

Helmut Fritz<sup>1)</sup>, Herbert Budzikiewicz und Carl Djerassi

Massenspektroskopie und ihre Anwendung auf strukturelle und stereochemische Probleme, LXXVII<sup>2)</sup>

## Einfluß behinderter Rotation sowie anderer energetischer Faktoren auf die McLafferty-Umlagerung von Ketonen

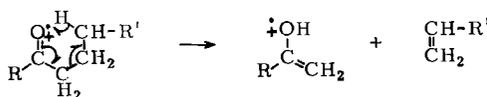
Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California

(Eingegangen am 25. Mai 1965)

Folgende Faktoren beeinflussen den Ablauf zweier konkurrierender McLafferty-Umlagerungen (Übertragung eines  $\gamma$ -ständigen Wasserstoffatoms bei der  $\beta$ -Spaltung von Carbonylverbindungen): 1. Natur des abgespaltenen Olefins, 2. Art des übertragenden Wasserstoffatoms (prim., sek., usw.), 3. behinderte Rotation.

Die stürmische Entwicklung der Massenspektrometrie organischer Verbindungen in den letzten Jahren<sup>3)</sup> hat ein besseres Verständnis für die Zerfallsmechanismen organischer Moleküle sowie der Umstände, die diese beeinflussen, gebracht. Unter anderem mehren sich Beispiele für eine alte Beobachtung von *Stevenson*<sup>4)</sup>, daß das Verhältnis zweier konkurrierender Zerfallsreaktionen selbst durch geringe Differenzen im Energiehaushalt stark nach einer Seite verschoben werden kann<sup>5)</sup>. In der vorliegenden Arbeit soll nun auf Grund neuer experimenteller Ergebnisse der Einfluß verschiedener Faktoren auf den Ablauf der McLafferty-Umlagerung diskutiert werden.

Die McLafferty-Umlagerung<sup>6)</sup> ist eine der bedeutendsten Zerfallsreaktionen bei Elektronenbeschuß und kann im engeren Sinn als  $\beta$ -Spaltung einer Carbonylverbindung und Umlagerung eines  $\gamma$ -Wasserstoffatoms in einem cyclischen sechsgliedrigen Übergangszustand unter Ausbildung eines Enol-Ions und eines Olefins definiert werden<sup>7)</sup>:



1) Ständige Anschrift: Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main. — Der Deutschen Forschungsgemeinschaft habe ich für eine Beihilfe, die mir den Aufenthalt an der Stanford University ermöglichte, sehr zu danken.

2) LXXVI. Mitteil.: A. H. Jackson, G. W. Kenner, K. M. Smith, R. T. Aplin, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *Tetrahedron* [London] **21**, 2913 (1965).

3) a) J. H. Beynon, *Mass Spectrometry and its Application to Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam 1960; b) K. Biemann, *Mass Spectrometry*, McGraw-Hill, New York 1962; c) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds*, Holden-Day, San Francisco 1964.

4) D. P. Stevenson, *Discuss. Faraday Soc.* **10**, 35 (1951).

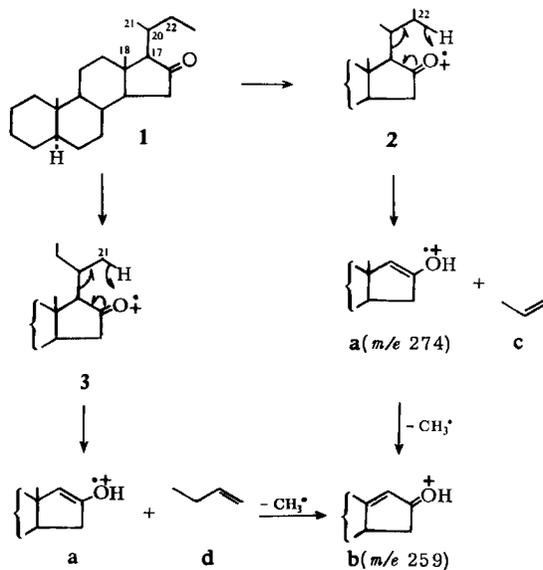
5) So wird z. B. nach R. H. Shapiro und C. Djerassi, *J. org. Chemistry* **30**, 955 (1965), ein *p*-chinoides Fragment bevorzugt gegenüber einem *o*-chinoiden gebildet.

6) F. W. McLafferty, *Analytic. Chem.* **31**, 82 (1959).

7) Zu der hier verwendeten Symbolik siehe H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Band 2, S. 1–3, Holden-Day, San Francisco 1964; siehe auch J. S. Shannon, *Proc. Roy. Austral. chem. Inst.* **1964**, 323.

Infolge ihrer Bedeutung in der Massenspektrometrie organischer Verbindungen ist diese Umlagerungsreaktion eingehend untersucht, und frühere Arbeiten, die sich besonders mit der Aufklärung des Mechanismus befassen, sind kürzlich zusammengefaßt worden<sup>8)</sup>. Wegen der genauen Kenntnis, die wir über die McLafferty-Umlagerung und ihre Voraussetzungen haben, eignet sie sich besonders zum Studium von verschiedenen Faktoren, die den Zerfall organischer Moleküle beeinflussen können. Wir haben bereits über den Isotopeneffekt von Deuterium<sup>9)</sup> sowie über die Bedeutung des Atomabstandes zwischen dem Sauerstoff- und dem zu übertragenden Wasserstoffatom<sup>10, 11)</sup> berichtet. Nachfolgend sollen energetische und strukturelle Einflüsse an einer einfacheren Modellreaktion untersucht werden, um eine bessere Grundlage zur Abschätzung der Bedeutung möglicher konkurrierender Zerfallsreaktionen zu erhalten.

Ausgangspunkt für diese Untersuchung war eine Beobachtung an 16-Oxo-20-äthyl-5 $\alpha$ -pregnan (**1**)<sup>12)</sup>; McLafferty-Umlagerung führt in der erwarteten Weise zum Verlust der Seitenkette, und das so gebildete Ion ( $m/e$  274, **a**) zerfällt weiter unter Abspaltung der C-18-Methylgruppe ( $m/e$  259, **b**). Die McLafferty-Umlagerung von **1** kann nun theoretisch in zweifacher Weise erfolgen, nämlich entweder durch Übertragung eines Wasserstoffatoms von C-21 (**3**) oder von C-22 (**2**):



Markierung sowohl von C-21<sup>12)</sup> als auch von C-22<sup>12)</sup> zeigte nun, daß Wasserstoffübertragung von der C-21-Methylgruppe (**3**) nur zu etwa 3%, von der C-22-Methylen-

<sup>8)</sup> S. Meyerson und J. D. McCollum, *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation* (C. N. Reilly), Bd. 2, S. 184 ff., Interscience Publishers, New York 1963.

<sup>9)</sup> D. H. Williams, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 284 (1964).

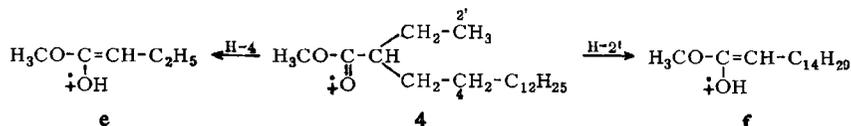
<sup>10)</sup> C. Djerassi, *Pure appl. Chem.* **9**, 159 (1964).

<sup>11)</sup> C. Djerassi, G. v. Mutzenbecher, J. Faikos, D. H. Williams und H. Budzikiewicz, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 817 (1965).

<sup>12)</sup> C. Beard, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz und C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 269 (1964).

gruppe (2) jedoch zu 97% erfolgte (die statistischen Werte wären 60 bzw. 40%). Die beobachtete starke Bevorzugung von Übergangszustand 2 kann nun folgende Ursachen haben:

1. Leichtere Abspaltung eines Wasserstoffatoms von einem sekundären als von einem primären Kohlenstoffatom. Hierfür spräche die Beobachtung, daß im Falle von 2-Äthyl-hexadecansäure-methylester (4) das Verlustverhältnis von Tetradecen (zu e) gegenüber Äthylen (zu f) etwa 100:1 ist<sup>13)</sup>, doch ist dieser Befund nicht voll beweiskräftig, da von den Spektren unsymmetrischer Dialkylketone bekannt ist, daß der größere Rest bevorzugt verloren wird<sup>14)</sup>.



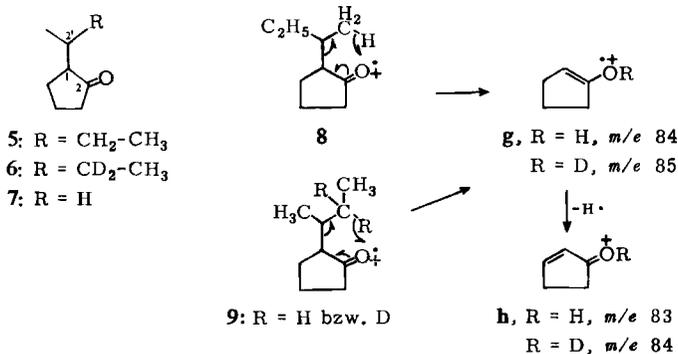
2. Größerer Energiegewinn bei der Bildung von Buten-(2) (c) (durch Hyperkonjugation der Methylgruppen) gegenüber Buten-(1) (d).

3. Behinderte Rotation der am C-17 befindlichen Seitenkette infolge Überschneidung der Wirkungsradien mit der C-18-Methylgruppe.

Zum Studium der Frage, ob behinderte Rotation unter den energetischen Bedingungen, die durch Elektronenstoßionisierung gegeben sind, tatsächlich eine Rolle spielt, haben wir nach einer weiter unten beschriebenen Methode eine Vergleichssubstanz für 1, nämlich 1-sek.-Butyl-cyclopentanon-(2) (5), synthetisiert und entsprechend mit Deuterium markiert (6).

McLafferty-Umlagerung im gewünschten Sinne war zu erwarten, da das niedrigere Homologe von 5, 1-Äthyl-cyclopentanon-(2) (7), diese Zerfallsreaktion zeigt (vgl. auch Abbild. 1), wie durch entsprechende Markierung demonstriert werden konnte<sup>15)</sup>.

Wie das 16-Ketosteroid 1 kann auch 5 (Abbild. 2) McLafferty-Umlagerung in zweifacher Weise erleiden, nämlich unter Übertragung eines  $\gamma$ -Wasserstoffatoms von der Methyl- (8) bzw. Methylengruppe (9) unter Ausbildung von g, das in Analogie zur Bildung von b aus a ein Wasserstoffatom verlieren kann (h); ein diesem Übergang

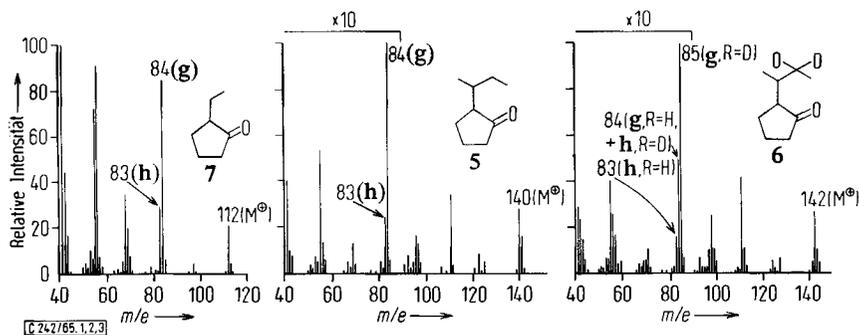


<sup>13)</sup> R. Ryhage und E. Stenhagen, Ark. Kem. 15, 333 (1959).

<sup>14)</sup> A. G. Sharkey, J. L. Shultz und R. A. Friedel, Analytic. Chem. 28, 934 (1956).

<sup>15)</sup> J. Seibl und T. Gäumann, Z. analyt. Chem. 197, 33 (1963).

entsprechendes metastabiles Ion konnte beobachtet werden. Im Falle der deuterierten Verbindung **6** (Abbild. 3) ist für den Übergangszustand **8** Ausbildung von **g** ( $R = H$ ,  $m/e$  84), für **9** jedoch **g** ( $R = D$ ,  $m/e$  85) zu erwarten.



Abbild. 1. Massenspektrum von 1-Äthyl-cyclopentanon-(2) (**7**),

Abbild. 2. von 1-sek.-Butyl-cyclopentanon-(2) (**5**) und

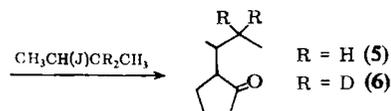
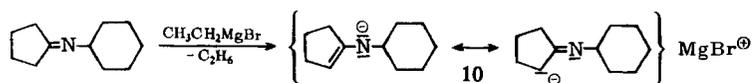
Abbild. 3. von 1-sek.-Butyl-cyclopentanon-(2)-3',3'-d<sub>2</sub> (**6**)

Aus den Spektren von **5** (Abbild. 2) und **6** (Abbild. 3) geht nun hervor, daß bei Markierung der 3'-Methylengruppe 76% von **g** nach  $m/e$  85 verschoben sind (Übertragung von Deuterium), während 24% bei  $m/e$  84 verbleiben (Übertragung von Wasserstoff). Der Vergleich mit den Ergebnissen bei **1** (97 und 3%) zeigt somit, daß behinderte Rotation im Falle des Steroids **1** eine bedeutende Rolle spielt. Es läßt sich aber auch eine wenigstens qualitative Aussage über die beiden weiteren Faktoren (unterschiedliche Leichtigkeit der Abspaltung von Wasserstoff von einem sekundären gegenüber einem primären Kohlenstoffatom und Ausbildung des energetisch günstigeren Olefins), die jedoch im Falle von **6** nicht zu trennen sind, machen. Nimmt man an, daß der Isotopeneffekt, der bei der McLafferty-Umlagerung im Falle von partiell  $\gamma$ -deuteriertem Buttersäure-methylester beobachtet wurde<sup>9)</sup> (0.88 D für 1.00 H), hier in gleicher Weise wirksam ist, dann muß das beobachtete Verhältnis von 76 zu 24% auf 78 zu 22% korrigiert werden, was nach zusätzlicher Korrektur für die statistischen Werte (drei H an C-1' gegenüber zwei H an C-3') 84% Wasserstoffübertragung von C-3' und 16% von C-1' entspricht. Diese von einem 1:1-Verhältnis stark abweichenden experimentell ermittelten Werte lassen sich somit nur dadurch erklären, daß in der Tat die Stabilität des gebildeten Olefins bzw. die bevorzugte Abspaltung eines sekundären Wasserstoffatoms gegenüber einem primären oder beide Effekte die Richtung der Spaltung stark beeinflussen.

Eine quantitative Auswertung der Daten ist nicht möglich, da eventuell noch zusätzlich wirksame konformative Effekte quantitativ nicht exakt erfassbar sind.

Die diskutierten Ergebnisse zeigen, wie stark das Verhältnis auf den ersten Blick gleichwertiger konkurrierender Reaktionen durch relativ geringe Differenzen im Energiehaushalt auf eine Seite verschoben werden kann, eine Tatsache, die bei der Interpretation und möglichen Voraussage von Massenspektren wohl zu berücksichtigen ist.

Die beiden für den Fragmentierungsvergleich mit **1** benötigten, bisher unbekanntenen Verbindungen, 1-sek.-Butyl-cyclopentanon-(2) (**5**) und das an der C-3'-Methylen-gruppe zweifach deuterierte Analoge (**6**) wurden wie folgt dargestellt:



Die Butylseitenketten ließen sich in das Cyclopentanon nach einer von *Stork und Dowd*<sup>16)</sup> allgemein gehaltenen Vorschrift durch Umsetzung des Mg-Salzes der Schiff-schen Base **10** mit den sek.-Butyl-jodiden einführen. Abweichend von der Original-vorschrift verwendeten wir an Stelle von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel Äther, arbeiteten bei tieferen Temperaturen in heterogener Reaktion und trieben die gebildeten Cyclopentanonderivate nach der Hydrolyse aus der sauren Lösung mit Wasserdampf aus. Anschließend wurden sie durch präparative Gaschromatographie gereinigt. Während durch Alkylierung von Enaminen des Cyclopentanons die beiden gewünschten sek.-Butyl-Derivate nicht dargestellt werden können (es findet praktisch ausschließlich *N*-Alkylierung statt) und sie nach dem unveränderten Verfahren von *Stork und Dowd*<sup>16)</sup> nur zu etwa 1% erhältlich sind, können sie bei unserer Arbeitsweise in Ausbeuten von etwa 10% isoliert werden.

Diese Arbeit wurde außer durch die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (H. F.) durch die *National Institutes of Health, U. S. Public Health Service*, Grant Nr. CA-07195 und AM-04257, finanziell unterstützt.

### Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit einem Consolidated Electrodynamics Corp. 21-103C-Instrument mit Ganzglaseinlaßsystem (200°), Ionenquellentemperatur 250°, Ionisierungsenergie 70 eV, gemessen. — Alle analytischen und präparativen Gaschromatogramme wurden mit dem Gerät Aerograph, Modell A-90-P, der Firma Wilkens Instrument and Research, Inc., ausgeführt. Trägergas Helium, Säulentemp. 165°, FFAP-Säule (10' × 3/8", Wilkens Katalog Nr. 82-1350). Zur Charakterisierung sind nachfolgend relative Retentionszeiten angegeben: *RT* (Äther) z. B. bedeutet daher Retentionszeit relativ zum Ätherpeak

$$RT(\text{Äther}) = \frac{Rt \text{ Substanz}}{Rt \text{ Äther}} ; \quad RT(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = \frac{Rt \text{ Substanz}}{Rt \text{ CH}_2\text{Cl}_2}$$

*2-Hydroxy-butan-3-d<sub>2</sub>*: 1.00 g Mg-Späne wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit mit 5 ccm absol. Äther versetzt. Dazu tropfte man unter Rühren und Einleiten von trockenem

<sup>16)</sup> G. Stork und S. R. Dowd, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2178 (1963).

Stickstoff im Laufe von 45 Min. eine Mischung aus 4.1 ccm *1-Brom-äthan-1-d<sub>2</sub>* (Merck, Sharpe und Dohme, Montreal) und 6 ccm Äther. Nachdem praktisch alles Mg gelöst war, kühlte man das Grignard-Reagens von außen mit Eis/Wasser und ließ eine Lösung von 4 ccm frisch dest. *Acetaldehyd* in 5 ccm Äther unter kräftigem Rühren langsam eintropfen. Nachdem etwa  $\frac{2}{3}$  der Äther/Aldehyd-Mischung zugefügt worden waren, begann sich ein farbloser Niederschlag zu bilden. Nach vollendeter Zugabe rührte man noch 1 Stde. bei Raumtemperatur. Unter Außenkühlung mit Eis/Wasser wurden zunächst 4 ccm Wasser, dann 6 ccm halbkonz. Salzsäure in die farblose Aufschlämmung getropft. Man ätherte wie üblich aus, trocknete die 50 ccm des Ätherextrakts mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, destillierte vorsichtig den Äther ab und erhielt anschließend 3.03 g eines Destillates, das nach dem Gaschromatogramm neben etwa 5% Äther und 5% Äthanol zu rund 90% aus *2-Hydroxy-butan-3-d<sub>2</sub>*, RT(Äther) 2.3, bestand.

*2-Jod-butan-3-d<sub>2</sub>*: Zu der Mischung aus 3.1 g trockenem rotem *Phosphor* und den oben erhaltenen 3.03 g *2-Hydroxy-butan-3-d<sub>2</sub>* fügte man unter Rühren und Kühlen mit Eis/Wasser im Laufe von etwa 10 Min. 22 g fein pulverisiertes *Jod* in kleinen Portionen zu, rührte anschließend unter Kühlung 20 Min. weiter und erhitzte danach innerhalb von 30 Min. auf 95°. Bei dieser Temperatur wurde 1 Stde. gerührt, dann das gebildete Alkyljodid abdestilliert und das Destillat so lange mit Wasser durchgeschüttelt, bis das Waschwasser nur noch schwach sauer reagierte (50 ccm Wasser). Zum abgetrennten Jodid fügte man Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 1 ccm absol. Äther (erst auf Ätherzugabe klärte sich die Lösung). Nachdem der Äther vorsichtig abdestilliert worden war, erhielt man 6.5 ccm eines Destillates, das nach dem Gaschromatogramm wie folgt zusammengesetzt war: 7.5% Äther, 15.5% Äthyljodid, RT(Äther) 1.9 und 77% *2-Jod-butan-3-d<sub>2</sub>*, RT(Äther) 2.8. Das erhaltene deuterierte sek.-Butyljodid wurde durch präparative Gaschromatographie aus der Mischung in reiner Form erhalten; es stimmte in seinem RT-Wert mit authent. *2-Jod-butan* überein. Sein Massenspektrum zeigte das korrekte Molekulargewicht von 186.

*1-sek.-Butyl-cyclopentanon-(2)-3'.3'-d<sub>2</sub>* (6): Zu 1.00 g *Mg-Spänen* unter 5 ccm absol. Äther ließ man unter Ausschluß von Feuchtigkeit, Rühren und langsamem Einleiten von trockenem Stickstoff innerhalb von etwa einer Stde. die Mischung aus 3.5 ccm *Äthylbromid* und 6 ccm Äther tropfen (diese sehr langsame Zugabe ist für die Beschaffenheit des Grignard-Reagens von entscheidender Bedeutung). Nachdem praktisch alles Mg in Lösung gegangen war, tropfte man innerhalb von 20 Min. die Mischung aus 7.0 ccm *N-Cyclopentyliden-cyclohexylamin*<sup>17)</sup> und 5 ccm Äther zu und erhitzte sofort anschließend auf 48°. Nach etwa einer Stde. hatte sich das *Mg-Salz der Schiffschens-Base* als hellolivgrüner, fein verteilter Niederschlag abgeschieden. Zuvor war eine deutliche Gasentwicklung (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>) wahrnehmbar. 3 Stdn. nach Beginn des Zutropfens der Schiffschens Base reinigte und trocknete man den Tropftrichter, gab die oben erhaltenen 6.5 g *2-Jod-butan-3-d<sub>2</sub>*, vermischt mit 4 ccm Äther, ebenfalls bei 48° tropfenweise zu (15 Min.) und rührte jetzt 18 Stdn. bei 48°. Danach war die Farbe des dünnflüssigen Ansatzes dunkelbraun.

Die Reaktionsmischung wurde nun langsam in eine mit Eis/Wasser von außen gekühlte Mischung aus 35 ccm *2n HCl* und 8 ccm halbkonz. Salzsäure eingerührt. Es schied sich ein hellbraunes Öl ab. Nachdem man etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. gerührt hatte, destillierte man mit Wasserdampf und fing 4 Fraktionen auf: 1. Frakt.: 25 ccm Destillat, 2. bis 4. Frakt.: jeweils 100 ccm.

*Aufarbeitung der Fraktionen*: Die oben befindliche Ätherschicht der 1. Frakt. enthielt gaschromatographisch neben viel Äther noch unverändertes *2-Jod-butan-3-d<sub>2</sub>*. Man destillierte deshalb den Äther vorsichtig ab und gewann 1.6 g, bestehend aus dem eingesetzten *2-Jod-*

17) K. Jewers und J. McKenna, J. chem. Soc. [London] 1958, 2209.

butan-3-d<sub>2</sub> (neben wenig Äther, Äthyljodid und einer Spur Cyclopentanon). Massenspektrometrisch bestimmtes Mol.-Gew. des gaschromatographisch gereinigten wiedergewonnenen sek.-Butyljodids 186. Sein Deuteriumgehalt war danach unverändert geblieben.

Die Fraktionen 2—4 wurden mit jeweils 30 ccm Methylenchlorid extrahiert und das Methylenchlorid i. Vak. bei Raumtemp. im Rotationsverdampfer abgedampft.

Der nicht mit Wasserdampf übertriebene ölige Rückstand wurde ebenfalls mit Methylenchlorid extrahiert. Dieser Extrakt wurde erst mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abdampfen des Methylenchlorids wurde das zurückbleibende Öl bei 1 Torr ohne weitere Fraktionierung in eine auf -60° gekühlte Vorlage destilliert. Dieses Destillat (Frakt. 5) sowie die aus Frakt. 2—4 erhaltenen Extrakte wurden gaschromatographisch analysiert. *1-sec.-Butyl-cyclopentanon-(2)-3'-d<sub>2</sub>*, RT(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 8.75, wurde aus den Fraktionen 2, 4 und 5 durch präparative Gaschromatographie in reiner Form isoliert und durch gaschromatographischen Vergleich mit dem nicht deuterierten Analogon und durch sein Massenspektrum (Mol.-Gew. 142) identifiziert. Gesamtausb., bez. auf alle Fraktionen, etwa 10%. — Die nicht deuterierte Verbindung (5) wurde analog dargestellt; Sdp.<sub>14</sub> 91—93°.

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O (140.2) Ber. C 77.09 H 11.50 Gef. C 77.2 H 11.4

[242/65]