. Dementsprechend findet sich auch nur a im Spektrum von 8.



(4) Dass jedoch auch die Sequenz 1 → g → k zur Bildung von a beiträgt, legt das Fragmentierungsverhalten von 3-Merkaptotetrahydropyran<sup>13</sup> (22) nahe: Obwohl S die positive Ladung besser stabilisiert<sup>14</sup> als O und somit bevorzugt q gebildet werden

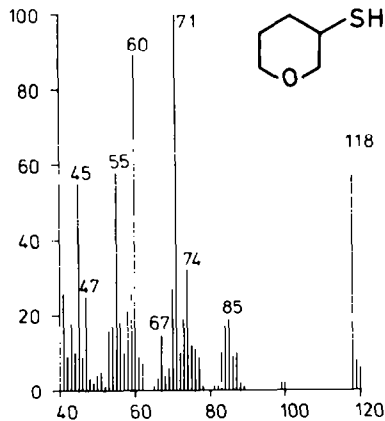
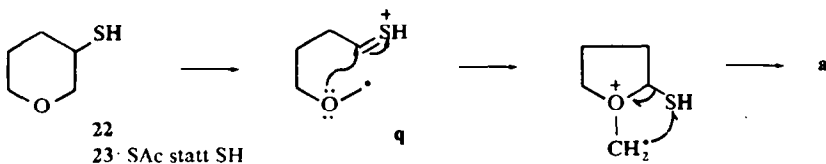
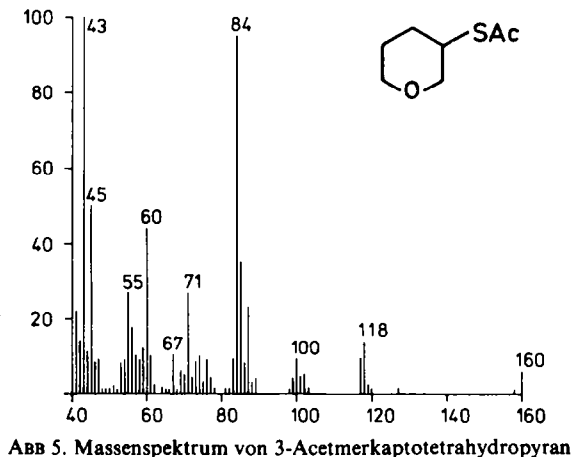


Abb 4. Massenspektrum von 3-Merkaptotetrahydropyran

sollte, ist im Spektrum von 22 (Abb. 4) a ( $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ) der Basispeak. Beim Acetat<sup>13</sup> 23 (Abb. 5) ist a von etwas geringerer Bedeutung. Im übrigen beweist die Bildung von a aus 22 und 23, dass tatsächlich der Substituent von C-3 verloren wird.

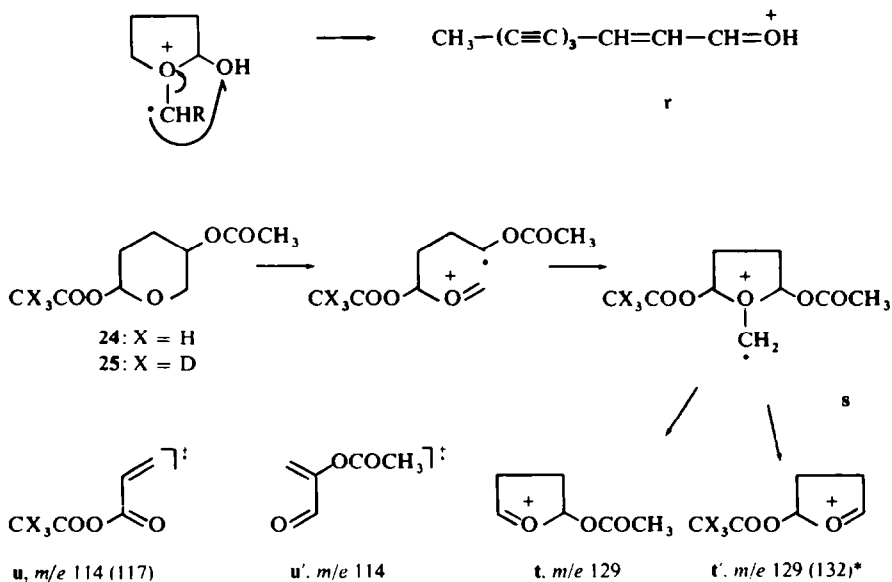




Auch im übrigen entspricht der Zerfall von **22** weitgehend dem von **1**: **a** und **j** finden sich wieder,  $m/e$  60 ist das S-Analoge von **d**,  $m/e$  84 und 85 entstehen durch den Verlust von  $H_2S$  bzw.  $\cdot SH$ , hinzu kommt im unteren Massenbereich  $HCS^+$  ( $m/e$  45). Das gleiche gilt auch für **23**:  $m/e$  43 ( $CH_3CO^+$ ), 45 ( $HCS^+$ ), 71 (**a**,  $C_4H_7O$ ), 84 ( $M-CH_3COSH$ ), 118 ( $M-CH_2=CO$ ).

Für die vorgeschlagene Bildungsweise von **a** über die Zwischenstufe **k** (bzw. entsprechend substituierte Analoge) sprechen weiterhin die folgenden Beobachtungen:

1. Im Spektrum<sup>6</sup> von **8** findet sich neben **a** ein Ion der Masse  $m/e$  143 ( $C_{10}H_7O$ ), das durch Zerfall von **p**, wie oben angegeben, jedoch unter Ladungsstabilisierung in der ungesättigten Kette (**r**), entstanden sein muss und somit die Existenz einer Zwischenstufe bestätigt, die in **a** und das entsprechende zweite Fragment zerfällt.



\* Angaben in Klammern für X = D

2. Den entscheidenden Hinweis für die Richtigkeit des für die Bildung von **a** postulierten Mechanismus sollte ein Vergleich der Spektren von 2,5-Diacetoxytetrahydropyran (**24**) und 3-Acetoxy-6-trideuteroacetoxytetrahydropyran (**25**) liefern: In dem in Analogie zu **k** gebildeten Ion **s** sind die beiden Acetylgruppen gleichwertig, und es müsste somit die deuterierte Verbindung sowohl  $^1\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  als auch  $^1\text{CH}_2\text{OCOCd}_3$  verlieren (**t**, **t'**)

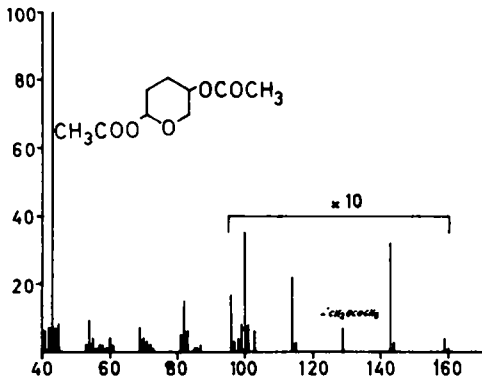


ABB 6. Massenspektrum von 3,6-Diacetoxytetrahydropyran

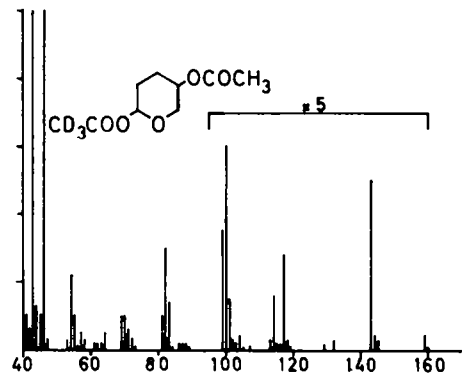


ABB 7. Massenspektrum von 3-Acetoxy-6-trideuteroacetoxytetrahydropyran

Dominierende Bruchstücke in den Spektren von **24** (Abb. 6) und **25** (Abb. 7) sind zwar neben  $\text{CH}_3\text{CO}^+$  ( $\text{CD}_3\text{CO}^+$ ),  $m/e$  43 (46) Verlust von  $2x \text{CH}_3\text{COOH}$  ( $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CD}_3\text{COOH}$ ),  $m/e$  82 (82) und  $\text{CH}_3\text{COO}^+$  ( $\text{CD}_3\text{COO}^+$ ),  $m/e$  143 (143), sowie Bildung von **u** und **u'**, doch ist bei **24** deutlich ein Fragment der Masse  $m/e$  129 zu erkennen, das bei **25** in  $m/e$  129 und 132 aufspaltet (**t**, **t'**); Verlust von  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ( $\text{CH}_3\text{COOD}$ ) aus beiden führt zu  $m/e$  69. Damit ist das intermediäre Auftreten von **s** erwiesen, wenn auch die grössere Intensität von  $m/e$  132 dafür spricht, dass Ringkontraktion und Eliminierung z.T. simultan verlaufen.

Im folgenden soll noch das Verhalten einer Reihe von analog gebauten Verbindungen im Hinblick auf die hier untersuchte Reaktionsfolge diskutiert werden:

(1) Das Fragmentierungsmuster von 3-Hydroxypiperidin (**26**) (Abb. 8) entspricht,

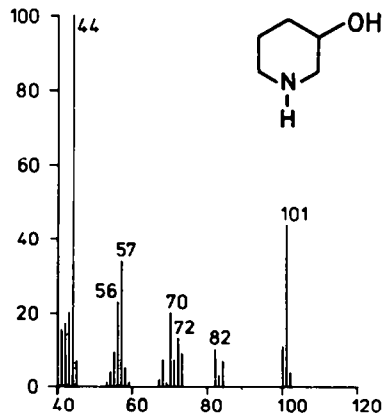


ABB 8. Massenspektrum von 3-Hydroxypiperidin

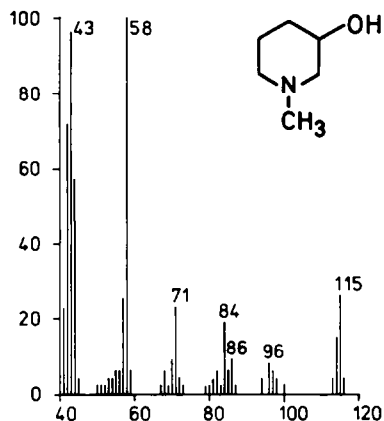
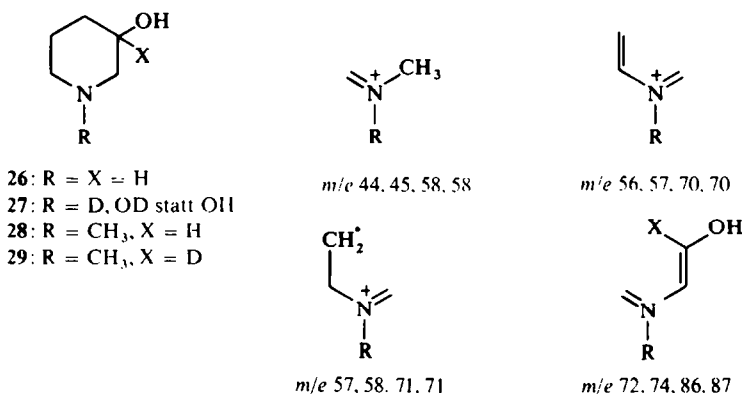


ABB 9. Massenspektrum von N-Methyl-3-hydroxypiperidin

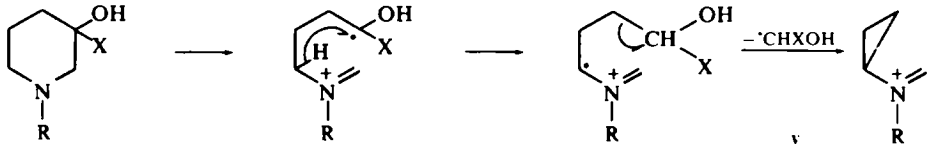
wie ein Vergleich mit den Massenspektren von 3-Hydroxy-piperidin-N,O-d<sub>2</sub> (**27**) (Tab. 1), N-Methyl-3-hydroxypiperidin (**28**) (Abb. 9) sowie von N-Methyl-3-hydroxypiperidin-3-d (**29**) (Tab. 1) zeigt, weitgehend dem von Piperidin,<sup>15</sup> da erwartungsgemäss die positive Ladung bevorzugt am Stickstoff lokalisiert ist. Die wichtigsten Fragment-Ionen sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt (*m/e* für **26**, **27**, **28** und **29**).



Von Interesse sind einzig die Ionen, die durch Abspaltung von <sup>•</sup>CH<sub>2</sub>OH aus **26** und **28** entstanden sind (*m/e* 70, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N für **26**, *m/e* 84 für **28**). Wie D-Markierung an C-3 (**29**) zeigt, handelt es sich hierbei jedoch um Verlust von C-3, also um einen Prozess, der der CH<sub>3</sub>-Abspaltung aus Piperidin analog ist (*v*; *m/e* 84 C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N bei **29**).

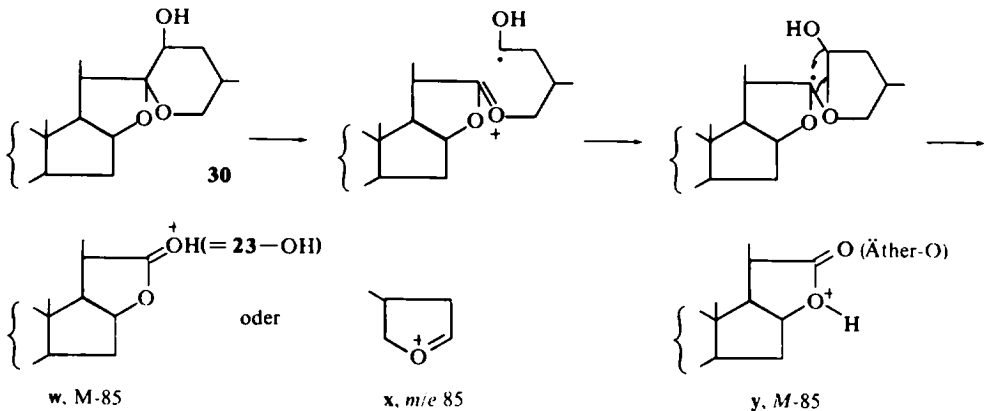
Wann bei Piperidinderivaten Fragmentierung nach dem Schema 1 → a und wann sie analog zur Bildung von *v* erfolgt, ist eine noch offene Frage: Piperidin<sup>15</sup> und N-Acetylpiperidin<sup>16</sup> verlieren <sup>•</sup>CH<sub>3</sub> nach dem zweiten (C-3 als CH<sub>2</sub> + H von C-6), N-Acetylmorpholin<sup>16</sup> nach dem ersten (C-2 als CH<sub>2</sub> + H von C-3) Mechanismus (Formeln s. Fussnote S.1896).

(2) Ob das M-15-Ion bei Thiacyclohexan<sup>18</sup> (Basispeak) in Analogie zu a gebildet

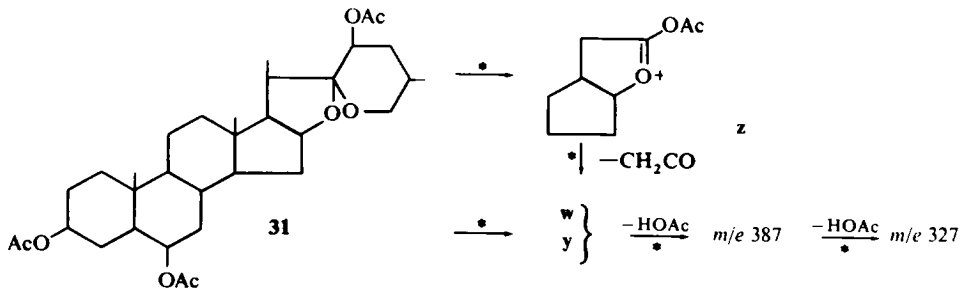


wird, muss, da keine Markierungsversuche vorliegen, offen bleiben; bei Tetrahydro-  
pyran<sup>17</sup> ist dies, wie Markierung von C-2 zeigt, nicht der Fall.

(3) Eine interessantes Beispiel sind 23-Hydroxyspirostanane (**30**), die nach dem oben  
abgeleiteten Reaktionsverlauf z.U. von 25-Hydroxyspirostanen nicht  $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$   
verlieren dürften, was auch tatsächlich der Fall ist.<sup>7c, 19</sup> Falls Ringkontraktion statt-  
findet, sollte das so gebildete Ion in *w* und *x* zerfallen, wobei die positive Ladung wohl  
bevorzugt bei *w* bleibt. Während sich *x* in den publizierten Spektren von 23-Hydroxy-  
spirostanen nicht nachweisen lässt, findet sich bei der für M-85 (*w*) berechneten Masse  
der Basispeak. Leider ist jedoch *w* isobar mit einem Fragment, das, wenn auch mit  
geringer Intensität, in allen Spirostan-Spektren auftritt<sup>20, 21</sup> und den Äther-Sauerstoff  
enthält (*y*), so dass eine Entscheidung nur durch entsprechende Markierung möglich  
ist.



Im Spektrum (Abb. 10) von Triacetylpaniculogenin<sup>19</sup> (**31**) findet man tatsächlich ein  
Ion bei M-85 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_7$ ), *z*, das durch Keten-Abspaltung in *w* (isobar mit *y*) weiter  
zerfällt, und—wegen der durch die Anwesenheit der Acetoxygruppe schlechteren  
Ladungsstabilisierung in *z*—auch das komplementäre *x* (*m/e* 85,  $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ). Die übrigen  
charakteristischen Spirostanfragmente<sup>20, 21</sup> sind bestenfalls von sekundären Bedeu-  
tung.



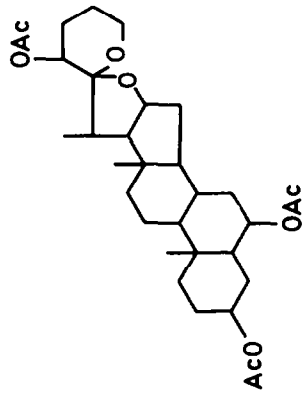
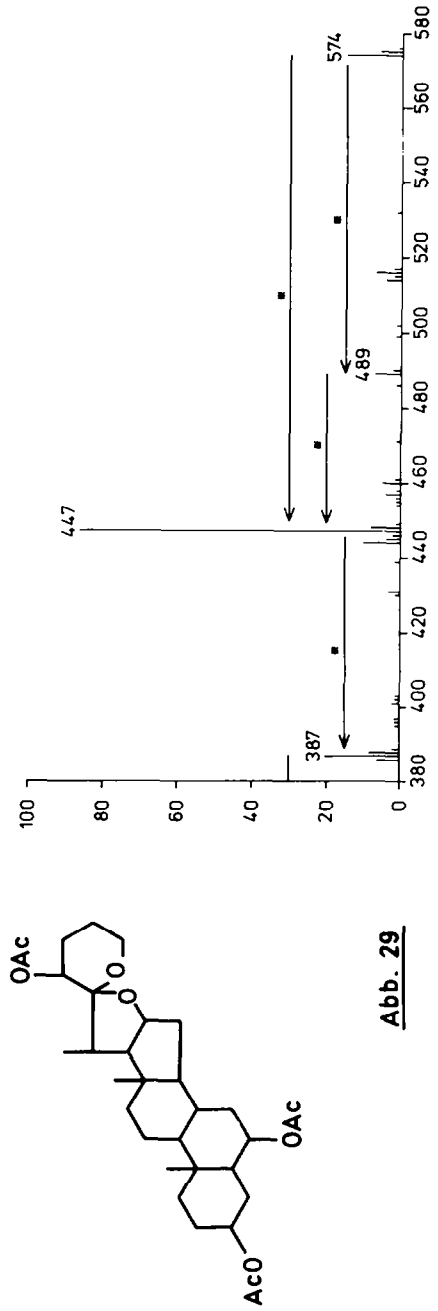
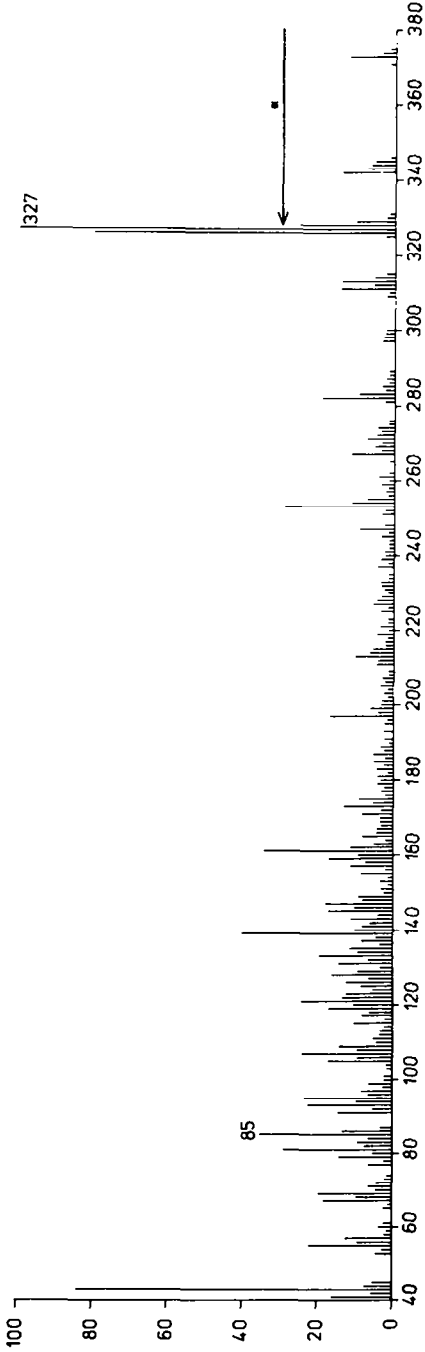


Abb. 29

Abb 10. Massenspektrum von Triacetylpanicolgenin

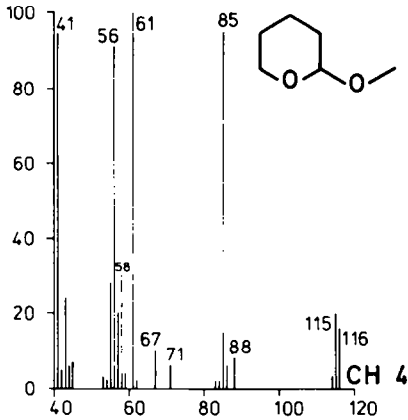


ABB 11. Massenspektrum von 2-Methoxy-tetrahydropyran

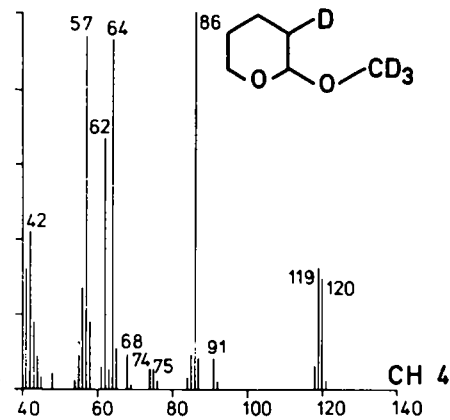
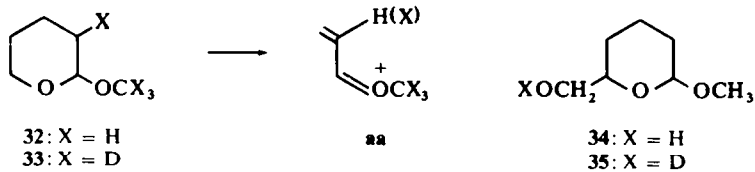


ABB 12. Massenspektrum von 2-Trideutero-methoxytetrahydropyran-4-d

(4) Im Spektrum von 2-Methoxy-tetrahydropyran (32) (Abb. 11) findet sich— zum Unterschied von den höheren Homologen<sup>22</sup>—ein Fragment der Masse  $m/e$  71 ( $C_4H_7O$ ), das jedoch im Spektrum (Abb. 12) von 33 zu gleichen Teilen nach  $m/e$  74 und 75 verschoben ist und das somit nicht als **a**, sondern als **aa** (durch die  $OCH_3$ -Gruppe eingeleitete  $\alpha$ -Spaltung mit nachfolgendem "Reissverschlussmechanismus") zu formulieren ist.



Ob  $m/e$  71 im Spektrum von 2-Methoxy-6-hydroxymethyltetrahydropyran<sup>23</sup> (34) (und in dem seines OD-Analogen 35) auch als **aa** zu formulieren ist, müsste noch durch entsprechende Markierung geklärt werden.

(5) Auch Tetrahydropyran-3-on (36, Abb. 13) und bestimmte Derivate<sup>6</sup> (38)

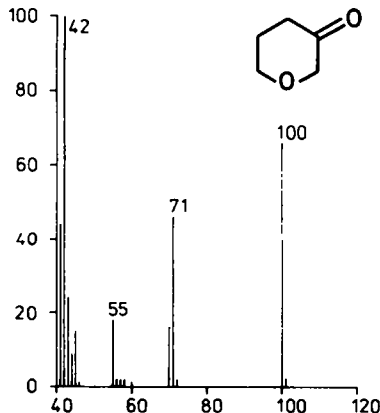
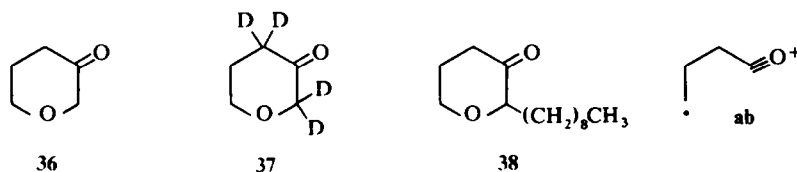


ABB 13. Massenspektrum von Tetrahydropyran-3-on

können **a** ( $C_4H_7O$  bei **38**) als wichtiges Fragment-Ion bilden. Hierbei handelt es sich jedoch um die Eliminierung von CO (C-3) zusammen mit einem H bzw. einem Substituenten von C-2, wie D-Markierung (**37**) zeigt (Tab. 1) Die restlichen wichtigen Fragmente im Spektrum von **34** sind  $m/e$  42 ( $C_3H_6^+$  und  $CH_2CO^+ \sim 3:2$ ), 55 ( $CH_2=CH-C\equiv O^+$ ) und 70 (**ab**,  $C_4H_6O$ ).



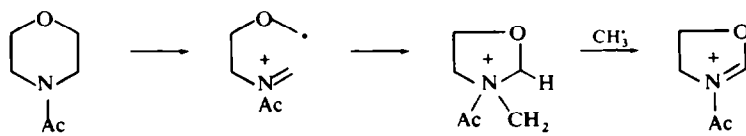
Fasst man das Ergebnis zusammen, so zeigt sich, dass Ringöffnung durch  $\alpha$ -Spaltung (**g'**) und neuer Ringschluss zu einem 5-Ring (**k**) eine für Tetrahydropyransysteme typische Reaktionsfolge ist.\*

Der nächste Schritt, die Abspaltung des ehemaligen C-2 mit seinen Substituenten zusammen mit einem Substituenten (oder H-Atom) von C-3 (z.B. **1**  $\rightarrow$  **a**) oder von C-6 (**24**  $\rightarrow$  **t**), scheint zur Voraussetzung zu haben, dass sich zwischen den beiden zu eliminierenden Gruppen eine Bindung ausbilden kann. Dies ist möglich z.B. zwischen der Radikalstelle am ehemaligen C-2 und einem freien Elektronenpaar einer O- oder S-Funktion (z.B. **k**) oder einem H-Atom. Eine derartige Bindungsbildung kann jedoch z.B. nicht mit einer C-3-Alkylgruppe stattfinden. So erklärt sich, dass **16** nur  $\cdot CH_2OH$ , jedoch nicht auch  $\cdot CH_2CH_3$  aus dem intermediär gebildeten **k'** abspaltet (dasselbe gilt für **10**, für weitere Beispiele aus der Spirostanreihe siehe<sup>7c</sup>). Ob **a** oder die beiden rekombinierten Molekülteile (C-2 + Substituent von C-3, z.B. **r** und **w**) die positive Ladung tragen, hängt vom IP der beiden Bruchstücke ab.

Mit zunehmend höherer Substitution des Tetrahydropyranringes—besonders wenn andere energetisch günstige Zerfallswege offen stehen—verliert die Reaktionsfolge **1**  $\rightarrow$  **a** an Bedeutung, wie z.B. partiell und permethylierte Zucker<sup>24</sup> oder Tetrahydropyranyläther<sup>22</sup> zeigen.

Bei Tetrahydropyran-Derivaten, die an C-3 mit einer O-Funktion substituiert

\* Die hier beschriebene Reaktionsfolge ist nicht auf das Tetrahydropyran-System beschränkt. Erstmals postuliert wurde sie als Erklärung für die Bildung von  $M-C_3H_7$  (Basispeak) bei  $\Delta^{4(8)}$ -Menthen,<sup>32</sup> doch konnte später durch D-Markierung gezeigt werden,<sup>33</sup> dass die  $C_3H_7$ -Abspaltung hier in der Hauptsache nach einem anderen Mechanismus ablaufen muss. Deuteriummarkierung bei N-Acetylmorpholin<sup>16</sup> legt für den Verlust von  $\cdot CH_3$  den Prozess



nahe. Morpholin und N-Methylmorpholin zeigen keinen Verlust von  $\cdot CH_3$ , obwohl die positive Ladung am N besser als bei der N-Acetylverbindung stabilisiert sein sollte, Piperidinderivate (Piperidin,<sup>15</sup> N-Acetylpiperidin<sup>16</sup>) verlieren  $\cdot CH_3$  nach einem gänzlich anderen Mechanismus (**v**). Für den  $CH_3$ -Verlust aus Tetrahydrothiopyran **34** liegen keine Markierungsversuche vor. Die skizzierten Ergebnisse sind reichlich heterogen. Sichere Schlüsse auf die strukturellen Voraussetzungen für die Reaktionsfolge **1**  $\rightarrow$  **a** müssen weitere Untersuchungen abwarten.



sind, kann überdies ausgehend von letzterer ein ähnlicher Prozess (1 → j) als Konkurrenz-Reaktion ablaufen.

Die vorliegende Untersuchung ist von der Beobachtung ausgegangen, dass bestimmte an C-3-substituierte Tetrahydropyran-Derivate ein Fragmentierungsmuster aufweisen, das von dem eines isomeren C-2-substituierten Tetrahydrofuransystem kaum zu unterscheiden ist (z.B. **3** und **4**, **10** und **11**). Ein derartiges Verhalten wird nach den vorliegenden Ergebnissen dann und nur dann zu erwarten sein, wenn Ionisierung bevorzugt am Äthersauerstoff stattfindet, C-3 so substituiert ist, dass die Reaktionsfolge 1 → a ablaufen kann, und schliesslich konkurrierende Zerfallsreaktionen nicht in einem für den Tetrahydropyran-Ring typischen Abbau bestehen.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät MS-9 der Fa. AEI (kühlbares Direktlenkassystem, 70 eV, Quellentemp. ~ 50°) gemessen. Exakte Massenmessungen (Auflösung ca 12,000, Maximalabweichung 5 ppm) sind im Text durch Angabe der Summenformeln der vermessenen Ionen gekennzeichnet. Die Messung der NMR-Spektren erfolgte mit den Geräten HA-60 bzw. HA-100 der Fa. Varian (Lösungsm. CDCl<sub>3</sub>, innerer Standard TMS), die der IR-Spektren mit einem Spektrophotometer 521 der Fa. Perkin-Elmer (Substanzen direkt). Die Darstellung aller OD- und ND-Verbindungen erfolgte durch Austausch mit D<sub>2</sub>O in der Ionenquelle des Massenspektrometers.

#### 3-Hydroxytetrahydropyran (1).

(a) Zu einer Suspension von 1.1 g Lithiumaluminiumhydrid (MERCK) in 60 ml absolutem Äther wurde eine Lösung von 6 g Tetrahydropyran-3-on<sup>25</sup> (**36**) in 25 ml Äther so langsam zugetropft, dass der Äther nur mässig siedete. Nach anschliessendem Kochen unter Rückfluss, Zersetzen des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids durch vorsichtige Zugabe von kleinen Eisstücken, Lösen des entstandenen Aluminiumhydroxid-Niederschlages mit 10%iger Schwefelsäure, Abtrennen der Ätherphase im Scheidetrichter und dreimaligem Ausäthern der wässrigen Phase wurden die vereinigten Ätherextrakte mit gesättigter Bicarbonat-Lösung entsäuert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und über Drehbandkolonne (Rücklaufverhältnis ca 1:10) bei 12 Torr rektifiziert. Kp<sub>12</sub> 77°, Ausbeute 2 g (33% d. Th.), Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 103  $\nu_{\text{OH}} \sim 3350 \text{ cm}^{-1}$ ; NMR: zwei Multipletts im Bereich von 1.4–1.9 ppm (4 Protonen: C-5 + C-4) und 3.2–4.0 ppm (5 Protonen: C-2, C-3, C-6) sowie das OH-Signal (1 Proton verschwindet beim Behandeln mit D<sub>2</sub>O).

(b) Zu einer Suspension von 24 g Natriumborhydrid (Merck) in 900 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 153 g 3,4-Dihydro-2H-pyran (Merck) und anschliessend eine Lösung von 93 ml Bortrifluorid-Ätherat (Merck) in 120 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur unter 25° blieb. Nach weiterem Rühren bei Raumtemperatur (1 Stunde), Zerstören des restlichen Natriumborhydrids durch Zugabe von Wasser sowie Zusatz von 20 ml 3 n Natronlauge wurden 200 ml 20%iges Wasserstoffperoxid so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur nicht über 35° stieg. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumchlorid gesättigt, dreimal mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, der Äther am Rotationsverdampfer abgezogen, das zurückbleibende **1** bei 12 Torr destilliert und über eine Drehbandkolonne (Rücklaufverhältnis 1:10) bei 12 Torr rektifiziert. Kp<sub>12</sub> 80°, Ausbeute 32 g (27% d. Th.). Die auf beiden Wegen erhaltenen Produkte erwiesen sich als identisch (IR, NMR, MS).

3-Hydroxy-3D-tetrahydropyran (**13**) wurde durch Reduktion von **36** mit Lithiumaluminiumdeuterid nach der oben angegebenen Vorschrift a) dargestellt. Kp<sub>12</sub> 77°, Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 103. *cis*-3-Hydroxy-2D-tetrahydropyran (**14**) wurde wie für **1** angegeben. (Vorschrift b), jedoch unter Verwendung von Natriumbordeuterid dargestellt. Kp<sub>12</sub> 78°, Mol. Gew. (massenspektroskopisch) 103.

*cis*-3-Hydroxy-4D-tetrahydropyran (**15**) wurde aus 5,6-Dihydro-2H-pyran<sup>36</sup> analog der Vorschrift b für **1** unter Verwendung von Natriumbordeuterid dargestellt. Kp<sub>10</sub> 82°, Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 103.

#### Tetrahydropyran-3-on (**36**)

Zu 60 g **1** in 700 ml Benzol (auf 6° gekühlt) wurde ein auf 6° vorgekühltes Gemisch von 70 g Natrium-

bichromat, 95 ml konzentrierter Schwefelsäure und 310 ml Wasser so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur bei 6° lag, anschliessend noch 2 Stunden bei 6° gerührt und bei Raumtemperatur 12 Stunden stehen gelassen. Nach Abtrennen der wässrigen Phase und zweimaligem Ausschütteln mit Benzol wurden die Benzolextrakte vereinigt, mit gesättigter Soda-Lösung entsäuert, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, über Natrium getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das zurückbleibende **36** konnte bei 12 Torr destilliert und über eine Drehbandkolonne (Rücklaufverhältnis 1:10) zweimal rektifiziert werden.  $K_{p,12}$  55°, Ausbeute 7.4 g (13% d.Th.). Das erhaltene Produkt was identisch mit authentischem<sup>25</sup> **36** (IR, NMR, MS).

2,2,4,4-d<sub>4</sub>-Tetrahydropyran-3-on (**37**) wurde durch Austausch der  $\alpha$ -H-Atome nach der Vorschrift von Williams *et al.*<sup>35</sup> (Reaktionszeit 20 Tage bei Raumtemperatur) dargestellt.  $K_{p,12}$  58° Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 104.

3-Acetoxytetrahydropyran (**18**) konnte durch Umsetzen von **1** (1.02 g) mit 1.02 g Acetanhydrid und 0.95 g trockenem Pyridin (12 Stunden bei Raumtemperatur, anschliessend 15 Minuten Kochen unter Rückfluss), Zersetzen des überschüssigen Reagens mit 20 ml Eiswasser und 20 ml 10%iger Salzsäure, dreimaliges Extrahieren mit je 50 ml Äther und übliches Aufarbeiten der Ätherextrakte dargestellt werden.  $K_{p,12}$  77° Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 144.  $\nu_{C=O}$  1740  $cm^{-1}$ , NMR ( $\delta$  ppm): 4.75 m (1 P., C-3), 3.65 m (4 P., C-2 + C-6), 2.05 s (3 P., CH<sub>3</sub>), ~1.8 m (4 P., C-4 + C-5).

3-Acetoxy-3D-tetrahydropyran (**19**), cis-3-Acetoxy-2D-tetrahydropyran (**20**) und cis-3-acetoxy-4D-tetrahydropyran (**21**) wurden aus **13** bzw. **14** bzw. **15** analog dargestellt. Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 145.  $\nu_{CO}$  1740  $cm^{-1}$ .

3-Hydroxy-3-methyl-tetrahydropyran (**16**). Zu einer Grignard-Reagens-Lösung (1.82 g Mg, 10.65 g Methyljodid, 20 ml abs. Äther) wurde unter Rühren 6 g in 7 ml absoluten Äther gelöstes **36** zugetropft, anschliessend 2 Stunden zum Sieden erhitzt, abgekühlt, durch Zugabe von 6 g Eis hydrolysiert und der entstandene Magnesiumhydroxid-Niederschlag mit 50%iger Ammoniumchlorid-Lösung gelöst. Nach zweimaligem Ausäthern der wässrigen Phase wurden die vereinigten Ätherextrakte nacheinander mit gesättigter Bisulfit- und Bicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Destillation über eine Drehbandkolonne (Rücklaufverhältnis von 1:10) bei 12 Torr ergab 1.8 g **16** (26% d. Th.)  $K_{p,12}$  65° Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 116.  $\nu_{OH}$  3420  $cm^{-1}$ .

2-Methoxytetrahydropyran<sup>26</sup> (**32**). In einem Kolben mit Kühler wurde ein Gemisch von 16 g Methanol und 42 g Dihydro-4H-pyran mit 3 Tropfen konz. HCl versetzt und nach Abklingen der stark exothermen Reaktion und Stehenlassen bei Raumtemperatur (3 Stunden) dreimal nach Zusatz von fester KOH destilliert. Ausbeute 30.5 g (52.5% d.Th.),  $K_p$  125°, Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 116.

2-Trideuteromethoxy-3-deutero-tetrahydropyran (**33**). Die Darstellung erfolgte wie für **30** angegeben, jedoch unter Verwendung von CD<sub>3</sub>OD. Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 120.

N-Methyl-3-hydroxypiperidin-3d (**29**) wurde durch Reduktion von 1 g N-Methylpiperidon-3<sup>27</sup> mit Lithiumaluminiumdeuterid nach der Vorschrift von Leonard *et al.*<sup>28</sup> dargestellt. Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum war die Substanz gaschromatographisch einheitlich. Ausbeute 0.45 g (45% d.Th.),  $K_{p,15}$  80–84°, Mol.-Gew. (massenspektroskopisch) 116.

2,5-Diacetoxytetrahydropyran (Diacetyl-2,3-didesoxyxylose) (**24**) wurde aus Diacetylalarabinal<sup>29</sup> (10 g) dargestellt durch Eingiessen in 300 ml heisses Wasser, 20 Min. Kochen unter Rühren (Rückfluss), Einengen (Entfernung des restlichen H<sub>2</sub>O i.V.),<sup>30</sup> Aufnehmen des gebildeten  $\Delta^3$ -2-Hydroxy-5-acetoxy-tetrahydropyrans in Methanol (50 ml), Hydrierung mit 2 g 10% Pd-Kohle, Abdestillieren des Lösungsmittels nach Abfiltrieren des Katalysators. Umsetzung des entstandenen Gemisches von 2,3-Didesoxyxylose ( $\frac{2}{3}$ ) und ihrem Methylglycosid ( $\frac{1}{3}$ ) (3 g) mit 3 g Acetanhydrid und 4 ml Pyridin, Stehenlassen über Nacht und destillative Aufarbeitung (10<sup>-3</sup> Torr, 70–100°, 2 g) Das erhaltene Gemisch bestand aus **24**<sup>30</sup> und wahrscheinlich dessen offenkettigem Isomeren;<sup>31</sup> eine Auftrennung gelang durch präparative Gaschromatographie (Carbowax 200°) und weitere gaschromatographische Reinigung durch GC/MS-Kopplung.

2-Trideuteroacetoxy-5-acetoxytetrahydropyran (**25**) wurde analog, jedoch unter Verwendung von Acetanhydrid-d<sub>6</sub> dargestellt.

Bestens danken möchten wir Herrn stud. chem. R. Pesch für die Darstellung von **24**, **25** und **29**, den Herren Dr. M. Martin (Lille), Doc. Dr. A. Zamojski (Warschau) und Prof. K. Schreiber (Halle) für die Überlassung von **22**, **23**, **34** und **31**, sowie der Fa. Gebr. Giulini GmbH, Ludwigshafen, für die für die Darstellung von **1** benötigte<sup>25</sup> Aktivtonerde AGS 500. Unser besonderer Dank gilt schliesslich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. H. Inhoffen für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten.

## LITERATUR

- <sup>1</sup> 2. Mitt.: H. Budzikiewicz, J. Rullkötter und H. M. Schiebel, *Org. Mass Spectrom.* **6** (1972), im Druck
- <sup>2</sup> P. Brown und C. Djerassi, *Angew. Chem.* **79**, 481 (1967)
- <sup>3</sup> M. Venugopalan und C. B. Anderson, *Chem. & Ind.* 370 (1964)
- <sup>4</sup> M. Venugopalan und C. B. Anderson, *Indian J. Chem.* **3**, 20 (1965)
- <sup>5</sup> K. Biemann, D. C. DeJongh und H. K. Schnoes, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1763 (1963)
- <sup>6</sup> S. C. Cascon, W. B. Moss, B. M. Tursch, R. T. Aplin und L. J. Durham, *Ibid.*, **87**, 5237 (1965)
- <sup>7</sup> <sup>a</sup> *Cholegenin-Isocholegenin*: H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S. 256. Holden-Day, San Francisco (1967); <sup>b</sup> *Nuatigenin-Isonuatigenin*: H.-W. Fehlhaber, Priv.Mitt.v.23.6.1966; vgl.: R. Tschesche, M. Tauscher, H.-W. Fehlhaber und G. Wulff, *Chem. Ber.* **102**, 2072 (1969); <sup>c</sup> *Reineckiagenin*: H. Budzikiewicz, K. Takeda und K. Schreiber, *Monatsh. Chem.* **101**, 1003 (1970)
- <sup>8</sup> H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, S. 23. Holden-Day, San Francisco (1967)
- <sup>9</sup> G. Roth, Diplomarbeit Univ. Köln
- <sup>10</sup> Ref. 8, S. 107f
- <sup>11</sup> K. Sailer und M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1817 (1968)
- <sup>12</sup> Ref. 8, S. 469f
- <sup>13</sup> M. Martin, L. Bassery und Ch. Leroy, *C.R. Acad. Sci. Paris* **272**, 558 (1971)
- <sup>14</sup> K. Biemann, *Mass Spectrometry*, S. 88. MacGraw-Hill (1962)
- <sup>15</sup> Ref. 8, S. 313
- <sup>16</sup> J. M. Tesarek, W. J. Richter und A. L. Burlingame, *Org. Mass Spectrom.* **1**, 139 (1968)
- <sup>17</sup> J. H. Beynon, *Advances in Mass Spectrometry* **1**, 348 (1959)
- <sup>18</sup> Ref. 8, S. 286
- <sup>19</sup> H. Ripperger, K. Schreiber und H. Budzikiewicz, *Chem. Ber.* **100**, 1741 (1967)
- <sup>20</sup> H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi, *Monatsh. Chem.* **93**, 1033 (1962)
- <sup>21</sup> W. H. Faul und C. Djerassi, *Org. Mass Spectrometry* **3**, 1187 (1970)
- <sup>22</sup> S. J. Issen, A. M. Duffield und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **33**, 2266 (1968)
- <sup>23</sup> E. Baranowska, J. Jurczak, A. Konowal und A. Zamojski, *Roczniki Chemii* **44**, 143 (1970)
- <sup>24</sup> K. Heyns, H. F. Grützmacher, H. Scharmann und D. Müller, *Fortschr. Chem. Forschg.* **5**, 3, 448 (1966)
- <sup>25</sup> K. Alder, F. H. Flock und W. Zimmermann, *Chem. Ber.* **94**, 1860 (1961)
- <sup>26</sup> G. F. Woods und D. N. Kramer, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2246 (1947)
- <sup>27</sup> E. A. Prill und S. M. McElvain, *Ibid.* **46**, 1721 (1924)
- <sup>28</sup> N. J. Leonard, S. Swann, Jr. und J. Figueras Jr., *Ibid.* **74**, 4620 (1952)
- <sup>29</sup> M. Gehske und F. X. Aichner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60**, 918 (1927); T. Kasser, B. Becker, F. Benz, P. Frei, H. Salomon und K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta* **18**, 1435 (1935)
- <sup>30</sup> M. Bergmann und W. Breuers, *Liebigs Ann.* **470**, 51 (1929); R. Alleston, W. G. Overend und M. Stacey, *J. Chem. Soc.* 255 (1952)
- <sup>31</sup> E. M. Montgomery, R. M. Hann und C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 1124 (1937)
- <sup>32</sup> A. F. Thomas und B. Wilhalm, *Helv. Chim. Acta* **47**, 475 (1964)
- <sup>33</sup> D. S. Weinberg und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **31**, 115 (1966)
- <sup>34</sup> Ref. 8, S. 286
- <sup>35</sup> D. H. Williams, H. Budzikiewicz, Z. Pelah und C. Djerassi, *Monatsh. Chem.* **95**, 177 (1964)
- <sup>36</sup> S. Olsen, *Acta Chem. Scand.* **5**, 1168 (1951)