

Massenspektroskopie und ihre Anwendung auf strukturelle und stereochemische Probleme, 44. Mitt.:

Das Fragmentierungsverhalten monocyclischer Ketone^{1, 2}

Von

D. H. Williams, H. Budzikiewicz, Z. Pelah und C. Djerassi

Department of Chemistry, Stanford University, Stanford (Calif.)

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 26. September 1963)

Die Massenspektren einer Reihe monocyclischer Ketone sind gemessen worden. Durch Vergleich der Spektren mit denen deuterierter Derivate ist es möglich, plausible Mechanismen für die Bildung charakteristischer Fragmente abzuleiten.

In Hinblick auf die ausführlichen Arbeiten über das Fragmentierungsverhalten aliphatischer Aldehyde³ und Ketone⁴ sowie bicyclischer Ketone⁵ schien es von Bedeutung, ähnliche Untersuchungen auch auf monocyclische Ketone auszudehnen. Eine kürzlich erschienene vorläufige Mitteilung⁶ solcher Daten veranlaßt uns, unsere unabhängig erhaltenen Ergebnisse ebenfalls mitzuteilen; diese kamen z. T. durch Verwendung von Ketonen zustande, welche aus Cyclohexanolen, die wir für eine analoge Arbeit⁷ benötigten, hergestellt wurden.

¹ 43. Mitt. siehe *D. H. Williams, C. Beard, H. Budzikiewicz und C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.*, in Druck.

² Die Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung der National Institutes of Health, U.S. Public Health Service (Grant No. 5T4CA5061 und AM-04257) durchgeführt.

³ *J. A. Gilpin und F. W. McLafferty*, *Anal. Chem.* **29**, 990 (1957).

⁴ *A. G. Sharkey, J. L. Schultz und R. A. Friedel*, *Anal. Chem.* **28**, 934 (1956).

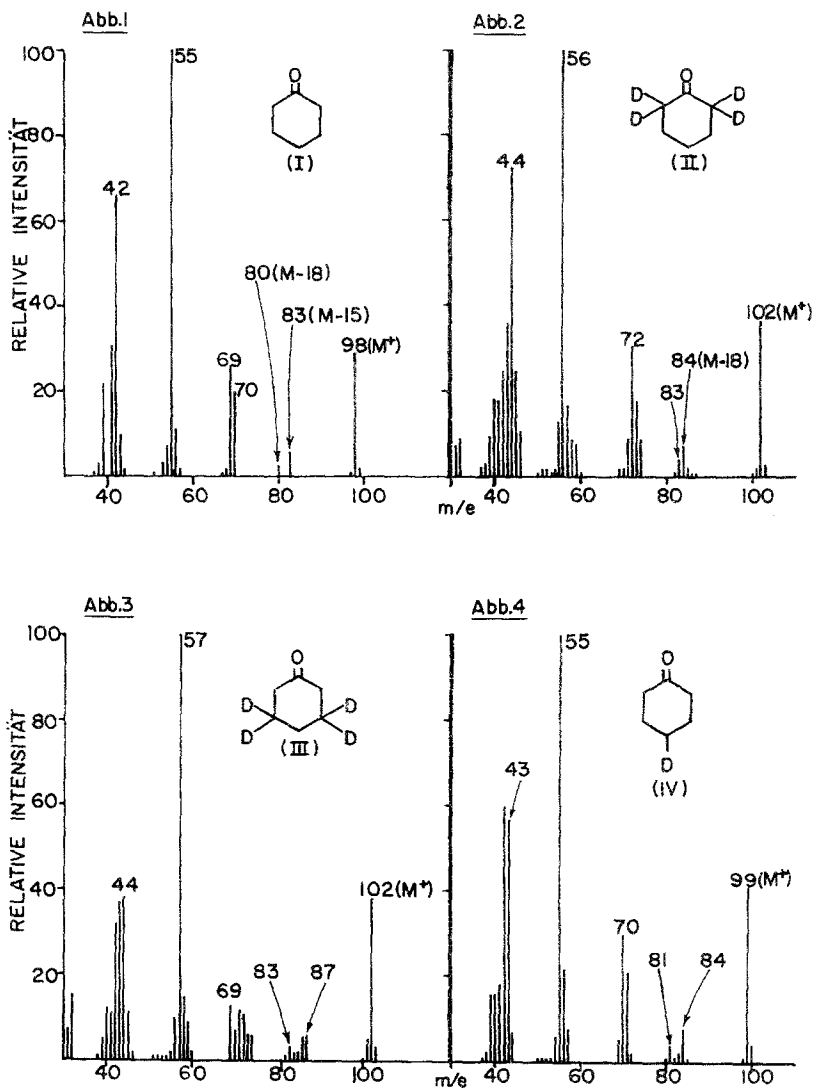
⁵ *E. Lund, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson und C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 941 und 1528 (1963).

⁶ *J. Seibl und T. Gäumann*, *Z. anal. Chem.* **197**, 33 (1963).

⁷ *H. Budzikiewicz, Z. Pelah und C. Djerassi*, *Mh. Chem.* **95**, 158 (1964).

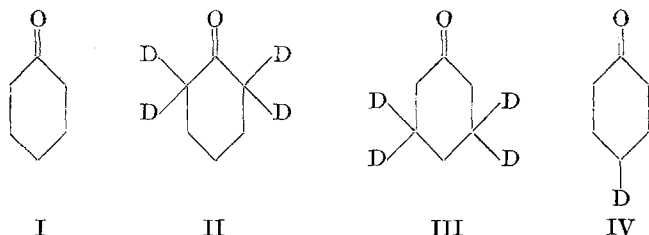
Cyclohexanone (I) (Abb. 1)

Ein Spektrum von Cyclohexanon (I) ist von *Beynon* und Mitarbeitern⁸ mit Hilfe eines hochauflösenden Instruments aufgenommen worden, und diese Resultate sind von großem Nutzen bei der Unterscheidung zwischen reinen Kohlenwasserstoff- und sauerstoffhaltigen Ionen. Wir haben nun

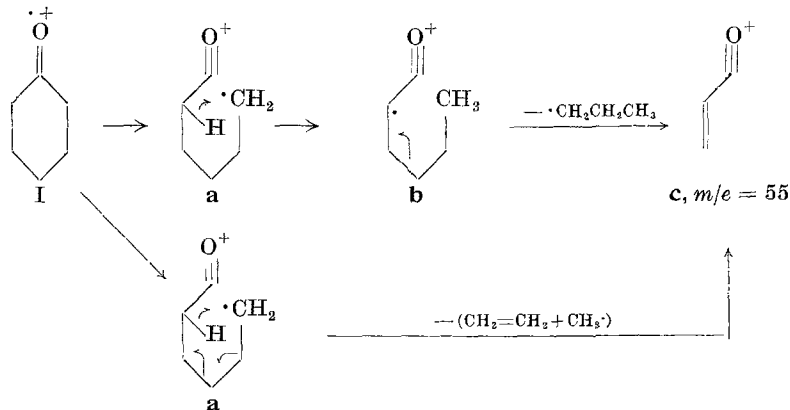


⁸ J. H. Beynon, R. A. Saunders und A. E. Williams, Appl. Spectroscopy 14, 95 (1960).

die Wasserstoffumlagerungsreaktionen, die bei der Fragmentierung von I auftreten, mit Hilfe der Spektren der deuterierten Derivate II, III und IV (Abb. 2—4) untersucht.



Das bedeutendste Fragment im Spektrum von Cyclohexanon (I) (Abb. 1) weist eine Masse von $m/e = 55$ auf; Deuterium-Markierung in α und β zur Carbonylgruppe (II und III, Abb. 2 und 3) führt zur Verschiebung um eine bzw. zwei Masseneinheiten, während γ -Markierung (IV, Abb. 4) ohne Einfluß ist. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den beiden folgenden Mechanismen für die Bildung des $m/e = 55$ -Bruchstückes, die sich nur in der Art der gleichzeitig entstehenden neutralen Fragmente unterscheiden⁹:

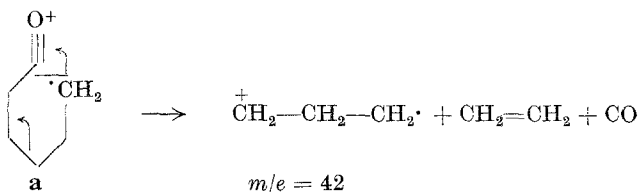


Spaltung einer Bindung α zu einer Carbonylgruppe ist eine typische Erscheinung in dieser Verbindungsklasse³⁻⁵. Das Tochterion **a** kann dann schrittweise ($a \rightarrow b \rightarrow c$) oder concerted ($a \rightarrow c$) weiter zerfallen. Die Triebkraft ist in beiden Fällen Absättigung eines primären Radikals und Bildung einer Doppelbindung. Ähnliche Untersuchungen von *Seibl* und *Gäumann*⁶ wurden nur zur Deutung dieses Hauptfragmentes herangezogen, und die vorgeschlagene Folge von Zerfallsschritten unterscheidet sich

⁹ Die Verwendung eines Pfeiles (\rightarrow) in Formelbildern soll die Verschiebung eines Elektronenpaares, die eines „Angelhakens“ (halber Pfeil) (\dashrightarrow) die Verschiebung eines einzelnen Elektrons andeuten.

nur geringfügig von der hier skizzierten. Ihre interessante und wohlfundierte Arbeit über methylsubstituierte Cyclohexanone⁶ liefert eine weitere Bestätigung für den vorgeschlagenen Bildungsmechanismus, der auch für die Bildung des wichtigsten Bruchstückes im Spektrum von Cyclopentanon verantwortlich ist¹⁰.

Der größere Teil der mit der Masse $m/e = 42$ aufscheinenden Fragmente (67%) hat die Zusammensetzung $[\text{C}_3\text{H}_6]^+$ ⁸, und die bedeutenden Verschiebungen zu $m/e = 44$ (Abb. 2 und Abb. 3) und $m/e = 43$ (Abb. 4) weisen darauf hin, daß es sich in der Hauptsache um C-2, C-3 und C-4 handelt. Die abgespaltenen neutralen Moleküle sind Kohlenmonoxyd und Äthylen, und die Bildung von C_3H_6^+ kann daher als heterolytischer Zerfall des Primärproduktes **a** angesehen werden.



Das Spektrum von I zeigt bei $m/e = 80$ ein dem Verlust von 18 Masseneinheiten entsprechendes Fragment. Exakte Massenmessungen zeigen⁸, daß es sich hierbei um die Abspaltung von Wasser handelt. Die Analyse der Spektren der deuterierten Verbindungen II und III ist dadurch kompliziert, daß H_2O und CD_3 die gleiche Masse aufweisen. Eine annähernde Bestimmung der Anteile ist jedoch möglich, wenn man annimmt, daß das Verhältnis $\text{M}-(\text{H}_2\text{O} + \text{HDO} + \text{D}_2\text{O})$ zu $\text{M}-(\text{CH}_3 + \text{CH}_2\text{D}$ usw.) das gleiche ist wie $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ zu $\text{M}-\text{CH}_3$ in der unmarkierten Verbindung. Das wird dann der Fall sein, wenn eventuelle Isotopeneffekte für beide Spaltungsprozesse gleich groß sind. Die Analyse verlangt weiters Kenntnis der isotopischen Reinheit von II, III und IV, die sich aus den Molekülonen berechnen läßt (siehe Tab. 1).

Tabelle 1. Isotopenreinheit der deuterierten Cyclohexanone

	d_0	d_1	d_2	d_3	d_4
II	—	2	3	8	87
III	—	1	2	5	92
IV	—	2	89	9	—

In Tab. 2 ist der Ursprung der Wasserstoffatome zusammengestellt, die bei der Abspaltung von Wasser aus dem Molekülon verloren werden; die Werte sind für 100% Isotopenreinheit korrigiert und — wenn nötig —

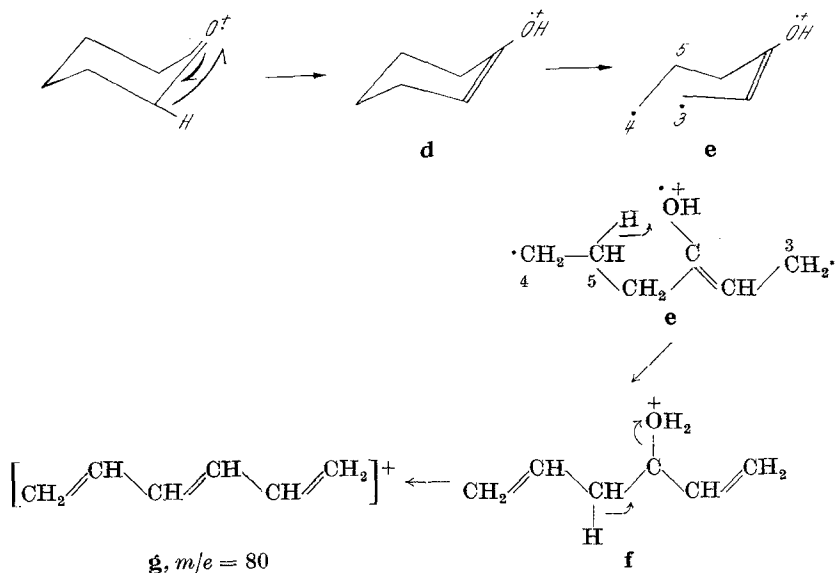
¹⁰ P. Natalis, Bull. Soc. Chim. Belges 67, 599 (1958).

wie oben angegeben berechnet. Die in der Tabelle angegebenen Zahlen stellen Maximalwerte dar — es treten Ionen geringer Intensität in derselben Region auf, deren Verschiebungen nicht vorausgesagt werden können, die aber die an sich niedrigen Werte der d_2 -Abspaltung beträchtlich beeinflussen können —, daher der etwas zu hohe Summenwert. Der Wert für das 4- d_1 -Derivat wurde verdoppelt, um auf das nicht dargestellte 4- d_2 -Derivat umzurechnen.

Tabelle 2. Ursprung der Wasserstoffatome bei der Abspaltung von Wasser aus dem Molekülion

	d_1	d_2	Summe
C-2 und C-6	0,59	0,16	0,91
C-3 und C-5	0,61	0,12	0,85
C-4	0,26 oder 0,13		0,26
			<u>2,02</u>

Die Resultate (Tab. 2) zeigen, daß der Verlust von Wasser zu einem geringen Teil statistisch erfolgt⁵, die Hauptmenge aber zu gleichen Teilen durch Abspaltung von Wasserstoff von C-2 (C-6) und C-3 (C-5) entsteht. Die im folgenden Schema wiedergegebene Reaktionsfolge entspricht dieser Beobachtung.



Die allylische homolytische Spaltung im Schritt $d \rightarrow e$ ist energetisch sicher günstig, ebenso die Wasserstoffumlagerung ($e \rightarrow f$), da sie zur Ausbildung einer Doppelbindung führt. Im letzten Schritt führt Hydrid-Um-

lagerung mit gleichzeitiger Abspaltung von Wasser zur Ausbildung eines konjugierten Triens (\bar{g} , $m/e = 80$).

Der Hauptprozeß bei der Wasserabspaltung aus Cyclohexanol erfolgt unter Einbeziehung des C-4-Wasserstoffs⁷, was für Cyclohexanon nicht möglich ist, da im Molekülion der trigonale Sauerstoff nicht ohne schwere Spannungen in die Nähe des C-4-Wasserstoffs gebracht werden kann.

Ein Fragment der Masse $m/e = 83$ entspricht dem Verlust von CH_3 ⁸. Der Ursprung der Wasserstoffatome wurde in ähnlicher Weise berechnet wie für die Wasserabspaltung (siehe Tab. 3).

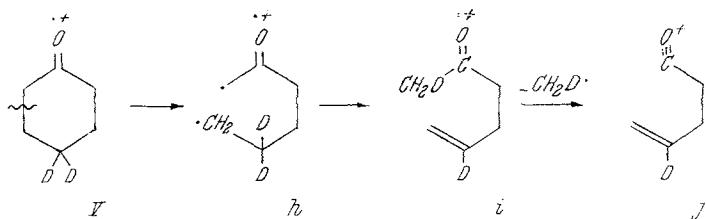
Tabelle 3. Ursprung der Wasserstoffatome bei der Abspaltung von CH_3 aus dem Molekülion

	d_1	d_2	d_3	Summe
C-2 und C-6	0,11	0,22	0,60	2,35
C-3 und C-5	0,38	0,13	—	0,64
C-4	0,28 oder 0,14	—	—	0,28
				<u>3,27</u>

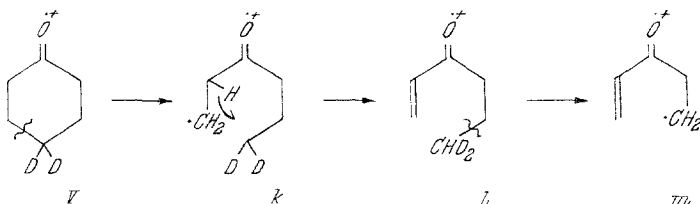
Aus denselben Gründen, wie für Tab. 2 angegeben, handelt es sich hier wieder um Maximalwerte, doch ist die beobachtete Summe noch in vernünftiger Übereinstimmung mit dem theoretischen Wert.

Die Abspaltung von Deuterium aus der 4- d_1 Verbindung (IV) kann in doppelter Weise interpretiert werden, nämlich:

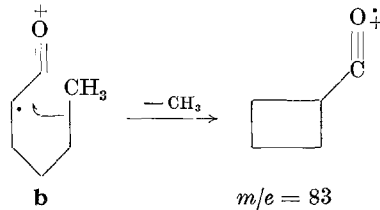
a) 28% Verlust eines Deuteriums von C-4 von dem hypothetischen 4,4- d_2 -Derivat V, z. B.:



b) 14% Verlust beider Deuteriumatome vom C-4 von dem hypothetischen V:

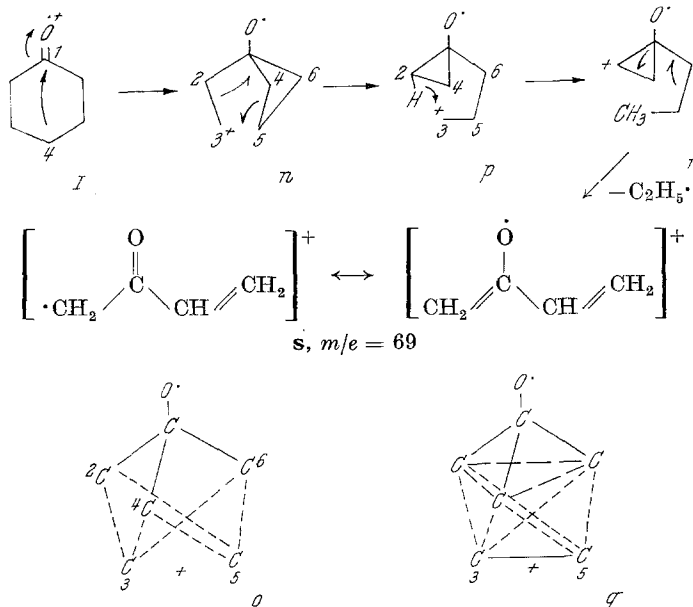


Auf jeden Fall ist der Verlust von C-4-gebundenem Wasserstoff relativ unbedeutend; das M—CH₃-Fragment entsteht in der Hauptsache durch Verlust von C-2 zusammen mit einem Wasserstoff von C-6, wie das Spektrum (Abb. 2) des 2,2,6,6-*d*₄-Derivates (II) zeigt. Der folgende Mechanismus, dessen erster Schritt wieder Sprengung der α -Bindung ist, trägt dieser Beobachtung Rechnung.



Die gleiche Beobachtung ist mit *trans*- β -Decalon gemacht worden⁵.

80% der Fragmente der Masse $m/e = 69$ (Abb. 1) verdanken ihren Ursprung der Abspaltung von C₂H₅ vom Molek \ddot{u} lion⁸. Die wichtigsten Verschiebungen sind zu $m/e = 72$ f \ddot{u} r II (Abb. 2), $m/e = 70$ f \ddot{u} r IV (Abb. 4) und das Verbleiben des Hauptteiles bei $m/e = 69$ f \ddot{u} r III (Abb. 3) zeigen an, da β dieses Bruchst \ddot{u} ck in der Hauptsache *durch Verlust von C-3 und C-5* (mit deren Wasserstoffatomen) sowie eines weiteren Wasserstoffs entsteht. Ein solches Resultat ist *au β er*st unerwartet, da es die *Sprengung von wenigstens f \ddot{u} nf Bindungen* erfordert! Ein m \ddot{o} glicher Mechanismus, der die

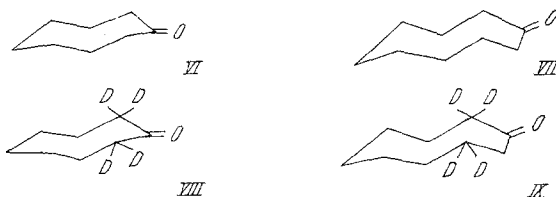


Ausbildung einer 1,4-Bindung als Primärschritt annimmt, ist aus folgendem Formelschema ersichtlich.

Im Ion **n** können C-2, C-4 und C-6 sowie C-3 und C-5 äquivalent werden unter Delokalisierung der Ladung zwischen C-3 und C-5 in einem nichtklassischen Ion **o**. Ein Valenzisomeres von **n** ist **p**, in welchem die Symmetrieeigenschaften und Ladungsdelokalisierung erhalten sind (siehe **q**). Umlagerung eines Hydridions in einem sechsgliedrigen cyclischen Übergangszustand liefert das sekundäre Carbeniumion **r**, und schließlich gibt homolytische Spaltung der 5,6-Bindung (**r** → **s**) den beobachteten Verlust des Äthylrestes. Wenn auch ein solches Schema als äußerst spekulativ angesehen werden muß, trägt es doch den notwendigen Umlagerungen mit einer Mindestzahl von Schritten und mit energetisch vertretbaren Zwischenprodukten Rechnung. Die skizzierte Reaktionsfolge verlangt, daß ein Wasserstoffatom zu gleichen Teilen von C-2, C-4 und C-6 abgespalten werden sollte, d. h. ein Sechstel (17%) des $C_4H_5O^+$ -Ions sollte bei $m/e = 69$ im Spektrum von IV (Abb. 4) bleiben. Dies ist quantitativ der Fall, doch ist dies kein absoluter Beweis, da über die Natur (und daher mögliche Verschiebung) des C_5H_9 -Ions ($m/e = 69$ in I)⁸ nichts bekannt ist (dieses Fragment ist durch Abspaltung von CHO aus dem Molekülion entstanden, und nur wenn man annimmt, daß aller Wasserstoff vom C-4 kommt, kann es für $m/e = 69$ in IV verantwortlich sein).

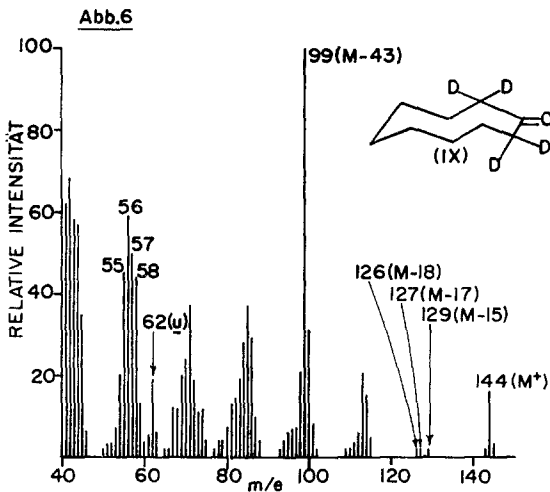
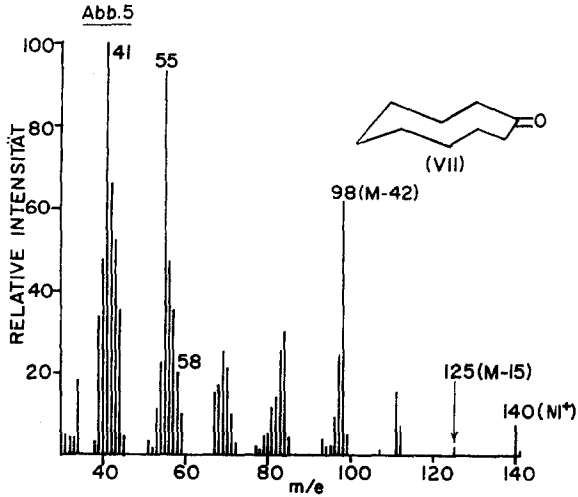
Cyclooktanon (VI), Cyclononanon (VII), Cyclodekanon und Cyclododekanon

Die Massenspektren dieser vier Verbindungen sowie von 2,2,8,8- d_4 -Cyclooktanon (VIII) und 2,2,9,9- d_4 -Cyclononanon (IX) wurden gemessen, um den Einfluß der Ringgröße auf das Fragmentierungsverhalten zu untersuchen. Die Spektren von Cyclononanon und seinem Deuterium-Analogen sind in Abb. 5 und 6 wiedergegeben.



Ionen der Masse $m/e = 55$ sind entweder die bedeutendsten Fragmente in den untersuchten Spektren oder erreichen wenigstens 87% davon (siehe z. B. Abb. 5). *Beynon* und Mitarbeiter⁸ haben gezeigt, daß mit zunehmender Ringgröße vom Cyclopentanon zum Cycloheptanon ein steigender Anteil von $m/e = 55$ $C_4H_7^+$ (zusätzlich zu $C_3H_3O^+$, s. o.) darstellt. Diese Tendenz scheint für Cyclooktanon (VI) und Cyclononanon

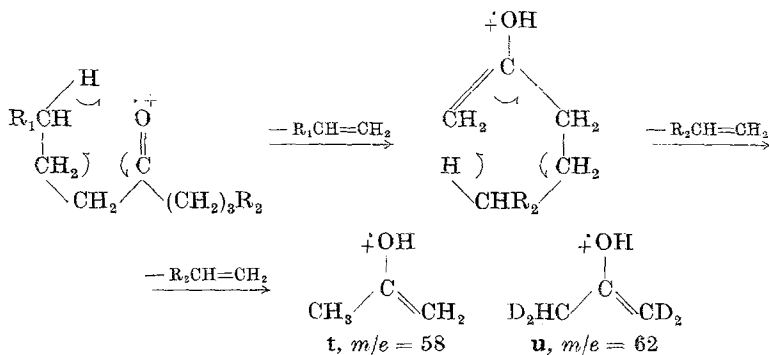
(VII) weiterzubestehen. So entspricht die Streuung der $m/e = 55$ Fragmente von VI über $m/e = 55, 56, 57$ und 58 im Spektrum der deuterierten Verbindung VIII der Bildung von $C_4H_7^+$ -Ionen verschiedenen Ursprungs. Dies wird noch offensichtlicher für Deutero-cyclononanon IX.



M-CH₃-Ionen. Das *M-15*-Fragment im Spektrum von Cyclooktanon (VI) weist 10% der Intensität des bedeutendsten Fragments auf, und die praktisch vollkommene Verschiebung zu *M-18* im Spektrum von VIII zeigt, daß seine Entstehung der des entsprechenden Fragments aus Cyclo-

hexanon (I) entspricht. Im Gegensatz dazu scheint der Verlust von CH_3 nicht so spezifisch zu bleiben, wenn die Ringgröße zunimmt (siehe M—15, 17 und 18 in Abb. 6).

Ionen der Masse $m/e = 58$. Bei aliphatischen Ketonen mit zwei Alkylgruppen, die ein γ -Wasserstoffatom aufweisen, kann ein doppelter cyclischer Umlagerungsprozeß mit Umlagerung von zwei Wasserstoffatomen auftreten⁴. Das Endprodukt ist die positiv geladene Enolform von Aceton ($m/e = 58$).

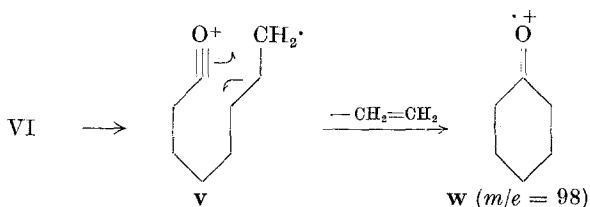


Während $m/e = 58$ -Ionen in den Spektren von Cyclopentanon und Cyclohexanon (I)⁸ ohne Bedeutung sind, wird ihre Intensität erkennbar für Cycloheptanon (2,6%) und Cyclooktanon (5%) und nimmt dann ständig zu mit wachsender Ringgröße (Cyclononanon 19%, Cyclodekanon 37% und schließlich Cyclododekanon 71% des bedeutendsten Fragmentes, $m/e = 55$). Daß dieses Bruchstück in analoger Weise wie aus aliphatischen Ketonen entsteht (t), ergibt sich aus dem Auftreten eines Ions der Masse $m/e = 62$ (u) im Spektrum (Abb. 6) von d_4 -Cyclononanon (IX). Da keine anderen Ionen vergleichbarer Intensität in diesem Massenbereich auftreten, muß dieses $m/e = 62$ -Bruchstück dem bei $m/e = 58$ von VII entsprechen. Über ähnliche Ergebnisse⁶ wurde mit der Bemerkung berichtet, daß große Ringsysteme Wasserstoffumlagerungen in transannularen Reaktionen geben können.

Ionen der Masse $m/e = 98$. Dieses Fragment ist von Bedeutung in den Spektren von Cyclooktanon VI (bedeutendstes Bruchstück) und Cyclononanon (VII, Abb. 5). Es erleidet Verschiebung zu $m/e = 100$ für d_4 -VI (VIII), so daß das Neutralfragment nicht Kohlenmonoxyd, sondern Äthylen ist und C-2 umfaßt. Ringverengung des Molekülions v zu dem stabileren Cyclohexanon-Kation w entspricht dieser Beobachtung.

Diese Formulierung wird durch die Beobachtung unterstützt, daß der Verlust von C_3H_6 aus Cyclononanon (VII) einen wichtigen Fragmentierungsprozeß darstellt, was wieder zu einem Fragment der Masse $m/e = 98$ führt (Abb. 5). Die Verschiebung zu $m/e = 99$ (Abb. 6) für das d_4 -Derivat

(IX) weist auf einen Verlust von $C_3H_3D_3$ hin, was eine doppelte Wasserstoffumlagerung erfordert. Dies macht im Falle des Cyclononanon eine



transannulare Umlagerung während der Ausbildung des $C_6H_{10}O^+$ wahrscheinlich.

Experimenteller Teil

*Methanol-d**. 1 Mol Trimethylborat wird vorsichtig mit 3,3 Mol schweren Wassers (D_2O) versetzt (exotherme Reaktion), die abgeschiedene Borsäure- d_3 nach einer halben Stunde abfiltriert und das Filtrat mit Natriummethoxyd bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Nach nochmaliger Filtration kann das Methanol- d über eine Kolonne abdestilliert werden. Durchschnittliche Ausb. 90%, Reinheit über 99%.

3,3,5,5-Tetradeuterocyclohexan-1-ol-4-on-tosylhydrazon. 0,5 g Cyclohexanol-4-on¹¹ wurden in 10 ml D_2O gelöst, nach Zusatz von 0,4 g Natriummethoxyd 48 Stdn. bei Zimmertemp. reagieren gelassen und hierauf mit einer Lösung von 1,2 g p-Toluolsulfonylhydrazin in 10 ml D_2O und 2 ml Acetylchlorid versetzt. Der sofort ausfallende Niederschlag wurde 15 Min. absetzen gelassen, abfiltriert, mit verd. HCl, Wasser und schließlich Äther gewaschen. Zersetzungspunkt 187°.

Analyse einer nicht deuterierten Vergleichsprobe:

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$. Ber. N 9,92, S 11,36. Gef. N 10,20, S 11,08.

3,3,5,5-Tetradeuterohexanol. 1 g 3,3,5,5-Tetradeuterocyclohexan-1-ol-4-on-tosylhydrazon in 30 ml Tetrahydrofuran (THF) wurde zu einer Lösung von 0,4 g $LiAlH_4$ in 20 ml THF¹² zugesetzt, wobei sich nach etwa 2 Min. ein Niederschlag abscheidet. Nach 24stdg. Sieden unter Rückfluß, wobei anfänglich Gasentwicklung beobachtet werden konnte, wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser zersetzt, mit verd. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde nach Waschen mit Bicarbonatlösung mit $MgSO_4$ getrocknet und vorsichtig eingeengt. Der Rückstand gab nach Destillation im Kugelrohr 170 mg 3,3,5,5-Tetradeuterocyclohexanol.

Oxydation der Cyclohexanole. Zu 100 mg Cyclohexanol in 2 ml trockenem Aceton, versetzt mit 200 mg trockenem $MgSO_4$, wurde bei 0° Jones-Reagens¹³

* In Zusammenarbeit mit R. H. Shapiro, Stanford University.

¹¹ E. R. H. Jones und F. Sondheimer, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 615.

¹² Zur Methodik siehe: L. Cagliotti und M. Magi, Tetrahedron [London] **19**, 1127 (1963).

¹³ K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. [London] **1946**, 39.

im Überschuß zugesetzt, die Mischung nach 10 Min. auf Zimmertemperatur gebracht, mit Bicarbonatlösung neutralisiert und mit 40 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde über MgSO_4 getrocknet, bei 0° im Vak. eingengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. ca. 50 mg Cyclohexanon.

α -Deuterierung der cyclischen Ketone. 0,3 g Keton wurden in 10 ml D_2O und 3 ml Methanol-*d* gelöst, mit 0,3 g Natriummethoxyd versetzt, 2 Tage bei Zimmertemp. stengelassen und dann 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über MgSO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

Die Massenspektren wurden mit einem Consolidated Electrodynamics Corp. mass spectrometer 21-103C mit Ganzglaseinlaßsystem gemessen; Ionisierungsenergie 70 eV, Ionisierungsstrom 50 μA .