

Eliminierung von Aceton und Bildung von protoniertem Aceton bei der chemischen Ionisation von [2.2.6.6]-Tetramethylcyclohexanon

Elimination of Acetone and Formation of Protonated Acetone
from [2.2.6.6]-Tetramethylcyclohexanone under the Condition of Chemical Ionisation

Roland Wolfschütz, Wilfried Franke, Nikolaus Heinrich und Helmut Schwarz*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Wolfgang Blum und Wilhelm J. Richter*

Zentrale Funktion Forschung, Ciba Geigy AG, CH-4002 Basel

Z. Naturforsch. **37b**, 1169–1173 (1982); eingegangen am 19. März 1982

Wagner-Meerwein Rearrangement, Mass Spectra, Potential Energy Surface Calculations

By means of appropriately D and ^{13}C labelled precursors it is shown that the proton catalysed degradation of [2.2.6.6]-tetramethyl cyclohexanone (*e.g.* elimination of acetone and formation of protonated acetone from $[\text{MH}]^+$) proceeds via two distinct pathways. The energetically favoured one (pathway A, Scheme 1) involves a sequence of [1,2]-methyl migration, ring contraction and methyl migration, whereas the energetically less attractive path B commences with a Wagner-Meerwein ring contraction, followed by hydroxyl and methyl migration. Semi-empirical quantum mechanical calculations (MNDO) are employed to explore computationally relevant parts of the potential energy surface. The syntheses of the specifically ^{13}C labelled title compounds (**1a**,**b**) are described in detail.

Wagner-Meerwein-Umlagerungen in der Gasphase unter den Bedingungen der Chemischen Ionisation (CI) [1] sind in jüngster Zeit mehrfach diskutiert worden [2]. Wir stellen hier ein System vor, bei dem eine solche Reaktion in der recht ungewöhnlichen Weise stattfindet, daß ein protoniertes Molekül, $[\text{MH}]^+$, über zwei wohlunterscheidbare Reaktionswege A und B jeweils identische Zerfallsprodukte liefert. Es handelt sich um den protonkatalysierten Abbau von [2.2.6.6]-Tetramethylcyclohexanon (**1**) in der Gasphase. Ionisiert man diese Verbindung mit CH_5^+ , so erhält man neben MH^+ (m/z 155; 100% rel. Intensität) drei Fragmente, und zwar $[\text{MH}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (m/z 137; 70%), $[\text{MH}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]^+$ (m/z 97; 29%) und $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$ (m/z 59; 27%). Die Analyse metastabiler Ionen belegt, daß das $[\text{MH}]^+$ -Ion in allen Fällen als gemeinsamer Vorläufer für die drei Fragment-Ionen angesehen werden muß.

Während die mechanistischen Details der protonkatalysierten H_2O -Abspaltung aus **1** in anderem Zusammenhang diskutiert werden, soll in dieser Mitteilung über die Abspaltung von $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ wie auch die Bildung von $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}^+$ berichtet werden. Protonierung von **1** mit CD_5^+ führt zu quantitativen Massen-

verschiebungen $m/z 97 \rightarrow m/z 98$ und $m/z 59 \rightarrow m/z 60$. [2.2.6.6]-Tetra[D₃]-methylcyclohexanon (**1c**) liefert mit CH_5^+ folgende Resultate: $m/z 97 \rightarrow m/z 103$ bzw. $m/z 59 \rightarrow m/z 65$ (jeweils vollständige Verschiebung). Als nützlich bei der Aufklärung der reaktionsmechanistischen Details der beiden Umlagerungs/Fragmentierungsreaktionen hat sich die Analyse der ^{13}C -markierten [2.2.6.6]-Tetramethylcyclohexanone **1a** und **1b** erwiesen. Aus den Daten in Tab. I und den Resultaten der D-Markierung (s. oben) folgt, daß an der Eliminierung von neutralem Aceton wie auch der Erzeugung von protoniertem Aceton neben den intakten Methylgruppen und dem durch die Brønsted-Säure CH_5^+ gelieferten externen

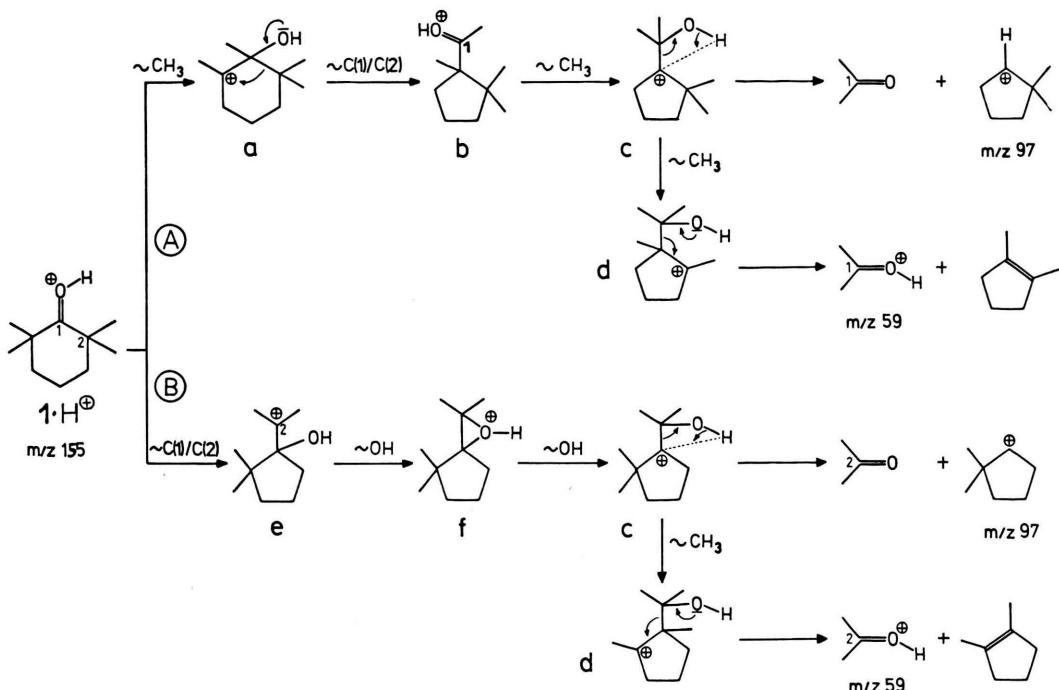
Tab. I⁺. Eliminierung von Aceton und Bildung von protoniertem Aceton aus den $[\text{MH}]^+$ -Ionen von ^{13}C -markiertem [2.2.6.6]-Tetramethylcyclohexanon **1a**,**1b**.

	$[\text{MH}-\bullet=\text{O}]^+$	$\bullet=\text{O}^+\text{H}$
1a - H^+	74	77
1b - H^+	22	23

⁺ Ein (\bullet) bedeutet ein ^{13}C -markiertes Zentrum. Die Daten (korrigiert für Anteile unvollständiger ^{13}C -Markierung) sind normiert auf die Gesamtintensität der jeweiligen Signalgruppe = 100%.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Schwarz oder Dr. W. J. Richter.

0340-5087/82/0900-1169/\$ 01.00/0

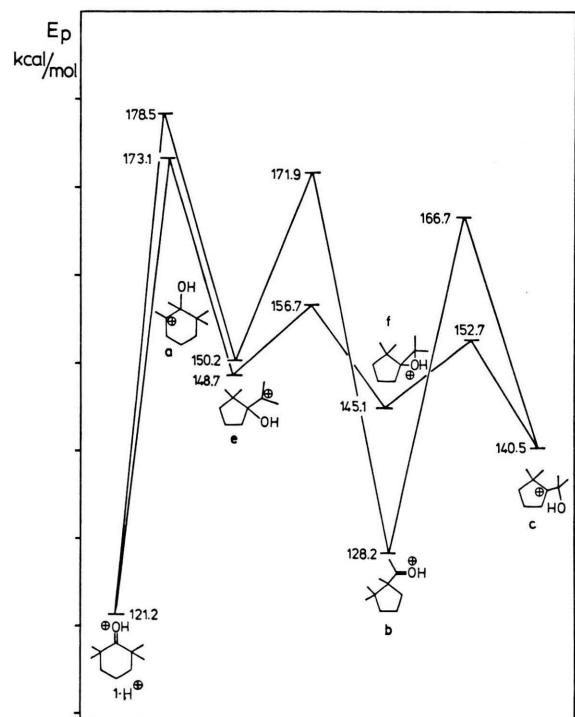


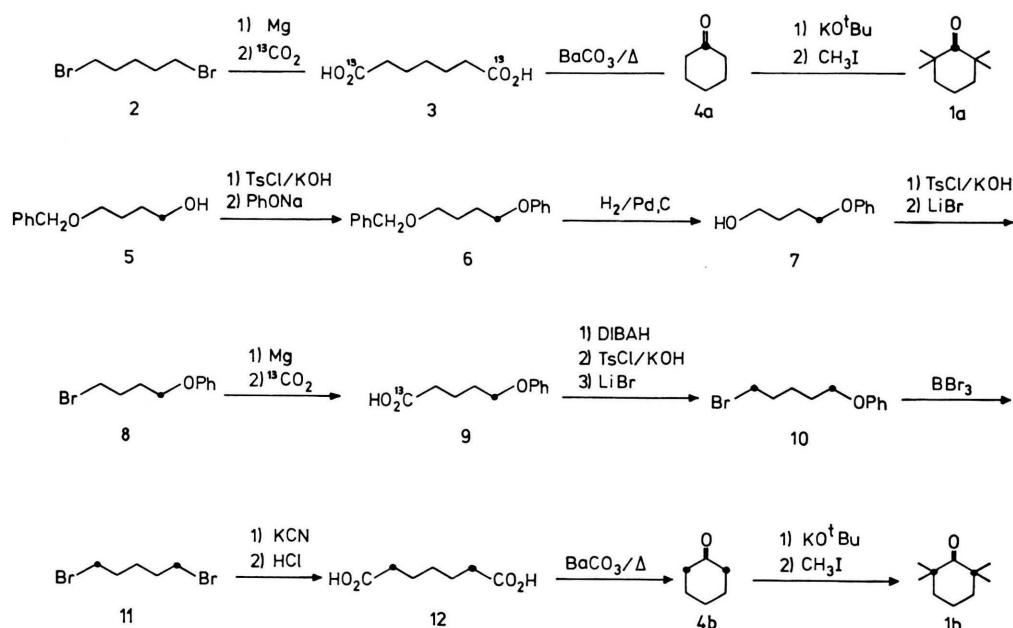
Proton überwiegend der Kohlenstoff von C(1) (74 bzw. 77%) und weniger ausgeprägt der von C(2) (22 bzw. 23%) beteiligt sind. Ein plausibler Reaktionsablauf ist in Schema 1 skizziert. Aufgrund der experimentellen Befunde darf geschlossen werden, daß beide Reaktionswege (A bzw. B) energetisch vergleichbar sein sollten und A etwas bevorzugt wird.

Wir haben dieses Modell durch MNDO-Rechnungen [3] zu erhärten versucht, indem wir die für die Konkurrenzsituation relevanten Teile der Reaktionswege A und B in Schema 1 ($\mathbf{1}\text{-H}^+$ → **a** → **b** → **c** bzw. $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{e} \rightarrow \mathbf{f} \rightarrow \mathbf{c}$) komplett berechnet haben. Die Reaktionsprofile sind in Schema 2 dargestellt (E_p in kcal/mol). Die Rechnung ergibt wohl, daß – qualitativ gesehen – die energetisch jeweils höchstliegenden Punkte der Reaktionswege A und B nicht zu unterschiedlich sind; sie stimmt jedoch insofern nicht, als A gegenüber B diskriminiert werden sollte; dies ist aber nach den Experimenten gerade nicht der Fall. Wie weit diese Diskrepanz auf Artefakten beruht, die der MNDO-Methode innenwohnend sind, kann zur Zeit nicht definitiv entschieden werden.

Gemeinsames Merkmal beider Reaktionswege A und B ist die Ringkontraktion Sechsring → Fünfring (A: **a** → **b**; B: $\mathbf{1}\text{-H}^+$ → **e**). Wenn diesem Prozeß tat-

sächlich eine zentrale Bedeutung zukommt, dann darf erwartet werden, daß beim Tetraalkylyclopentanon die oben erwähnten Abspaltungen erheb-





lich zurückgedrängt werden sollten, während die Situation bei Cycloheptanonderivaten mit **1** vergleichbar sein sollte. Dies wird experimentell vollkommen bestätigt. Der Anteil der Aceton-Abspaltung aus dem protonierten [2.2.5.5]-Tetramethylcycloheptanon beträgt weniger als 3%, während er beim homologen [2.2.7.7]-Tetramethylcycloheptanon 80% ausmacht.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian-Gerät EM 390 oder Bruker WH 270 bzw. WH 400, Tetramethylsilan (TMS) interner Standard (δ -Skala). – Präparative Gaschromatographie (GC): Gerät Hewlett Packard 5750; Säule 14 ft \times 1/4 Glas, 5% UCCW-982 auf Chrom G AW-DMCS L 00/12; Säulentemp. 120 °C. – Massenspektren: CI/GC/MS-System Varian MAT 44 S, Datensystem SS 200: Gaschromatograph Varian Modell 3700 mit „on column injection“, direkte Kopplung, kombinierte EI/CI-Ionenquelle, GC-Trägergas He, CI-Reaktargas CH₄, Säule: 25 m \times 0,3 mm Glaskapillarsäule (stationäre Phase SE 54), Säulentemp. 100 °C/15 °C/min, Temperatur des GC/MS-Kopplungssystems und der Ionenquelle 200 °C, Emissionsstrom 0,3 mA; Ionisierungsenergie 240 eV, Druck im Ionisierungsgehäuse ca. 550 μ bar.

Die Herstellung der ¹³C-markierten Ketone **1a** und **1b** erfolgte nach Schema 3.

[1.7-¹³C₂]-Heptandisäure (3)

Aus 0,4 g Mg und 1,73 g 1,5-Dibrompentan (**2**) in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurde bei 30–40 °C

eine Grignard-Lösung bereitet und diese zur vollständigen Umsetzung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit flüssigem Stickstoff abgekühlt und in einer geschlossenen Apparatur ¹³CO₂ (aus 3,0 g Ba¹³CO₃/30 ml konz. H₂SO₄; ¹³C-Einbauteile 90%) auf der Oberfläche der Reaktionslösung kondensiert. Carboxylierung trat beim Erwärmen auf ca. 0 °C ein. Nach zweifachem Abkühlen auf –196 °C und Erwärmen auf 0 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit 3 N Salzsäure angesäuert und die Säure mit Ether extrahiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde **3** bei 0,1 Torr über P₂O₅ getrocknet; Schmp. 101 °C, Ausb. 0,77 g (63,3%). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): m 1,42 (2H), m 1,68 (4H), q(br) 2,39 (4H) $J = 7$ Hz.

[1-¹³C]-Cyclohexanon (4a) [4]

0,75 g **3** wurden mit 25 mg BaCO₃ vermischt und innerhalb 1 h im Metallbad auf 320 °C erhitzt [5]. Nach weiteren 2 h wurde 10 min auf 340 °C erhitzt, das erhaltene Destillat mit Ether verdünnt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Kugelrohrdestillation wurden 0,33 g **4a** erhalten (72%). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): m 1,72 (2H), m 1,85 (4H), q(br) 2,32 (4H) $J = 7$ Hz.

[2.2.6.6]-Tetramethyl[1-¹³C]cyclohexanon (1a)

198 mg Keton **4a** in 2 ml absol. Tetrahydrofuran wurden unter N₂-Atmosphäre zu 0,9 g KO^tBu in 6 ml siedendem THF gegeben. Nach 1 min gab man 0,6 ml Methyl iodid in 2 ml THF hinzu, erhitzte

5 min unter Rückfluß und rührte weitere 10 min. Danach wurde die Reaktionslösung auf verdünnte Salzsäure gegossen und mit Pentan extrahiert. Die Extrakte wurden nacheinander mit ges. NaHCO_3 -, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - und NaCl -Lösungen gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch Kugelrohrdestillation ($100^\circ\text{C}/50$ Torr) wurden 220 mg eines Gemisches methylierter Cyclohexanone erhalten (Alkylierungsgrad n von 0 bis 4). **1a** wurde durch präparative GC isoliert. ${}^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): d $1,14$ (12 H) $J = 3$ Hz, m $1,66$ bis $1,82$ (6 H).

4-Benzoyloxy-1-phenoxy-[$1-^{13}\text{C}$]butan (6)

Einer Lösung aus $1,86$ g **5** [6] und $2,1$ g *p*-Toluolsulfonylchlorid (frisch umkristallisiert) in 20 ml Ether wurden bei 0°C $2,87$ g gepulvertes KOH (über P_2O_5 getrocknet) portionsweise zugesetzt und bei Eisbadtemperatur gerührt, bis durch DC kein **5** mehr nachweisbar war [7]. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben und ausgeetherht; die org. Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung zu einer Natriumphenolat-Lösung (hergestellt aus $0,31$ g Na und $5,8$ g Phenol in 40 ml absol. Ethanol) gegeben und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden mit 10-proz. Natronlauge phenolfrei gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Säulenchromatographie an Kieselgel (85% Petrolether, 15% Ether) lieferte **6** als farblose Flüssigkeit; Ausb. $1,8$ g (68%). ${}^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): m $1,85$ (4 H), t $3,48$ (2 H) $J = 6$ Hz, dt $3,92$ (2 H) $J = 143 + 6$ Hz, s $4,48$ (2 H), m $6,8$ (3 H), m $7,15$ (2 H), s $7,3$ (5 H).



Ber. C $79,72$ H $7,84$.
Gef. C $79,83$ H $7,95$.

4-Phenoxy[$4-^{13}\text{C}$]*I*-butanol (7)

200 mg Pd/C in 15 ml Ethanol wurden vorhydriert; danach wurden $1,78$ g **6** in 15 ml Ethanol zugegeben und mit H_2 bei Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator über ein feinporiges Filter abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. $110^\circ\text{C}/0,1$ Torr. Man erhielt $1,12$ g **7** (Ausb. 97%). ${}^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): s $1,43$ (1 H), m $1,87$ (4 H), t $3,65$ (2 H) $J = 6$ Hz, dt $3,93$ (2 H) $J = 140 + 6$ Hz, m $6,8$ (3 H), m $7,15$ (2 H).

4-Brom-1-phenoxy-[$1-^{13}\text{C}$]butan (8)

$1,1$ g **7** wurden analog zur Darstellung von **6** in das Tosylat überführt und dieses ohne weitere Reinigung zu einer Lösung aus $0,7$ g LiBr und 10 ml absol. Aceton gegeben und 2 h unter Rückfluß er-

hitzt [7]. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation (Sdp. $110^\circ\text{C}/0,1$ Torr) gereinigt; Ausb. $1,5$ g (99%). ${}^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): m $2,0$ (4 H), t $3,42$ (2 H) $J = 6$ Hz, dt $3,95$ (2 H) $J = 143 + 6$ Hz, m $6,8$ (3 H), m $7,2$ (2 H).

5-Phenoxy-[$1-5-^{13}\text{C}_2$]pentansäure (9)

Aus $1,47$ g **8** und $0,18$ g Mg in 15 ml Ether wurde unter N_2 -Atmosphäre eine Grignard-Lösung bereitet und danach, wie für die Herstellung von **3** beschrieben, mit ${}^{13}\text{CO}_2$ (aus $1,28$ g $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3/30$ ml konz. H_2CO_4) carboxyliert. Nach dem Ansäuern mit 3 N HCl wurde die Säure mit Ether extrahiert und die etherische Lösung mit 10-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern wurde erneut mit Ether extrahiert und nach Trocknen über MgSO_4 und Abziehen des Lösungsmittels $0,87$ g **9** (Schmp. $63-64^\circ\text{C}$) erhalten (Ausb. 69,4%). ${}^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): m $1,78$ (4 H), q(br) $2,33$ (2 H) $J = 6,5$ Hz, dt $3,88$ (2 H) $J = 143 + 6$ Hz, m $6,8$ (3 H), m $7,15$ (2 H).

1-Brom-5-phenoxy-[$1-5-^{13}\text{C}_2$]pentan (10)

$0,85$ g **9** wurden in 10 ml absol. Ether gelöst und bei -45°C unter N_2 -Atmosphäre mit 17 ml DIBAH-Lösung ($0,98$ M/n-Hexan) versetzt [8]. Nach Rühren bei Raumtemperatur (24 h) wurde unter Kühlung vorsichtig mit Wasser zersetzt und danach gerade soviel 10-proz. Schwefelsäure zugegeben, bis sich der Niederschlag auflöste. Die org. Phase wurde abgetrennt, die wäßrige ausgeetherht, die vereinigten org. Phasen getrocknet und einrotiert. Fraktionierte Destillation (Kugelrohr 120 bis $130^\circ\text{C}/0,1$ Torr) lieferte $0,77$ g 5-Phenoxy-[$1-5-^{13}\text{C}_2$]1-pentanol. Dieser wurde, wie für **8** beschrieben, in das Bromid **10** übergeführt; $1,02$ g (Ausb. 96,7% bezogen auf **9**). ${}^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): m $1,4-2,15$ (6 H), dt $3,38$ (2 H) $J = 150 + 6$ Hz, dt $3,93$ (2 H) $J = 6$ Hz, m $6,8$ (3 H), m $7,15$ (2 H).

1,5-Dibrom-[$1-5-^{13}\text{C}_2$]pentan (11)

$1,0$ g **10** wurde in 10 ml Petrolether gelöst und unter Eiskühlung und N_2 -Atmosphäre mit $0,3$ ml BBr_3 versetzt [9]. Nach 2 h Kochen unter Rückfluß wurde mit Pentan verdünnt und mit Eis/Wasser hydrolysiert, die org. Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde **11** durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhielt $0,89$ g **11** (Ausb. 94%) (Sdp. $120^\circ\text{C}/12$ Torr). ${}^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): m $1,59$ (2 H), (dp(br) $1,89$ (4 H) $J = 4,5 + 7$ Hz, dt $3,41$ (4 H) $J = 152 + 7$ Hz.

[$2-6-^{13}\text{C}_2$]Heptandisäure (12)

$0,88$ g **11** und $0,65$ g KCN in 5 ml 85-proz. Ethanol wurden 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand

in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Ether extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt durch Kugelrohrdestillation gereinigt; 0,45 g (Sdp. 15 °C/0,1 Torr). Das Dinitril wurde 3 h mit 5 ml konz. Salzsäure unter Rückfluß erhitzt; danach wurde mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert und einrotiert. Nach Trocknen über P_2O_5 bei 0,1 Torr wurden 0,58 g **12** erhalten (Ausb. 93,9% bezogen auf **11**). – 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): m 1,41 (2H), dp(br) 1,68 (4H) $J = 4,5 + 7$ Hz, dt 2,38 (4H) $J = 129 + 7$ Hz.

[2.6- $^{13}C_2$]-Cyclohexanon (**4b**) und [2.2.6.6-Tetra-methyl-2.6- $^{13}C_2$ -cyclohexanon (**1b**) wurden wie die

entsprechenden Isotopomere **4a** und **1a** hergestellt. – 1H -NMR **4b** (270 MHz, $CDCl_3$): m 1,74 (2H), m 1,87 (4H), dt(br) 2,34 (4H) $J = 129 + 7$ Hz. – **1b** (270 MHz, $CDCl_3$): m 1,13 (12H), m 1,65–1,8 (6H).

[2.2.6.6]-Tetra(D_3)-methylcyclohexanon (**1c**) wurde aus Cyclohexanon KO*i*Bu und CD_3I analog zur Herstellung von **1a**, **b** erhalten.

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekte Schw 221/5, 6-2) und der Schering AG.

- [1] W. J. Richter und H. Schwarz, Angew. Chem. **90**, 449 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **17**, 424 (1978).
- [2] a) R. Wolfschütz, H. Schwarz, W. Blum und W. J. Richter, Org. Mass Spectrom. **12**, 697 (1978).
b) G. L. Glish und R. G. Cooks, J. Am. Chem. Soc. **100**, 6720 (1978).
c) M. L. Sigsby, R. J. Day und R. G. Cooks, Org. Mass Spectrom. **14**, 273 (1979).
d) R. Wolfschütz, H. Schwarz, W. Blum und W. J. Richter, Org. Mass Spectrom. **14**, 462 (1979).
e) A. Maquestiau, R. Flamming, M. Flamming-Barlieux, H. Mispreuve, I. Howe und J. H. Beynon, Tetrahedron **36**, 1993 (1980).
f) A. Maquestiau, Y. Van Haverbeke, R. Flamming und P. Meyrant, Org. Mass Spectrom. **15**, 80 (1980).
g) C. Wesdemiotis, R. Wolfschütz und H. Schwarz, Tetrahedron **36**, 275 (1980).
h) R. Wolfschütz und H. Schwarz, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. **33**, 291 (1980).
i) K. G. Das, G. S. Reddy, R. Wolfschütz und H. Schwarz, Org. Mass Spectrom. **16**, 400 (1981).
j) N. Heinrich, R. Wolfschütz, G. Frenking und H. Schwarz, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys., im Druck.
- [3] a) M. J. S. Dewar und W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4899, 4907 (1977).
- b) Auf eine komplette Wiedergabe der Geometrie- und Ladungsdetails der in Schema 2 diskutierten Spezies wird aus Platzgründen verzichtet. Diese Daten sind von H. S. auf Anfrage erhältlich. Übergangszustände und Minima wurden geometrieeoptimiert und rigoros unter Anwendung der bekannten Kriterien (3c–3f) charakterisiert.
c) M. J. F. Powell, Comput. J. **7**, 303 (1965).
d) J. N. Murrell und K. J. Laidler, Trans. Faraday Soc. **64**, 371 (1978).
e) J. W. McIver, Acc. Chem. Res. **7**, 72 (1974).
f) D. Poppinger, Chem. Phys. Lett. **35**, 550 (1975).
- [4] Über die Herstellung von **4a** – allerdings nach einem wesentlich teureren Verfahren – berichten: U. Timm, K. P. Zeller und H. Meier, Tetrahedron **33**, 4536 (1977).
- [5] J. Brugidon, H. Christol und Y. Langourieux, Bull. Soc. Chim. Fr. **1970**, 4062.
- [6] H. Thies, R. Wolfschütz, G. Frenking, J. Schmidt und H. Schwarz, Tetrahedron **38**, 1647 (1982).
- [7] L. Brandsma: Preparative Acetylenic Chemistry, Elsevier, Amsterdam 1971.
- [8] a) E. J. Corey und R. A. Ruden, Tetrahedron Lett. **1973**, 1495.
b) E. Winterfeldt, Synthesis **1975**, 617.
- [9] F. L. Benton und T. E. Dalton, J. Am. Chem. Soc. **64**, 1128 (1942).