

Konformative Kontrolle in den Massenspektren isomerer Methyl-1,3-cyclohexandiol-alkyläther

Fritz Johann Winkler^{1)*} und Alexander V. Robertson

Department of Organic Chemistry, University of Sydney,
Sydney, N. S. W. 2006, Australia

Eingegangen am 25. Juni 1975

In den Massenspektren stereoisomerer 2- und 5-Methyl-1,3-cyclohexandiol-alkyläther führt die Konfiguration der C-Methylgruppe zu stereochemischen Sekundäreffekten bei den für die Diolkonfiguration spezifischen Eliminierungen: 1. Die 1,3-ROH-Eliminierung aus den *trans*-1,3-Diolderivaten 4 (R = H, Me, Ät, Si(CH₃)₃) bevorzugt die axiale Gruppe R^o des stabileren Konformeren im Vergleich zur äquatorialen Gruppe R^o und verläuft schneller als die Ringinversion. In den Spektren der 2-Me-Derivate 5 sind diese selektiven 1,3-ROH-Eliminierungen wegen begünstigter Ringspaltungen weniger intensiv. – 2. Die stereoselektive Aldehydeliminierung der *cis*-1,3-Diol-dialkyläther 6 zeigt keine konformative Kontrolle; hier bestimmt die C-Me-Konfiguration die Produkte nach dem *Curtin-Hammett*-Prinzip. Bei β -7 beschleunigt die Konformationsenergie der axialen 2-Me-Gruppe die Ringspaltungen auf Kosten der Aldehydeliminierungen.

Conformational Control in the Mass Spectra of Isomeric Methyl-1,3-cyclohexanediol Alkyl Ethers

In the mass spectra of stereoisomeric 2- and 5-methyl-1,3-cyclohexanediol alkyl ethers, the configuration of the C-methyl group leads to secondary stereochemical effects in the eliminations specific of the diol configuration: 1. The 1,3-ROH elimination of the *trans*-1,3-diol derivatives 4 (R = H, Me, Et, Si(CH₃)₃) prefers the axial group R^o of the more stable conformer compared to the equatorial group R^o, and occurs more rapidly than ring inversion. In the spectra of the 2-Me derivatives 5 these selective 1,3-eliminations of ROH are less intense because of favored ring cleavages. – 2. The stereoselective aldehyde eliminations of the *cis*-1,3-diol dialkyl ethers 6 do not show conformational control; here the C-methyl configuration determines the products according to the *Curtin-Hammett* principle. In β -7 the conformational energy of the axial 2-Me group accelerates the ring cleavages at the expense of the aldehyde eliminations.

Die Massenspektren bestimmter konfigurationsisomerer Cyclohexandiole und ihrer Derivate enthalten intensive Peaks für gut definierte stereospezifische Eliminierungen^{2–4}). So beobachtet man bei den *trans*-Isomeren von 1,3-Cyclohexandiolssystemen eine stereoselektive 1,3-Eliminierung von ROH in einer Sesselkonformation 1 bzw. 1A, in der das abzuspaltende H und RO in 1,3-diaxialer Wechselwirkung stehen. Bei *cis*-1,3-Dimethoxycyclohexan tritt eine stereoselektive

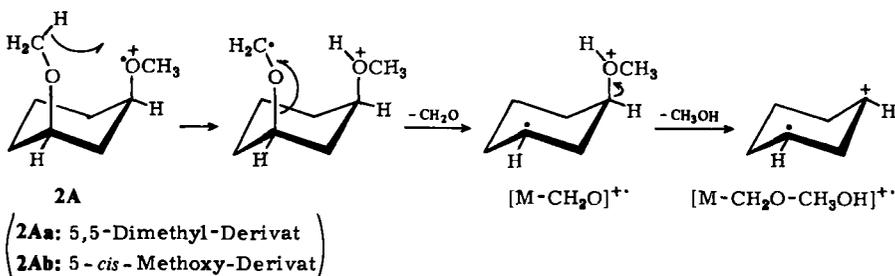
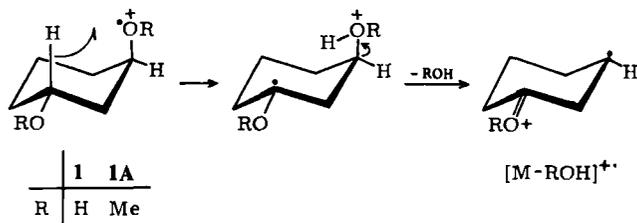
¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Institut für Chemie Weihenstephan, Technische Universität München, D-8050 Freising-Weihenstephan.

²⁾ C. G. Macdonald, J. S. Shannon und G. Sugowdz, *Tetrahedron Lett.* 1963, 807.

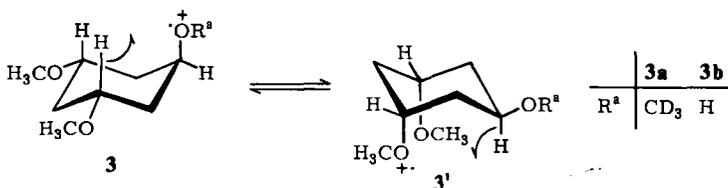
³⁾ F. J. Winkler und H. F. Grützmacher, *Org. Mass Spectrom.* 3, 1139 (1970).

⁴⁾ H. F. Grützmacher, *Suom. Kemistil. A* 46, 50 (1973), Übersichtsartikel.

Formaldehyd-Eliminierung auf, die durch eine transannuläre H-Übertragung in der Sesselkonformation mit 1,3-diaxialen Methoxygruppen eingeleitet wird (2A).



In den Massenspektren von selektiv methylierten 1*r*,3-*cis*,5-*trans*-Cyclohexantriolen³⁾, die sich ähnlich wie die entsprechenden *trans*-1,3-Cyclohexandiol-derivate verhalten, wird bevorzugt die *axiale* R^aO-Gruppe der stabileren Konformation 3 als H₂O bzw. CD₃OH eliminiert. Man beobachtet also nicht ein Durchschnittsspektrum von 3 und des invertierten Sessels 3'. Neben der Konstitution und Konfiguration der Verbindung kann somit als drittes Kriterium die *Konformation des Molekülgrundzustands* die stereospezifischen Fragmentierungen der Cyclohexan-derivate beeinflussen.



In der vorliegenden Arbeit werden die in den Massenspektren der Cyclohexantriol-derivate 3 aufgefundenen Konformationseffekte an den in Tab. 1 aufgeführten 5- und 2-Methyl-1,3-cyclohexandiol-systemen überprüft⁵⁾. Hierbei wird zunächst die 1,3-diaxiale ROH-Eliminierung der *trans*-1,3-Diolkonfigurationsreihe behandelt und dann die Aldehydeliminierung der *cis*-1,3-Diolkonfiguration. Die Massenspektren sind in Abb. 1–3 und Tab. 2 aufgeführt.

⁵⁾ Die C-Methylderivate sind Modelle mit ungestörter konformativer Flexibilität. Vor kurzem wurde über massenspektrometrische Untersuchungen der nahezu anancomeren (konformativ einseitigen) 5-*tert*-Butyl-1,3-cyclohexandiole und ihre Methylläther berichtet; H. F. Grütz-macher und R. Asche, Chem. Ber. 108, 2080 (1975).

Tab. 1. Alkyläther der 5- und 2-Methyl-1,3-cyclohexandiole

Nr. ^{a)}	Verbindung	RI ^{b)}
4B	1 <i>r</i> ,3- <i>trans</i> -Diäthoxy-5-methylcyclohexan	1261
α-4a	3- <i>trans</i> -Methoxy-5- <i>trans</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1398
β-4a	3- <i>trans</i> -Methoxy-5- <i>cis</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1362
α-4b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>trans</i> -methoxy-5- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1222
β-4b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>trans</i> -methoxy-5- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1234
5A	1 <i>r</i> ,3- <i>trans</i> -Dimethoxy-2-methylcyclohexan	1185
5B	1 <i>r</i> ,3- <i>trans</i> -Diäthoxy-2-methylcyclohexan	1248
α-5a	3- <i>trans</i> -Methoxy-2- <i>trans</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1347
β-5a	3- <i>trans</i> -Methoxy-2- <i>cis</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1360
α-5b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>trans</i> -methoxy-2- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1220
β-5b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>trans</i> -methoxy-2- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1214
α-6B	1 <i>r</i> ,3- <i>cis</i> -Diäthoxy-5- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1300
β-6B	1 <i>r</i> ,3- <i>cis</i> -Diäthoxy-5- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1332
α-6a	3- <i>cis</i> -Methoxy-5- <i>trans</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1284
β-6a	3- <i>cis</i> -Methoxy-5- <i>cis</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1412
α-6b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>cis</i> -methoxy-5- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1270
β-6b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>cis</i> -methoxy-5- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1291
α-7A	1 <i>r</i> ,3- <i>cis</i> -Dimethoxy-2- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1217
β-7A	1 <i>r</i> ,3- <i>cis</i> -Dimethoxy-2- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1258
α-7B	1 <i>r</i> ,3- <i>cis</i> -Diäthoxy-2- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1302
β-7B	1 <i>r</i> ,3- <i>cis</i> -Diäthoxy-2- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1319
α-7a	3- <i>cis</i> -Methoxy-2- <i>trans</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1356
β-7a	3- <i>cis</i> -Methoxy-2- <i>cis</i> -methyl-1 <i>r</i> -cyclohexanol	1309
α-7b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>cis</i> -methoxy-2- <i>trans</i> -methylcyclohexan	1259
β-7b	1 <i>r</i> -Äthoxy-3- <i>cis</i> -methoxy-2- <i>cis</i> -methylcyclohexan	1288

^{a)} α,β-Präfix für C-Methyl-Epimere, α = *trans*-C-Methyl.

^{b)} Kovats-Retentionsindex auf Polypropylyenglycol UCON LB-550-X bei 150°C.

1. Konformationsselektive 1,3-ROH-Eliminierung der *trans*-1,3-Dioläther

5-Methyl-1*r*,3-*trans*-cyclohexandiol-alkyläther (**4**): Diese Verbindungen können als 5-Desmethoxy-5-methylanaloga des Triols **3** aufgefaßt werden und sollten daher sehr ähnliche Effekte bei der Wasser- bzw. Alkoholeliminierung aufweisen. Die Massenspektren der epimeren Monomethyläther **α-4a** und **β-4a** (Abb. 1) und ihrer O-Äthylsterivate **α-4b** und **β-4b** (Abb. 2) zeigen, daß der Basispeak jeweils von den Ionen $[M - R^*OH]^+$ gebildet wird, während nur ein kleinerer Peak $[M - R^*OH]^+$ auftritt (a = axial, e = äquatorial). Die bevorzugte Abspaltung der axialen RO-Gruppe der stabileren Konformation tritt also noch deutlicher hervor als bei den Triolderivaten **3**, bei denen die primären Fragment-Ionen $[M - ROH]^+$ überwiegend weiterzerfallen zu $[M - 2ROH]^+$ -Ionen³⁾. Die Spektren der epimeren Trimethylsilyläther **α-4c** und **β-4c**⁶⁾ geben die gleichen konformativen Effekte wie die Äthyläther **4b**⁷⁾.

⁶⁾ F. J. Winkler und A. V. Robertson, Org. Mass Spectrom. **10** (1975).

⁷⁾ Bei den symmetrischen Dimethyl- und Diäthyläthern **4A**³⁾ und **4B** ist die bevorzugte Eliminierung der axialen Gruppe wegen des gleichen *m/e*-Werts der Produkte nicht erkennbar (hidden stereochemistry; M. M. Green und R. B. Roy, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 6368 (1970)).

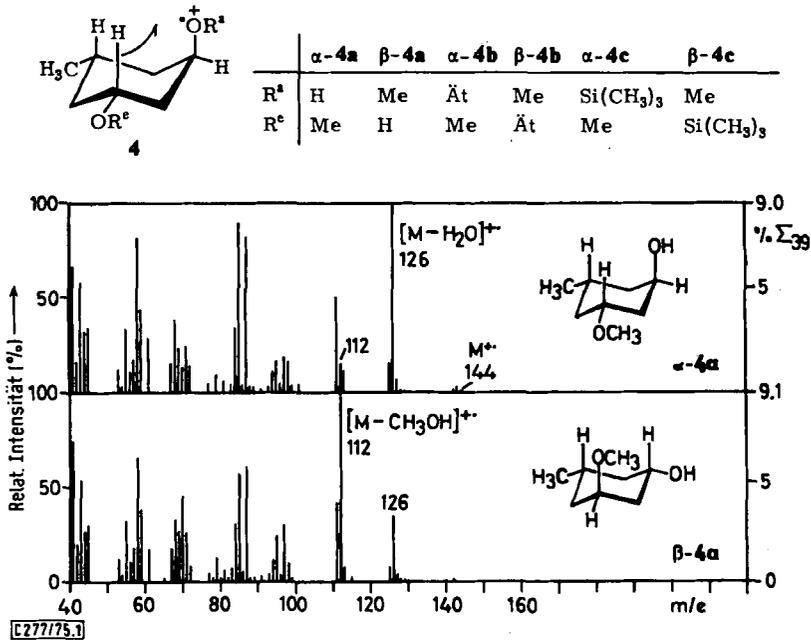


Abb. 1. 70-eV-Massenspektren der epimeren *trans*-3-Methoxy-5-methyl-1-cyclohexanole α -4a und β -4a

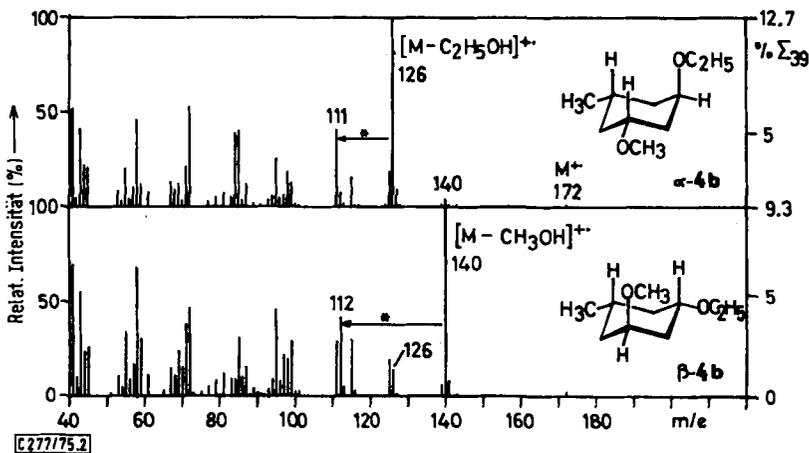


Abb. 2. 70-eV-Massenspektren der epimeren 1-Äthoxy-3-*trans*-methoxy-5-methylcyclohexane α -4b und β -4b

Der 1,3-Mechanismus der ROH-Eliminierung, der für *trans*-1,3-Dimethoxycyclohexan (1A) durch spezifische Deuteriummarkierung bewiesen worden ist³⁾, wurde an den 1,3-D₂-Derivaten der Äther 4a und 4b überprüft. In den Spektren dieser Deuteriumverbindungen wird $[M - R^cOD]^+$ und $[M - R^aOD]^+$ beobachtet mit einer Spezifität von 90–100% (Tab. 3). Das sterisch ebenfalls günstige axiale H-Atom am C-5 der stabilen

Konformation von **4** beteiligt sich also nicht merklich an der ROH-Eliminierung, obwohl dieses H etwas leichter abspaltbar ist als das entsprechende 5-H bei **1A**.

Tab. 2. Partielle Massenspektren von Methyl-1,3-cyclohexandiol-alkyläthern^{a)}

Ion ^{b)}	5-Methyl-1,3-cyclohexandiol-alkyläther							
	<i>m/e</i>	4B	<i>m/e</i>	α-6a	β-6a	<i>m/e</i>	α-6b	β-6b
C ₅ H ₈ [‡]	68	1.0	68	<u>8.1</u>	4.0	68	1.6	1.6
C ₂ H ₃ OR [‡]	72	7.2	58	5.7	7.0	58	8.2	<u>8.4</u>
						72	7.2	8.0
C ₄ H ₆ OR ⁺	99	3.3	85	5.3	6.0	99	3.1	3.6
C ₄ H ₆ O ₂ R ⁺	129	1.7	87	7.9	<u>9.2</u>	115	4.6	4.6
[M - 2 ROH] [‡]	94	1.2	94	2.3	2.4	94	1.7	1.8
[M - R'CHO - ROH] [‡]	96	0.8	96	4.4	0.8	96	<u>10.6</u>	5.9
[M - ROH] [‡]	140	<u>10.8</u>	112	2.3	1.7	126	1.0	1.6
			126	2.1	2.7	140	1.3	3.6
[M - R'CHO] [‡]	142	0.06	114	0.23	0.05	128	0.41	0.24
						142	0.33	0.29
M [‡]	186	0.05	144	0.06	0.4	172	0.03	0.02

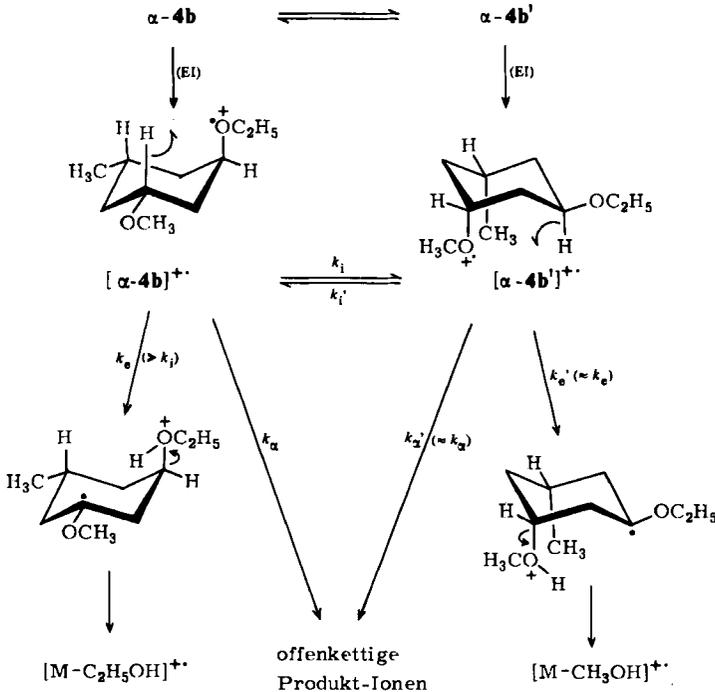
Ion ^{b)}	1,3-Dimethoxy-2-methyl-cyclohexane				1,3-Diäthoxy-2-methyl-cyclohexane			
	<i>m/e</i>	5A	α-7A	β-7A	<i>m/e</i>	5B	α-7B	β-7B
C ₅ H ₈ [‡]	68	<u>10.8</u>	<u>9.8</u>	10.4	68	6.3	6.7	5.5
C ₂ H ₃ OR [‡]	58	8.0	9.1	<u>10.7</u>	72	7.8	<u>10.0</u>	<u>11.7</u>
C ₃ H ₄ OR ⁺	71	7.6	8.7	8.9	85	6.5	8.0	8.9
C ₃ H ₈ O ₂ R ⁺	115	1.3	1.1	1.0	143	0.8	0.7	0.8
[M - 2 ROH] [‡]	94	5.8	8.6	8.2	94	4.9	5.5	5.7
[M - R'CHO - ROH] [‡]	96	0.22	1.1	0.54	96	0.9	2.6	2.1
[M - ROH] [‡]	126	10.2	6.3	5.1	140	<u>8.2</u>	3.3	3.9
[M - R'CHO] [‡]	128	0.08	0.7	0.41	142	0.1	0.4	0.6
M [‡]	158	0.3	0.4	0.4	186	0.1	0.03	0.4

Ion ^{b)}	3-Methoxy-2-methyl-cyclohexanole					1-Äthoxy-3-methoxy-2-methyl-cyclohexane				
	<i>m/e</i>	α-5a	β-5a	α-7a	β-7a	<i>m/e</i>	α-5b	β-5b	α-7b	β-7b
C ₅ H ₈ [‡]	68	<u>12.9</u>	<u>17.0</u>	<u>17.7</u>	<u>20.3</u>	68	<u>8.3</u>	<u>8.3</u>	<u>8.7</u>	<u>8.2</u>
C ₂ H ₃ OR [‡]	58	3.3	3.6	3.5	4.1	58	6.8	5.3	8.6	8.0
						72	4.2	5.4	5.0	5.5
C ₃ H ₄ OR ⁺	71	4.8	5.6	5.4	4.1	85	3.6	2.7	4.4	5.9
C ₅ H ₈ O ₂ R ⁺	101	1.9	2.5	2.2	2.0	129	0.9	0.7	0.9	1.0
[M - 2 ROH] [‡]	94	2.9	6.4	7.9	8.7	94	5.5	4.8	7.0	7.1
[M - R'CHO - ROH] [‡]	96	0.1	0.1	0.2	0.2	96	0.6	0.6	2.1	1.1
[M - ROH] [‡]	112	10.2	4.6	4.1	5.4	126	4.2	7.2	1.7	1.8
	126	0.8	2.8	0.8	0.4	140	3.0	2.1	2.4	2.5
[M - R'CHO] [‡]	114	0.1	0.1	0.1	0.1	128	0.07	0.09	0.09	0.11
						142	0.04	0.03	0.12	0.07
M [‡]	144	0.1	0.5	0.3	0.3	172	0.2	0.1	0.2	0.1

^{a)} Intensitäten in % Σ₃₉ (unkorrigiert); 70eV Elektronenenergie, Ionenquelle 120°C.

^{b)} R = H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇ und R' = H, CH₃ entsprechend dem *m/e*-Wert des Ions.

Bei der massenspektrometrischen Fragmentierung von **4** wird die Produktverteilung im wesentlichen bestimmt durch drei konkurrierende Prozesse in den Molekül-Ionen: Ringinversion (k_i), konformationsselektive 1,3-ROH-Eliminierung (k_e) und unspezifische Ringöffnung durch α -Spaltungen (summarisch formuliert als k_α). Schema 1 gibt hierzu eine Übersicht am Beispiel des unsymmetrischen Dialkoxyderivats α -**4b**.



Schema 1. Konformationsselektive 1,3-ROH-Eliminierungen im Massenspektrum des 1*r*-Äthoxy-3-*trans*-methoxy-5-*trans*-methylcyclohexans (α -**4b**)

Die vorliegende Konformerenverteilung der Verbindung $\alpha\text{-4b} \rightleftharpoons \alpha\text{-4b'}$ erfährt durch die Ionisierung (EI), die nach dem Franck-Condon-Prinzip abläuft, keine Veränderung. Nach erfolgter Ionisation können aber die Molekül-Ionen Ringinversionen ausführen: $[\alpha\text{-4b}]^{\cdot+} \rightleftharpoons [\alpha\text{-4b'}]^{\cdot+}$. Die beim Ionisationsprozeß zusätzlich übertragene Anregungsenergie sollte jetzt eine Populationszunahme der energiereicheren Konformation $[\alpha\text{-4b'}]^{\cdot+}$ bewirken.

Die zwei Zerfallsreaktionen verlaufen jeweils für beide Konformeren der Molekül-Ionen nahezu gleich schnell ($k_e \approx k_e'$; $k_\alpha \approx k_\alpha'$), da die Aktivierungsenergie dieser Reaktionen praktisch unabhängig von der betreffenden Konformation ist. Es können daher sehr übersichtliche konformative Effekte bei der 1,3-ROH-Eliminierung auftreten.

Für eine solche rein konformative Kontrolle sind zwei Grenzfälle möglich. Falls die Ringumklappung der Konformationsisomeren von $M^{\cdot+}$ schnell abläuft im Vergleich zur ROH-Abspaltung ($k_i \gg k_e$), dann hängt die Produktverteilung ab von den sich neu ausbildenden Konformerenpopulationen von $M^{\cdot+}$. Im zweiten Fall ist die Ringinversion der langsamere Prozeß ($k_i \ll k_e$), und die Konformerenverteilung der Ausgangsmoleküle bestimmt das Produktverhältnis.

Tab. 3. Konformationselektive 1,3-ROH-Eliminierung der 2- und 5-substituierten *trans*-1,3-Cyclohexandioläther

Nr.	stabile Konformation ^{a)}		ROH-Eliminierungen ^{b)}		Konformationselektivität (Abspaltung der axialen RO-Gruppe) % Mittelwert [M - R [•] OH] [†] für Epimere
	axial R [•] O	äquat. R [•] O	[M - R [•] OH] [†] % $\Sigma_{3,9}$ 1,3-El. s)	[M - R [•] OH] [†] % $\Sigma_{3,9}$ 1,3-El. s)	
3a ^{d)}	CD ₃ O	2 MeO	2,3 (14,8)	0,3 (2,5)	89 (86)
3b ^{d)}	HO	2 MeO	0,7 (9,7)	1,3 (2,2)	36 (82)
α -4a	HO	MeO	9,4	95%	94
β -4a	MeO	HO	9,1	91%	74
α -4b	ÄtO	MeO	12,7	>99%	96
β -4b	MeO	ÄtO	9,3	>99%	90
α -4c ^{e)}	TMSO	MeO	55	1,4	98
β -4c ^{e)}	MeO	TMSO	36	5,0	88
α -5a	MeO	HO	10,2	0,8	93
β -5a	HO	MeO	2,8	4,6	38
α -5b	MeO	ÄtO	2,9	4,1	41
β -5b	ÄtO	MeO	7,1	2,1	77

^{a)} Berechnet⁸⁾ für 120°C, Genauigkeit ca. $\pm 5\%$.

^{b)} 70eV, 120°C; Korrekturen für C-13 und ggf. für D-Defizit.

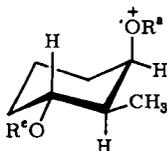
^{c)} [M - ROD][†]-Anteil bei 1,3-D₂-Derivaten, berücksichtigt bei % [M - R[•]OH][†].

^{d)} 5-Methoxyderivate³⁾ () = Werte für zweifache ROH-Abspaltung.

^{e)} Trimethylsilyläther⁶⁾, Intensitäten in % von *m/e* = 73, 89, 95, 125, 126 und 184.

Zur Überprüfung dieser Alternativen sind in Tab. 3 für eine Reihe untersuchter Derivate die berechneten Konformerenverteilungen⁸⁾ und die gemessenen Selektivitäten der $[M - R^eOH]^+$ -Ionen gegenübergestellt⁹⁾. Die experimentellen Daten bei dem Derivat α -4b und seinem Epimeren β -4b sprechen eindeutig gegen das Bild einer erhöhten „Ionen temperatur“ beim ROH-Eliminierungsprozeß¹⁰⁾. Die bevorzugte Abspaltung der axialen RO-Gruppe bei den Derivaten 4a, 4c und 3 liegt ebenfalls in dem für den Molekülgrundzustand bei 120°C berechneten Prozentbereich der stabilen Konformation von 80 bis 90%. Für die Molekül-Ionen der Cyclohexanderivate 4 und 3 ist deshalb anzunehmen: die 1,3-diaxiale ROH-Eliminierung verläuft schneller als die Ringinversion. Dieser massenspektrometrische Befund ist eine Parallele zur konformativen Kontrolle photochemischer Reaktionen bei Cyclohexylphenylketonen^{11a)} und Cyclohexylphenylacetaten^{11b)}.

2-Methyl-1r,3-trans-cyclohexandiol-alkyläther (5): Wie Tab. 3 zeigt, sind die Intensitäten der stereochemisch kontrollierten Fragment-Ionen bei diesen Stellungsisomeren weniger übersichtlich als bei den 5-Me-Derivaten 4. Die Ursache dafür ist das Auftreten von energetisch günstigen Ringspaltungen infolge der vicinalen Me-Substitution³⁾ bei 5, d. h. $k_\alpha(5) > k_\alpha(4)$. Die Intensität der cyclischen $[M - ROH]^+$ -Ionen wird dadurch vermindert, und der Beitrag der unspezifischen $[M - ROH]^+$ -Ionen, die aus offenkettigen Isomeren von $[5]^+$ entstehen, wird erhöht. Dies führt zu den niedrigeren experimentellen Werten der Konformationsselektivität (60–65% als Mittelwert der Epimeren)⁹⁾, als die berechneten Anteile der stabilen Konformation mit 87–92% betragen.



5

	α -5a	β -5a	α -5b	β -5b
R ^a	Me	H	Me	Ät
R ^e	H	Me	Ät	Me

Einfacher zu erkennen ist die konformative Kontrolle bei 5 bei direktem Epimerenvergleich für die beiden $[M - ROH]^+$ -Produkte. Z. B. ist die $[M - CH_3OH]^+$ -Intensität (% Σ_{39}) bei α -5a mit axialer MeO-Gruppe um einen Faktor 2.2 größer als bei β -5a; zugleich ist $[M - H_2O]^+$ bei β -5a mit axialer HO-Gruppe 3.5mal intensiver als bei α -5a. Ähnliche konformations- und konfigurationspezifische Werte zeigen die 5b-Epimeren.

Die konformative Kontrolle, wie sie bei der 1,3-ROH-Eliminierung in den Massenspektren der trans-1,3-Diolderivate 3–5 beobachtet wird, bietet die Möglichkeit einer massenspektro-

⁸⁾ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Conformational Analysis, Kap. 2, Interscience Division, J. Wiley & Sons, New York 1965.

⁹⁾ Der Einfluß der unterschiedlichen RO-Größe kann durch Mittelung für Epimerenpaare annähernd eliminiert werden. Ein gewisser Anteil von 1,3-ROH-Verlust aus offenkettigen Isomeren von M^+ ist anzunehmen (bei 1A wurden ca. 22% acyclische $[M - CH_3OH]^+$ -Ionen indirekt angezeigt³⁾); eine solche Nebenreaktion nivelliert die Selektivitäten.

¹⁰⁾ Bei ca. 1 eV zusätzlicher Anregungsenergie in M^+ ist die Ionenquellentemperatur formal von 120 auf 250°C erhöht. Der Anteil der stabilen Konformation $[\alpha$ -4b]⁺ geht dabei etwa von 86 auf 80% zurück (75% für 2 eV oder 380°C).

¹¹⁾ ^{11a)} F. D. Lewis, R. W. Johnson und D. E. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 96, 6090 (1974). –

^{11b)} M. L. Yarchak, J. C. Dalton und W. H. Saunders jr., ebenda 95, 5224 (1973).

metrischen Methode zur Konformationsanalyse in der Gasphase für geeignete Cyclohexanderivate. Derartige Messungen könnten sich auch auf Temperaturabhängigkeiten von Konformergleichgewichten und damit auf Konformationsenergien erstrecken.

2. Stereochemische Effekte bei der Aldehydeliminierung der *cis*-1,3-Diäthyläther

5-Methyl-1,3-*cis*-cyclohexandiol-diäthyläther (6): Die Massenspektren der epimeren 1,3-*cis*-Diäthoxy-5-methylcyclohexane α -6B und β -6B (Abb. 3) zeigen, daß die Intensität der stereospezifischen Aldehydeliminierungssequenz $[M - \text{CH}_3\text{CHO}]^+$, $[M - \text{CH}_3\text{CHO} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]^+$, $[M - \text{CH}_3\text{CHO} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{CH}_3]^+$ deutlich abhängig ist von der Konfiguration der 5-Methylgruppe. Die gleichen Effekte zeigen die homologen Dimethoxy- und Äthoxymethoxyepimeren 6A³⁾ und 6b (Tab. 4).

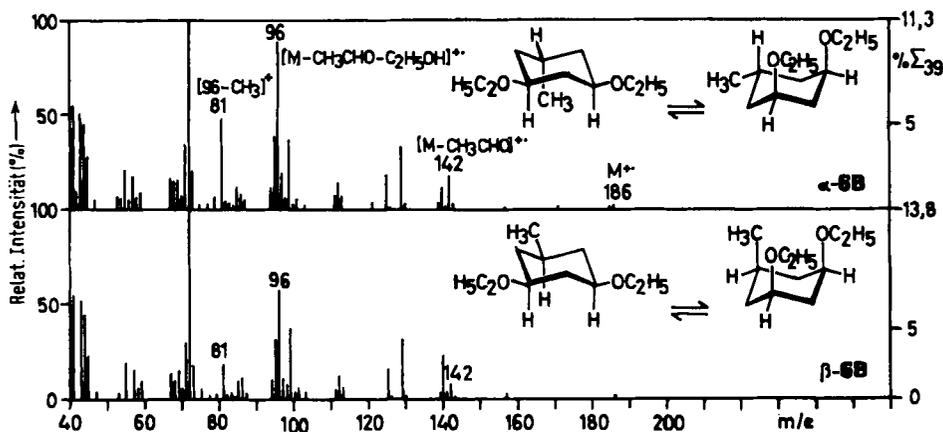
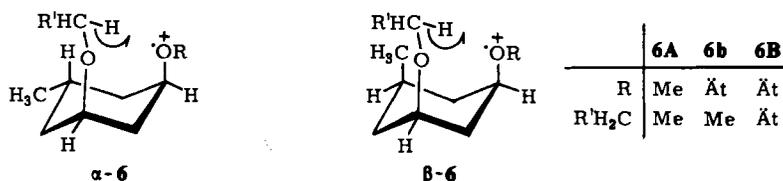


Abb. 3. 70-eV-Massenspektren der epimeren 1,3-*cis*-Diäthoxy-5-methylcyclohexane α -6B und β -6B

Der massenspektrometrische Zerfall dieser Verbindungen wird bestimmt durch die Konkurrenz von Konformationsumwandlung (k_i), Aldehydeliminierung (k_e) und Ringspaltung (k_a) in den Molekül-Ionen entsprechend Schema 2. Es sind hierbei folgende zwei Grenzfälle möglich: A) Bei schneller Ringinversion ($k_e \ll k_i \gg k_a$, $k_i \gg k_a'$) kommen nach dem Curtin-Hammett-Prinzip¹²⁾ die Unterschiede von k_e und k_a ($\approx k_a'$) zum Tragen ohne konformative Kontrolle. – B) Bei schnell ablaufenden Fragmentierungen ($k_e \gg k_i \ll k_a$, $k_i \ll k_a'$) ist die Verteilung der 1,3-diaxialen und 1,3-däquatorialen Ausgangskonformer (1a,3a-M und 1e,3e-M) sowie das Verhältnis von k_e und k_a produktbestimmend.

¹²⁾ E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 176, 289, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966.

Tab. 4. Aldehydeliminierung bei 2- und 5-substituierten *cis*-1,3-Cyclohexandiol-dialkyläthern

Nr.	1,3-diaxiale Konformation ^{a)}		[M - RCHO]: ^{c)}	Aldehydeliminierungen (% Σ_{39}) ^{b)}			sterische Hinderung ^{e)} f_{st}
	1	3		A	B	C	
	RO-Gruppen	% [%]	A - ROH	B - CH ₃	A + B + C		
2A ¹⁵⁾	MeO	8 [28]	2.2	5.6	1.1	8.9	
2Aa ¹⁵⁾	MeO	10	1.2	4.4	0.9	6.5	0.73
2A ³⁾		8	2.4	3.7	1.0	7.1	
2Ab ³⁾		1.0	7.1	7.3	3.3 ^{d)}	17.7	0.73
α -6A		44 [48]	0.7	5.1	2.3	8.1	
β -6A		1.3 [16]	1.0	2.8	1.4	5.2	0.64
α -6b	ÄtO	38	0.7	10.4	3.5	14.6	
β -6b	MeO	1.0	0.5	5.6	1.7	7.8	0.53
α -6B	ÄtO	32	1.8	9.2	5.2	16.2	
β -6B	ÄtO	0.8	0.8	7.1	2.4	10.3	0.64
α -7A	MeO	1.0	0.6	1.0	-	1.6	
β -7A		44	0.4	0.4	-	0.8	
α -7b	MeO	0.8	0.2 (2.1)	2.0 (9)	-	2.2 (11) ^{e)}	
β -7b	ÄtO	38	0.2 (1.0)	1.0 (8)	-	1.2 (9)	
α -7B	ÄtO	0.6	0.3	2.4	-	2.7	
β -7B	ÄtO	32	0.5	1.9	-	2.4	

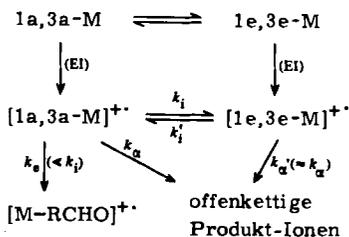
a) Berechnet⁸⁾ für 120°C; [] = Werte für 750°C (ca. 4 eV zusätzliche Anregungsenergie).

b) 70 eV, 120°C; Korrekturen für C-13.

c) f_{st} = Faktor der Reaktionskonstanten für die Abschirmung der O-Atome durch die 5-*cis*-Gruppe.

d) A - 2 ROH.

e) () = Werte für 12 eV.

Schema 2. Aldehydeliminierung der *cis*-1,3-Dioldialkyläther

Für die Epimerenpaare α -6/ β -6 ist die Ringspaltung praktisch unabhängig von der Konfiguration der 5-Me-Gruppe ($k_\alpha(\alpha\text{-}6) \approx k_\alpha(\beta\text{-}6)$). Die 5-Me-Konfiguration beeinflusst somit die Intensität der Aldehydeliminierung bei 6 nur über die Eliminierungskonstante k_e und/oder die Konformer-Verteilung.

Wie Molekülmodellbetrachtungen bei 6 ergeben, schirmt die 5-Me-Gruppe in der reaktionsfähigen β -6-Konformation die O-Atome auf der einen Seite sterisch weitgehend ab. Für das β -Epimere sinkt dadurch der Frequenzfaktor der H-Übertragung in M^\ddagger um schätzungsweise die Hälfte im Vergleich zu α -6. Die daraus folgende Beziehung $k_e(\beta\text{-}6) < k_e(\alpha\text{-}6)$ führt dann zu Intensitätsunterschieden der Aldehydeliminierung. Im Grenzfall A der Kinetik sollten diese Effekte direkt das Ausmaß der sterischen Abschirmung anzeigen.

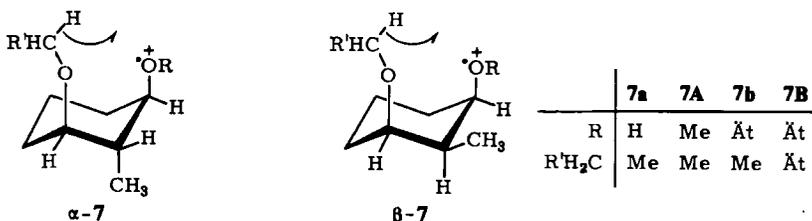
In Tab. 4 sind für eine Reihe von *cis*-1,3-Cyclohexandiol-dialkyläthersystemen Vergleichsdaten zur Aldehydeliminierung angegeben. Bei den Epimeren α -6/ β -6 zeigen die konformativ begünstigten α -Derivate eine erhöhte Intensität der Aldehydabspaltungen. Die Werte entsprechen jedoch nicht einer Reaktionskontrolle durch die Konformation der Ausgangsmoleküle (Fall B).

Dagegen sind diese Ergebnisse für 6 in guter Übereinstimmung mit den Voraussagen für den Fall A der Produktkontrolle. Die Aldehydeliminierungsintensitäten des sterisch gehinderten β -Epimeren sind um einen Faktor $f_{st} \approx 0.6$ verringert gegenüber α -6. Dies entspricht einer 40proz. Abschirmung der O-Atome in der reaktiven Konformation β -6, wie es aufgrund der Molekülmodelle annähernd zu erwarten ist. Bei der Aldehydabspaltung von 6 verläuft somit die *Ringinversion schneller als die H-Übertragung* ($k_i \gg k_e$). Dies steht im Gegensatz zu der im ersten Teil dieser Arbeit behandelten 1,3-ROH-Eliminierung der *trans*-1,3-Dioläther, bei der die H-Übertragung schneller als die Ringinversion erfolgt.

Eine Beziehung $k_e^{\text{RCHO}} \ll k_e^{1,3\text{-ROH}}$ ist wegen der unterschiedlichen Aktivierungsentropien der jeweiligen H-Übertragungen zu erwarten. Die reagierenden Atome bzw. Gruppen in den M^\ddagger -Sesselkonformationen 1A und 2A besitzen unterschiedliche sterische Beweglichkeiten. Im Vergleich zu 1A müssen bei 2A zwei zusätzliche innere Rotationen beim Übergang des angeregten Zustands in den aktivierten Komplex eingefroren werden. Bei der Norrish-Typ-II-Photofragmentierung von Alkylphenylketonen bewirkt ein vergleichbarer Verlust zweier innerer Rotationen einen Faktor von 1/60 bis 1/80 bei der Geschwindigkeitskonstanten¹³⁾. Diese photochemische Beobachtung unterstreicht den Wegfall der konformativen Kontrolle bei der Aldehydabspaltung in den Massenspektren von 6 im Gegensatz zur 1,3-ROH-Eliminierung bei 3–5.

¹³⁾ F. D. Lewis, R. W. Johnson und D. R. Kory, J. Amer. Chem. Soc. 96, 6100 (1974).

2-Methyl-1*r*,3-*cis*-cyclohexandiol-dialkyläther (7): Wie bei den stereoisomeren *trans*-1,3-Diolderivaten 5 ist wegen der vicinalen Me-Substitution die Lebensdauer der cyclischen Molekül-Ionen von 7 sehr gering ($k_{\alpha}(7) > k_{\alpha}(6)$). Die Intensität der Aldehydverluste ist demgemäß im Vergleich zu 6 auf etwa ein Fünftel reduziert (Tab. 4). Da die 2-Me-Gruppe bei 7 in keiner Anordnung die O-Atome abschirmen kann, sollte die Aldehydeliminierung unabhängig von der 2-Me-Konfiguration sein. Dies trifft annähernd für die Diäthyläther 7B und (bei 12 eV Elektronenenergie) für die Äthylmethyläther 7b zu.



Generell besteht jedoch bei 7 eine reproduzierbare Beziehung zwischen der 2-Me-Konfiguration und der Aldehydabspaltungstendenz. Dieser Effekt ist entgegengesetzt zu einer konformativen Förderung. Ein energetischer Effekt bietet sich als Erklärung an: Die 2-*cis*-Me-Epimeren β -7 besitzen eine etwas höhere Bildungsenthalpie infolge der axialen Me-Gruppe im Grundzustand. Die Kompressionsenergie von 1.7 kcal/mol⁹⁾ dieser axialen Me-Gruppe kann vermutlich die Aktivierungsenergie der α -Spaltung relativ stark herabsetzen, d. h. $k_{\alpha}(\beta\text{-}7) > k_{\alpha}(\alpha\text{-}7)$. Die Aldehydeliminierungen bei β -7 konkurrieren daher weniger erfolgreich mit den Ringspaltungen, wie die kleineren Peaks für die Eliminierungen im Massenspektrum zeigen. Der Kompressionseffekt der axialen 2-Me-Gruppe bei β -7 entspricht den bekannten energetischen Effekten bei den cyclischen $[M - R]^+$ -Ionen stereoisomerer Ringverbindungen¹⁴⁾.

Andere *cis*-1,3-Dioldimethyläther (Tab. 4): Bei einem Vergleich von *cis*-1,3-Dimethoxycyclohexan (2A) und seinem 5,5-Dimethylhomologen 2Aa¹⁵⁾ entfällt im wesentlichen der konformative Unterschied für die Aldehydeliminierung. Der für 2Aa erhaltene sterische Abschirmungsfaktor von $f_{st} = 0.7$ liegt sehr nahe bei $f_{st} = 0.6$ für die β -6-Epimeren. Dies bestätigt die untergeordnete Bedeutung des Konformationseinflusses bei der Aldehydabspaltungstendenz von 6. Die 5-*cis*-CH₃O-Gruppe bei 1*r*,3-*cis*,5-*cis*-Trimethoxycyclohexan (2Ab)³⁾ gibt im Vergleich zu 2A bei Berücksichtigung der Symmetriefaktoren eine Abschirmung von $f_{st} = 0.7$ in der zu erwartenden Größe.

Herrn Prof. Dr. H. F. Grützmaier danken wir für anregende Diskussion. Herrn D. Nelson und Herrn W. Tuckwell sei für die Hilfe beim Einrichten des GC/MS-9-Systems gedankt. Dem Australian Research Grants Committee sind wir für die finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

¹⁴⁾ ^{14a)} S. Meyerson und A. W. Weitkamp, Org. Mass Spectrom. 1, 659 (1968), Übersichtsartikel. –

^{14b)} F. J. Winkler und F. W. MacLafferty, Tetrahedron 30, 2971 (1974).

¹⁵⁾ F. J. Winkler und H. F. Grützmaier, unveröffentl. Resultate 1970.

Experimenteller Teil

Die *Massenspektren* der Alkyläther wurden über einen Kapillar-GC-Einlaß mit einem hierfür modifizierten AEI MS-9-Instrument bei 120°C aufgenommen. Der Ausgang der Kapillarsäule wurde direkt an das MS-9 über eine Schubstange durch die Direkteinlaßschleuse gekoppelt, und das aus der Säule austretende Gas (Helium 0.5–1 ml/min) wurde vollständig in das Spektrometer eingeleitet. Zur Unterdrückung des Heliumionenstroms wurde das MS-9 bei 20 eV Elektronenenergie betrieben außer beim Durchgang der GC-Peaks, deren Massenspektrum automatisch bei 70 eV gemessen wurde; Scangeschwindigkeit 2 s/Massendekade bei einer 5-s-Scanfolge. – Die *Elementarzusammensetzungen* wurden von einem AEI DS-30-Datensystem aus hochauflösten Spektren auf dem MS-9 erstellt (10000 Auflösungsvermögen, PFK als Bezugssubstanz; HTE-Einlaß, 5- und α -7-Derivate als Gemische).

Für die *gaschromatographischen Analysen* sowie bei der GC/MS-Kopplung wurde eine Kapillarsäule mit Polypropylenglycol UCON-LB-550-X als Trennphase benutzt bei 80–170°C (50 m \times 0.25 mm i. D. Stahlkapillare, 0.8 μ Schichtdicke, Trennzahl TZ = 28 für n-Tetradecan/n-Pentadecan bei 150°C). Für alle Derivatgemische wurden getrennte GC-Peaks erhalten.

Die *Alkyläther* der Tab. 1 sind mit Ausnahme von α -4a und β -4a erstmals beschriebene Verbindungen. Sie wurden aus den betreffenden Diolen oder Monoalkoholen durch Alkylierung der Na-Alkoholate mit CH₃J bzw. C₂H₅J dargestellt¹⁶⁾ und falls erforderlich durch präp. GC isoliert. Die Äther wurden durch GC-Retentionsindices (Tab. 1) charakterisiert. Die Identifizierung erfolgte durch das Massenspektrum (Molekül-Ionen, Fragmentierungsmuster^{3,4)} und die Elementarzusammensetzungen der in Tab. 2 aufgeführten charakteristischen Fragmentionen (± 5 ppm Übereinstimmung mit den berechneten Werten bei größeren Peaks, ± 10 ppm bei Peaks mit 10–3% rel. Intensität). Die Stereochemie der Derivate ergibt sich entweder aus der Stammverbindung oder wurde wie angegeben ermittelt.

Analysen für die Diole¹⁷⁾ sowie Mono- und Dimethyläther¹⁸⁾ des 4- und 6-Verbindungstyps sind anderweitig publiziert. Für die Mono- und Dimethyläther der 5- und 7-Reihe wurden folgende Analysen der Stereoisomergemische erhalten (I = α -5a + β -5a + α -7a + β -7a; II = 5A + α -7A + β -7A):

I C₈H₁₆O₂ (144.2) Ber. C 66.63 H 11.18 Gef. C 66.27 H 10.88

II C₉H₁₈O₂ (158.2) Ber. C 68.31 H 11.47 Gef. C 67.51 H 11.44

3-trans-Methoxy-5-trans-methyl-1r-cyclohexanol (α -4a) und *3-trans-Methoxy-5-cis-methyl-1r-cyclohexanol* (β -4a): 4.3 g 5-Methyl-1r,3-trans-cyclohexandiol (4, R^a = R^c = H)¹⁷⁾ wurden in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 0.79 g NaH äquivalentmäßig in das Mononatriumalkoholat übergeführt und mit 4.8 g CH₃J 24 h unter Rückfluß erhitzt. Der eingeengte Ansatz wurde mit 2 ml Wasser und 50 ml Äther geschüttelt. Der Ätherextrakt enthielt 3.2 g Produkt mit 20% Dimethoxy- und 52 bzw. 28% Monomethoxyderivaten, die durch präp. GC getrennt wurden (Säule 2.4 m \times 2.5 cm i. D., 20% Carbowax 20/Terephthalsäure, 180°C). Ausb. 0.20 g α -4a und 0.06 g β -4a; Konfigurationszuordnung durch das NMR-Spektrum¹⁹⁾. – Weitere Angaben in der Lit.¹⁸⁾

5-Methyl-[1,3-D₂]cyclohexan-1,3-diol-alkyläther: Aus dem Konzentrat eines LiAlD₄-Reduktionsansatzes von 500 mg 5-Methyl-1,3-cyclohexandiol in Äther wurden durch präparative DC (Trennbedingungen¹⁷⁾) 16 mg eines Gemisches der Diole [1,3-D₂]-4 (R^a = R^c = H) und [1,3-D₂]- β -6 (H statt R^cCH₂, R = H) kristallin isoliert. Die Alkylierung mit äquivalenten Mengen CH₃J bzw. C₂H₅J ergab die Monomethyläther [1,3-D₂]- α -4a, - β -4a und - β -6a, die Äthoxymethoxyderivate

¹⁶⁾ D. M. Lemal, P. D. Pacht und R. B. Woodward, *Tetrahedron* **18**, 1275 (1962).

¹⁷⁾ F. J. Winkler und A. V. Robertson, *Chem. Ber.* **109**, 633 (1976), nachstehend.

¹⁸⁾ W. C. Agosta und W. L. Schreiber, *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 3947 (1971).

¹⁹⁾ A. V. Robertson und F. J. Winkler, *Aust. J. Chem.*, in Vorbereitung.

[1,3-D₂]- α -4b, - β -4b und - β -6b und Homologe. Die Derivate wurden durch die GC-Retentionen und Massenspektren identifiziert und zeigten massenspektrometrisch >99% D₂-Gehalt.

2-Methyl-1,3-cyclohexandiole (Stammsubstanzen für 5, α -7 und β -7): Analog zur Darstellung der 5-Methylisomeren¹⁷⁾ wurden 8.0 g 2-Methyl-1,3-cyclohexandion hydriert (250 ml Methanol, 2.0 g Raney-Nickel, 100 at H₂ für 24 h bei 120°C). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde zu 6.2 g eines farblosen Sirups eingeeengt. Durch DC (Kieselgel G, Benzol/Aceton 60:40, Farb-reaktion mit alkalischem KMnO₄) wurde der Diolcharakter und die Abwesenheit von Ketolen und Diketon angezeigt. 22% 5-, 15% α -7- und 63% β -7-Diol (GC-Bestimmung der Dimethyläther).

3-cis-Methoxy-2-cis-methyl-1r-cyclohexanol (β -7a) und Stereoisomergemisch α -5a, β -5a, α -7a: 4.6 g des 2-Methyl-1,3-cyclohexandiol-Gemisches lieferten durch partielle Methylierung (analog zum Diol von 4) 4.3 g Konzentrat, das gemäß der GC-Analyse ca. 3.0 g Methylierungsprodukte (47% Mono- und 53% Dimethyläther) enthielt. Monomethyläther: 19% α -5a, 21% β -5a, 19% α -7a und 42% β -7a. Aus 1.0 g des Konzentrats wurden durch präp. GC (Säule 2.1 m \times 2 cm i. D., 20% Methylsilicon W 98, 80°C) 0.10 g reines β -7a und 0.11 g eines Gemisches von 26% α -5a, 48% β -5a und 26% α -7a isoliert. Die Konfiguration von β -7a wurde durch das NMR-Spektrum bestimmt¹⁹⁾.

Die Konfiguration der 5- und 7-Derivate, die sich nicht von β -7a ableiten, wurde aufgrund der stereochemischen Gesetzmäßigkeiten in den Massenspektren dieser Verbindungsklasse³⁾ zugeordnet. Die *trans*-1,3-Diolgeometrie von 5A, 5B, α -5a, β -5a, α -5b und β -5b ergibt sich aus der unterdrückten Aldehydeliminierung und aus den im Vergleich zur *cis*-1,3-Reihe doppelt so hohen [M - ROH]⁺-Intensitäten; die bevorzugte Abspaltung der axialen RO-Gruppe erlaubt die Zuordnung der 2-Me-Konfiguration der α , β -Epimeren. Die verbleibenden Derivate α -7A, α -7a und α -7b zeigen als *cis*-1,3-Dioläther deutliche Peaks für die Aldehydeliminierung. Die Diäthoxyderivate α -7B und β -7B wurden durch GC analog zu α -7b, β -7b und α -7A, β -7A zugeordnet. — Diese Zuordnungen lassen sich zusätzlich durch eine Inkrementanalyse der GC-Retentionsindices sämtlicher Alkyläther 4–7 belegen²⁰⁾.

²⁰⁾ F. J. Winkler und A. V. Robertson, unveröffentl. Resultate 1972.