

# Zur McLafferty-Umlagerung bei Radikalkationen von Phenylpyridylalkanonen [1]

On the McLafferty Rearrangement of Ionized Phenyl Pyridyl Alkanones [1]

Bernd Richter und Helmut Schwarz\*

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

Herrn Professor Dr. F. Bohlmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **36b**, 865–877 (1981); eingegangen am 16. Dezember 1980

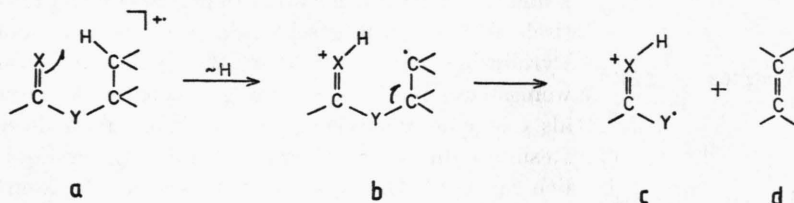
Mass Spectrometry, Hydrogen Rearrangement, Keto Enol Tautomerism, Metastable Ions, Collisional Activation

A detailed investigation concerning the genesis of McLafferty rearrangement products from molecular ions of phenyl pyridyl alkanones reveals the following features: 1) The various products are not formed by competitive dissociations of the molecular ion. Most of the relevant fragment ions are generated from the primary McLafferty product of a hydrogen transfer to the ionized carbonyl group ( $M^{+\cdot} \rightarrow m/z$  163, ion **k**). The ion **k** plays a decisive role for the generation of the abundant product ions at  $m/z$  93 (ion **g**) and  $m/z$  106 (ion **s**) both of which are formed by further dissociation of **k**. Details of the mechanisms for the decomposition of **k** are obtained by investigating [D]-labelled isotopomers, the analysis of low and high resolution data, the application of MIKE and CA spectra. The problem of keto/enol tautomerism between some ions, relevant in this context, is discussed and it is shown that these isomerization processes are not involved. A detailed description is given for the syntheses of various [D]-labelled phenyl pyridyl alkanones.

Unter den elektronenstoßinduzierten Umlagerungsprozessen besitzt die  $\gamma$ H-Übertragung („McLafferty“-Umlagerung [2]) eine zentrale Bedeutung, da diese Reaktion nicht nur strukturanalytisch wertvolle Informationen für die Konstitutionsermittlung komplex strukturierter organischer Substanzen liefert, sondern auch eine Vielzahl mechanistisch interessanter Fragen aufwirft [3]. Eingehende Untersuchungen an vielen hundert Modellsystemen haben ergeben, daß die Reaktion (Schema 1) durch folgende Merkmale charakterisiert ist:

1. Die Umlagerung wird durch die regiospezifische Abstraktion eines zur (C=X)-Doppelbindung  $\gamma$ -ständigen Wasserstoffs eingeleitet.

- Die Homolyse der  $\beta$ -ständigen (C-C)-Bindung liefert als Reaktionsprodukte meistens ein Enolradikalkation **c** und ein Olefin **d** und nur in Ausnahmefällen Produkte mit umgekehrter Ladungsverteilung.
- Der Gesamtprozeß verläuft stufenweise, wobei der wandernde Wasserstoff vermutlich als H-Atom transferiert wird.
- Wasserstoffe aus sekundären und tertiären (C-H)-Bindungen besitzen eine höhere Wanderungstendenz als solche aus primären (C-H)-Gruppen.
- Enthält das Radikalkation **a** neben einer Carbonylgruppe andere (C=X)-Funktionen, die potentiell als H-Acceptoren fungieren können, so dominiert im allgemeinen der H-Transfer auf die (C=O)-Gruppe.



Schema 1.  
McLafferty-Umlagerung.

X,Y: O,N,S,C

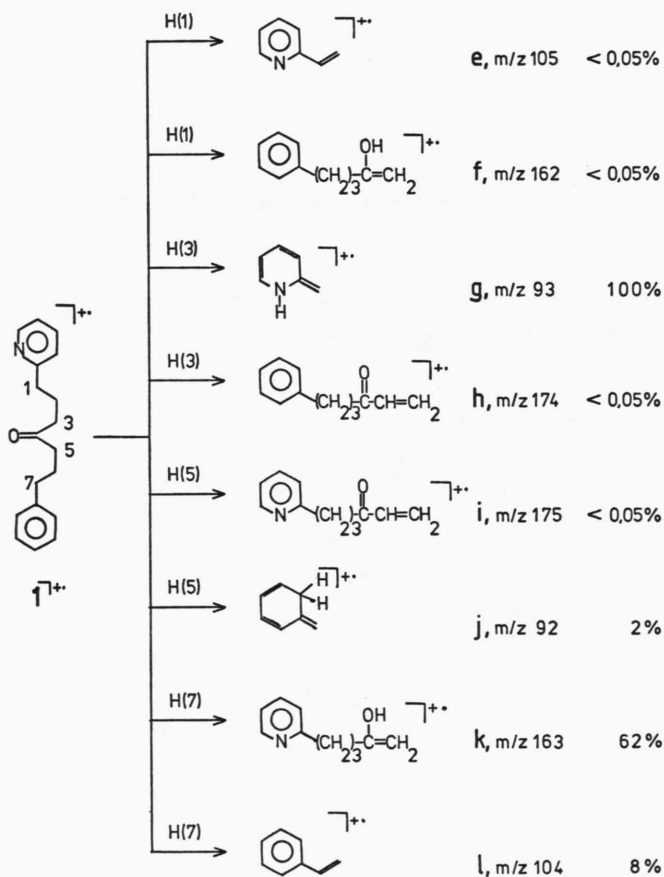
\* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Schwarz. 0340-5087/81/0700-0865/\$ 01.00/0

6. Der Prozeß  $a \rightarrow b$  verlangt bestimmte sterische Voraussetzungen, wie a) einen Abstand von höchstens ca. 1,8 Å zwischen dem wandernden H-Atom und dem Acceptor X, b) einen Interplanarwinkel zwischen der (C=X)-Ebene und der (CCH)-Ebene von weniger als 50°.

Der weitaus überwiegende Teil bisher publizierter Untersuchungen handelt von Modellsystemen oder Naturstoffen, bei denen a nur *einen* H-Acceptor besitzt, während Substrate mit zwei oder mehr (C=X)-Funktionen nur vereinzelt [3, 4] analysiert worden sind.

Wir berichten hier über die Ergebnisse einer detaillierten Untersuchung [5] des Modellsystems **1**.

7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on (**1**) ist gekennzeichnet a) durch *drei* unterschiedliche H-Acceptoren (Carbonylgruppe, Pyridin- bzw. Phenylring)



Schema 2. Denkbare Reaktionsprodukte der McLafferty-Umlagerung von  $1^+$ . Die Zahlen (in %) entsprechen den unter Hochauflösungsbedingungen erhaltenen relativen Intensitäten der jeweiligen Ionen [7].

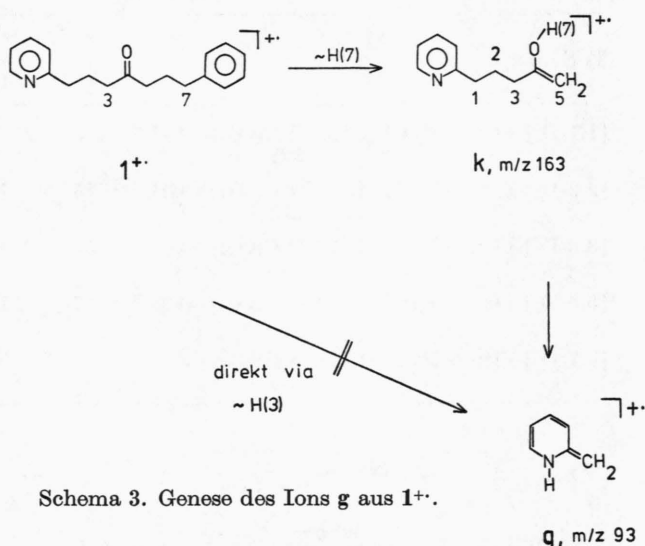
und b) eine Konstellation, bei der für den H-Transfer grundsätzlich Wasserstoffe aus den  $\alpha$ -,  $\alpha'$ -,  $\gamma$ - und  $\gamma'$ -Methylengruppen in Frage kommen. Zur Aufklärung der reaktionsmechanistischen Details der  $\gamma$ -Wasserstoffwanderung [6] bei  $1^+$  – über die hier berichtet wird – wurden mehrere  $[D_2]$ -Isotopomere von **1** synthetisiert, hoch- und niederaufgelöste Massenspektren aufgenommen, Spektren bei Ionisierungsenergien von 70 eV und 20 eV (Nominalenergie) verglichen, die Massenspektren metastabiler Ionen (MI-Spektren) und in gewissen Fällen auch die Stoßaktivierungsspektren (CA) analysiert. Ferner wird **1** mit den stellungsisomeren 2- und 3-Pyridylderivaten verglichen, um konstitutionell bedingte Nachbargruppeneffekte erkennen zu können.

In Schema 2 sind die bei einer McLafferty-Umlagerung von  $1^+$  grundsätzlich zu erwartenden Ionen zusammen mit den experimentell gefundenen relativen Intensitäten dieser Fragmente [7] zusammengestellt. Die Ergebnisse legen folgende Interpretation nahe: Nimmt man an, daß 1. die Produkte ausschließlich durch direkten Zerfall der Molekül-Ionen erzeugt werden (s. weiter unten) und 2. die (C–H)-Bindungen der  $C_{(3)}$ - und  $C_{(5)}$ -Positionen in erster Näherung äquivalent sind (eine Annahme, die wohl gerechtfertigt ist), dann folgt aus der Produktverteilung g/j, daß der Pyridinring (bzw. das freie Elektronenpaar am Stickstoff) einen wesentlich besseren H-Acceptor darstellt als der Phenylring. Die bei dieser H-Wanderung grundsätzlich mögliche Ladungsreorganisation unter Bildung der Ionen h und i findet praktisch nicht statt. H-Übertragungen mit und ohne Ladungstransfer auf die Carbonylgruppe (formal aus den Methylengruppen  $C_{(1)}$  und  $C_{(7)}$ , siehe weiter unten) werden ebenfalls beobachtet. Sie sind allerdings nur dann von Bedeutung, wenn die entsprechende (C–H)-Bindung durch einen Phenylring aktiviert ist (Ionen k und l). Da die Ionen e und f in den Spektren praktisch fehlen, muß geschlossen werden, daß ein Pyridinring eine  $\alpha$ -ständige (C–H)-Bindung um wenigstens eine Größenordnung schlechter aktiviert als dies eine Phenylgruppe tut. Kann man diese Resultate durch eine Energiebetrachtung verständlich machen? Die Antwort lautet schlicht: Nein! Keine der benutzten Modellüberlegungen [5] (wie z. B. Analyse der Thermochemie, Anwendung des Hammond-Prinzips oder der Stevenson-Regel) erlaubt es, die Produktverteilung auch nur annähernd

richtig wiederzugeben. Aus den Überlegungen ist wohl zu schließen, daß die Bildung der Ionen **h** und **i** energetisch wesentlich aufwendiger sein sollte als die der übrigen Fragmente, aber es wird gleichzeitig gefunden, daß die Genese von **j** besonders begünstigt sein soll – was aber offensichtlich nicht der Fall ist. Auch die Produkte **e**, **f**, **k** und **l** sollten, wenn diese Spezies ausschließlich durch direkten Zerfall von  $M^+$  entstehen, mit vergleichbarer Intensität registriert werden – auch hiervon kann keine Rede sein. Offensichtlich läßt sich die in Schema 2 angegebene Produktverteilung nicht durch ein einfaches System konkurrierender Zerfallsprozesse des Molekül-Ions beschreiben. Die Details der H-Übertragungen und der der Produktbildungen müssen sehr viel komplizierter sein, als dies bisher in der Literatur angenommen wurde. Für die Berechtigung einer solchen Vermutung gibt es mehrere experimentelle Hinweise:

Würden die Ionen, z. B. **g**, durch direkten Zerfall der Molekül-Ionen von **1** entstehen, dann sollte z. B. bei der Untersuchung des Isotopomeren [3.3-D<sub>2</sub>]-**1** das Signal  $m/z$  93 quantitativ zu  $m/z$  94 verschoben werden. Tatsächlich findet man aber unter Hochauflösungsbedingungen Ionen der Zusammensetzungen  $C_6H_6DN^+$  ( $m/z$  94) und  $C_6H_7N^+$  ( $m/z$  93) im Verhältnis 1,9:1. Dieser Befund, wie auch die Tatsache, daß aus den in den Positionen C<sub>(3)</sub>, C<sub>(5)</sub> und C<sub>(7)</sub> deuterierten Isotopomeren von **1** sowohl  $C_6H_7N^+$  als auch  $C_6H_6DN^+$  entstehen, ist nicht mit der Vorstellung eines direkten Zerfalls  $M^+ \rightarrow g$  verträglich. Daß **g** tatsächlich gar nicht direkt aus  $M^+$  entsteht, läßt sich experimentell leicht beweisen. Refokussierungsaufnahmen [8] belegen, daß als direkter Vorläufer für **g** das Ion **k** fungiert, und die (MIKES)-Spektren [9] von **k** belegen umgekehrt, daß das Ion **k** u. a. direkt zu **g** weiter zerfällt (siehe weiter unten). Der zweistufig verlaufende Prozeß für die Bildung von **g** (Schema 3) manifestiert sich auch direkt in den „low voltage“-Spektren: Verringert man die Ionisierungsenergie, so nimmt die rel. Intensität für  $m/z$  163 (**k**) stark zu, während die von  $m/z$  93 (**g**) rasch abnimmt (bei 70 eV beträgt das Verhältnis  $m/z$  163/ $m/z$  93 nur 0,62 und bei 20 eV bereits 6,5). Schließlich und endlich belegt das MIKES-Spektrum von **1**, in dem in erster Näherung die energetisch günstigsten Prozesse registriert werden, daß  $1^+$  praktisch ausschließlich zu **k** zerfällt.

Während der Prozeß  $1^+ \rightarrow k$  (Schema 3) regio-spezifisch unter Übertragung eines Wasserstoffes



Schema 3. Genese des Ions **g** aus  $1^+$ .

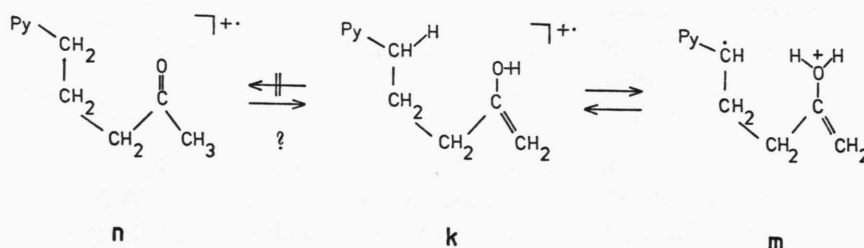
aus der C<sub>(7)</sub>-Position verläuft (z. B. erfolgt eine quantitative Verschiebung von  $m/z$  163 zu  $m/z$  164 bei [7.7-D<sub>2</sub>]-**1**), ist die Folgereaktion **k** → **g** in ihren Einzelheiten sehr viel komplizierter. Die Daten in Tab. I schließen mit Sicherheit einen *direkten* Zerfall **k** → **g** aus, da ein solcher Prozeß folgende Isotopenverteilung für  $m/z$  93, 94, 95 zur Folge haben müßte:  $k_1 \rightarrow m/z$  95 (100%);  $k_2 \rightarrow m/z$  93 (100%);  $k_3 \rightarrow m/z$  94 (100%);  $k_5, k_7 \rightarrow m/z$  93 (100%). Eine solche Verteilung wird aber nicht gefunden. Offensichtlich muß **k** vor dem unimolekularen Zerfall diverse Umlagerungen eingehen, an denen vor allem Wasserstoff-Platzwechsel zwischen dem Wasserstoff der C<sub>(11)</sub>-Methylengruppe und der OH-Funktion beteiligt sind (z. B.  $k \rightleftharpoons m$ , Schema 4). Die Annahme einer Isomerisierung der Enolform **k** zur Ketoform **n**, wäre mit den Daten in Tab. I ebenfalls völlig unverträglich; eine Reaktion **k** → **n** → **g** ergäbe eine Isotopenverteilung für **g**, wie sie auch für den direkten Zerfall **k** → **g** zu erwarten ist. Umgekehrt deutet der hohe Anteil von  $m/z$  94 (aus  $k_7$ ) bzw.  $m/z$  93, 94 (aus  $k_1$ ) auf einen der eigentlichen Dissoziation vorgelagerten Prozeß  $k \rightleftharpoons m$  hin. Es kann aber aufgrund der Daten in Tab. I nicht übersehen werden, daß bei diesem Wasserstoff-Platzwechsel in Wirklichkeit vermutlich neben **m** noch andere, bisher unbekannte Zwischenstufen durchlaufen werden. Hierfür sprechen der sehr starke Anteil von  $m/z$  93 bei  $k_3$ , wie auch die Genese von  $m/z$  94 aus  $k_2$  und  $k_5$ .

Bezüglich der Strukturen der aus **k** entstehenden  $C_6H_7N^+$ -Ionen,  $m/z$  93, könnte argumentiert wer-

Vorläufer <b>k</b>	Rel. Intensität von <b>g</b>		
	<i>m/z</i> 93 (D <sub>0</sub> )	<i>m/z</i> 94 (D <sub>1</sub> )	<i>m/z</i> 95 (D <sub>2</sub> )
[1.1-D <sub>2</sub> ]-1 <sup>+</sup> → PyCD <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(OH)=CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> k-1	9	28	63
[2.2-D <sub>2</sub> ]-1 <sup>+</sup> → PyCH <sub>2</sub> CD <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(OH)=CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> k-2	87	13	—
[3.3-D <sub>2</sub> ]-1 <sup>+</sup> → PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CD <sub>2</sub> C(OH)=CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> k-3	59	41	—
[5.5-D <sub>2</sub> ]-1 <sup>+</sup> → PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(OH)=CD <sub>2</sub> <sup>+</sup> k-5	87	13	—
[7.7-D <sub>2</sub> ]-1 <sup>+</sup> → PyCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(OD)=CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> k-7	41	59	—

Tab. I\*. Intensitäten der Ionengruppe *m/z* 93–95 der Ionen **g**.

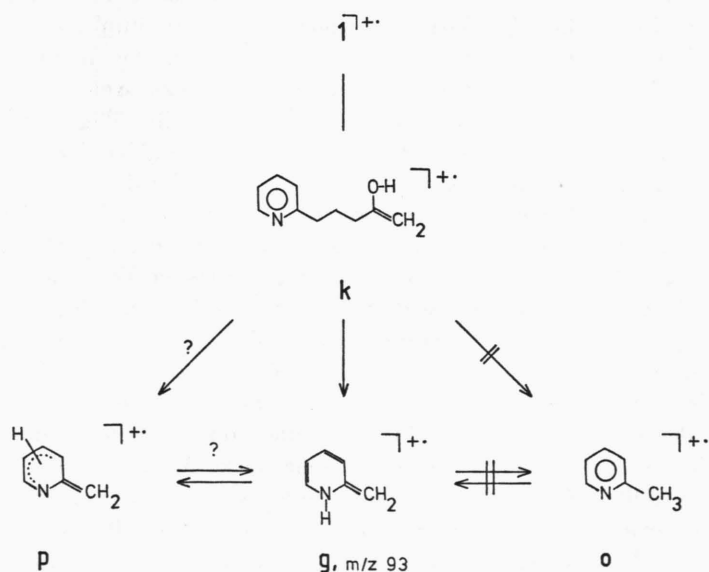
\* Die Intensitäten sind normiert auf  $\Sigma_{93}^{95} = 100\%$ . Die Daten wurden erhalten aus den MIKE-Spektren der Isotopomeren von **k**.



Schema 4.  
Wasserstoff-Platzwechsel in **k** vor dem Zerfall zu **g**.

den, daß diese gar nicht als **g** vorliegen, sondern vielleicht in der isomeren Form **o** existieren, die beide formal als Paare von Keto-Enolautomeren von Radikalkationen angesehen werden können [10]. Zur Klärung dieser Frage haben wir das Stoßaktivierungsspektrum (CA) [11] von *m/z* 93 (erzeugt aus **1**) aufgenommen und dieses mit demjenigen von

2-Methylpyridin, **o**, verglichen. Aus den Daten (Tab. II) ist zwingend zu schließen, daß die aus **1** erzeugten Ionen *m/z* 93 mit Sicherheit eine von **o** verschiedene Struktur besitzen müssen. Die Daten beweisen allerdings nicht positiv, daß der H-Transfer ausschließlich auf das N-Atom erfolgt (Ion **g**). Die Möglichkeit, daß hierbei z. B. ringprotonierte Ionen



Schema 5. Isomere C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>-Ionen (*m/z* 93).



Tab. II\*. Stoßaktivierungsspektren des Ions  $m/z$  93 ( $C_6H_7N^{+}$ ).

CA-Fragmente $m/z$	Vorläufer		1
	2-Methylpyridin		
92	158*	(65)	89* (52)
91	25		13* (6)
90	1,5		0,9
79	0,8		4,5
78	29*	(2)	13* (4)
77	1,5		1,8* (4)
76	2,3		0,9
75	0,8		0,9
67	9*	(6)	2,7* (3)
66	25*	(23)	15* (10)
65	48*	(4)	45* (21)
64	10		19
63	12		14
62	3		4,4
61	0,8		1,8
54	1,5		0,8
53	1,5		0,8
52	6,8		5,4
51	9		11
50	6		7,3
49	1,5		1,8
41	2,3		3,6
40	1,5		1,8
39	7,6		1,5
38	3,0		4,5
37	1,5		1,8

\* Die in Prozent angegebenen Intensitäten sind bezogen auf  $\Sigma_{37} = 100\%$ . Von der Normierung ausgenommen sind die Intensitäten jener Ionen, die unimolekulare Beträge enthalten können (gesternzte Zahlen). Die Daten der reinen MI-Spektren sind in Klammern gesetzt.

p entstehen, kann nicht mit letzter Sicherheit verneint werden; mangels geeigneter Referenz-Ionen ist dieses Problem z.Z. experimentell nicht lösbar.

Das Ion **k** scheint auch eine zentrale Rolle zu spielen bei der Erzeugung des Fragmentes  $m/z$  106, das aufgrund einer Hochoflösung die Zusammensetzung  $C_7H_8N^+$  besitzt und im 70-eV-Spektrum von **1** mit einer Intensität von 82% (bezogen auf den Basis-Peak  $m/z$  93) registriert wird.  $C_7H_8N^+$ -Ionen sind charakteristisch für die Massenspektren von Pyridinderivaten [12], und aus [ $^2H$ ]- und [ $^{13}C$ ]-Markierungsstudien ist zu schließen, daß für die zerfallenden  $C_7H_8N^+$ -Ionen von den beiden Valenzisomeren **q** und **r** praktisch nur **q** zu berücksichtigen ist [13].

Besitzen die aus **1** erzeugten  $C_7H_8N^+$ -Ionen auch die Struktur **q** und wie entstehen diese Spezies? Antworten auf diese Fragen gibt wiederum die kombinierte Anwendung verschiedener Methoden.

Erste Hinweise, daß  $m/z$  106 nicht direkt aus dem Molekül-Ion von **1** entsteht, sondern  $m/z$  163 (**k**) als Zwischenstufe hat, erhält man wieder aus dem Vergleich der 70 eV und „low voltage“-Spektren. Hieraus folgt, daß das Intensitätsverhältnis  $m/z$  163/ $m/z$  106 von 0,71 auf 6,4 ansteigt, wenn die Ionisierungsenergie von 70 auf 20 eV gesenkt wird. Refokussierungsaufnahmen belegen ferner, daß für  $C_7H_8N^+$  als einziger Vorläufer das Ion  $m/z$  163 fungiert, und das MIKE-Spektrum von  $m/z$  163 beweist umgekehrt, daß  $m/z$  163 u.a. direkt zu  $m/z$  106 zerfällt. Auch die [ $^2H$ ]-Markierungsverteilungen wären mit einem direkten Zerfall  $M^+ \rightarrow m/z$  106 nicht verträglich. So beobachtet man im 70-eV-Spektrum von [ $7.7-D_2$ ]-**1** Signale bei  $m/z$  106 und 107 im Verhältnis 1:0,95 oder von [ $1.1-D_2$ ]-**1** Signale bei  $m/z$  106, 107, 108 im Verhältnis 1:5:2. Alle Ergebnisse lassen sich jedoch gut erklären, wenn das Ion **k** als Zwischenstufe für die Genese von  $C_7H_8N^+$  akzeptiert wird. Allerdings sind auch hier (siehe Diskussion weiter oben für **k**  $\rightarrow$  **g**, Schema 3) dem Zerfall von **k** Wasserstoff-Platzwechsel vorgelegt, an denen vor allem die Wasserstoffe der Hydroxyl- und der  $C_{(1)}$ -Methylengruppe (Schema 4, **k**  $\rightleftharpoons$  **m**) beteiligt sind (Tab. III).

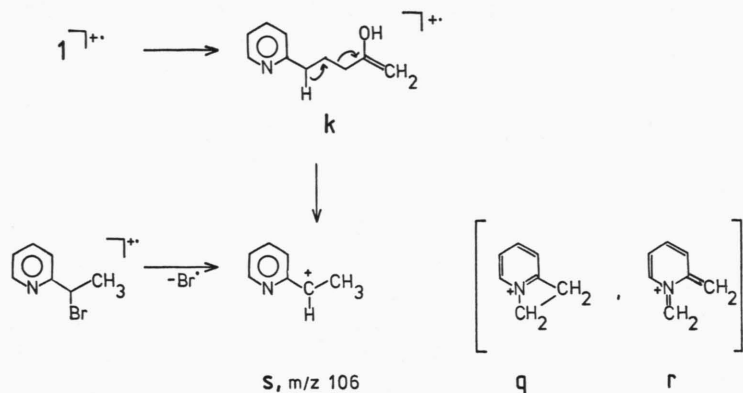
 Tab. III\*. Intensitäten der Ionengruppe  $m/z$  106–108 (MIKE-Spektren der Isotopomeren  $k_1^{**}$ ).

Vorläufer	$m/z$ 106 ( $D_0$ )	$m/z$ 107 ( $D_1$ )	$m/z$ 108 ( $D_2$ )
<b>k-1</b>	9	78	13
<b>k-2</b>	—	6	94
<b>k-3</b>	79	21	—
<b>k-5</b>	92	8	—
<b>k-7</b>	23	77	—

\* Die Intensitäten sind normiert auf  $\Sigma_{108} = 100\%$ .

\*\* Zur Bedeutung von  $k_1$  siehe Tab. I, Spalte 1.

Welche Struktur besitzt nun das  $C_7H_8N^+$ -Ion, wenn es aus **k** entsteht, aber nur noch so wenig innere Energie besitzt, daß es nicht weiterzerfällt? Eine Antwort hierauf geben die in Tab. IV zusammengestellten Daten der CA-Spektren für  $m/z$  106-Ionen, die aus zwei verschiedenen Vorläufern erzeugt wurden (**1** und 1-Brom-1-(2-pyridyl)ethan). Auffallend ist zunächst, daß die beiden CA-Spektren innerhalb der Meßgenauigkeit praktisch identisch sind, woraus zu schließen ist, daß aus beiden Vorläufern ein strukturgleiches  $C_7H_8N^+$ -Ion erzeugt wird; dies könnte natürlich **q** oder auch **r**

Schema 6. Genese von  $C_7H_8N^+$ -Ionen.Tab. IV\*. Stoßaktivierungsspektren des Ion  $m/z$  106 ( $C_7H_8N^+$ ).

CA-Fragmente $m/z$	Vorläufer 1-Brom-2-(2-pyridyl)-ethan	<b>1</b>
105	202**	334**
104	244**	261**
91	8	8
78	332**	229**
65	16	17
63	11	11
51	51	50
39	10	10
28	4	4

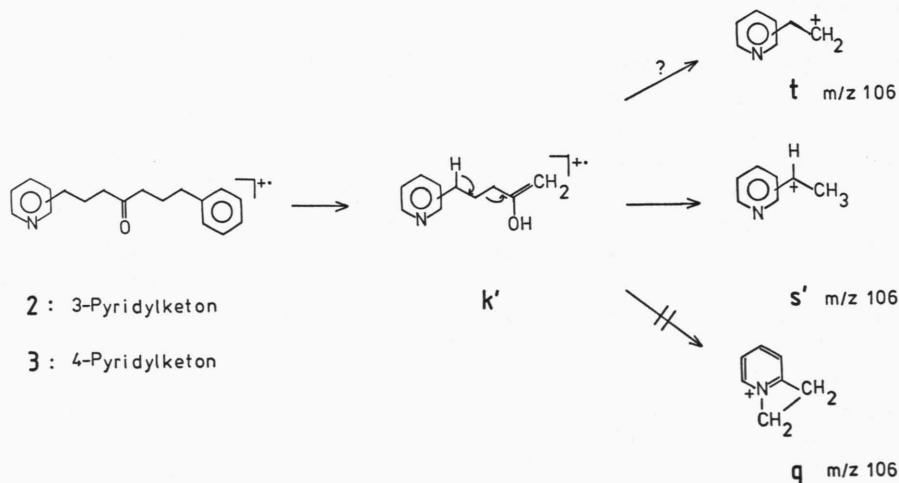
\* Siehe Fußnote zur Tab. II;

\*\* MI-Beiträge; Signal von der Normierung ausgeschlossen.

sein. Die Tatsache, daß aus  $C_7H_8N^+$  stoßinduziert  $CH_3\cdot$  eliminiert wird (CA-Fragment  $m/z$  91), weist jedoch darauf hin, daß  $C_7H_8N^+$  eine Methylgruppe als Strukturelement enthalten sollte. Wir bevor-

zugen deshalb als wahrscheinlichste Struktur der (nicht-zerfallenden)  $C_7H_8N^+$ -Ionen, die Struktur **r** (Schema 6), die aus **k** in der Weise entstehen kann, daß Bruch der (C-C)-Bindung gekoppelt ist mit einer [1,2]-H-Wanderung [14].

Einen weiteren Hinweis, daß die  $C_7H_8N^+$ -Ionen nicht als **q** oder **r** vorliegen, liefert die Untersuchung der mit **1** stellungsisomeren Ketone **2** und **3**. Auch hier wird in den 70-eV-Spektren ein intensives Signal bei  $m/z$  106 registriert (**1**: 82%; **2**: 93%; **3**: 74%), das – wie Refokussierungsaufnahmen belegen – ebenfalls in einem Zweistufenprozeß *via*  $m/z$  163 entsteht. Im Gegensatz zu **1** kann bei **2** und **3** der Bruch der (C-C)-Bindung aus konstitutionellen Gründen grundsätzlich nicht durch Nachbargruppenbeteiligung des Stickstoffs unterstützt werden; Zerfall der Zwischenstufe **k'** unter Erzeugung eines primären Kations **t** ist beliebig unwahrscheinlich, da solche Spezies entweder gar nicht exi-

Schema 7. Genese von  $C_7H_8N^+$  ( $m/z$  106) aus **2** und **3**.

stieren oder energetisch unattraktiv sind. Erklären lassen sich die experimentellen Befunde, wenn für den Zerfall von **2** und **3** zu  $m/z$  106 ebenfalls eine Kopplung von (C-C)-Dissoziation und H-Wanderung vorliegt (Schema 7;  $k' \rightarrow s'$ ). Die ausgeprägte Tendenz zur Bildung von  $m/z$  106 ( $C_7H_8N^+$ ) bei 3-Pyridylpropan-1-ol [15] ist vermutlich auf einen ähnlichen Zerfallsmechanismus zurückzuführen [16].

## Experimenteller Teil

### A) Spektroskopische Messungen

Die 70 eV- und die „low voltage“-Massenspektren wurden an einem Massenspektrometer Varian MAT 311A aufgenommen: Emissionsstrom 500  $\mu$ A (kombinierte EI/CI-Ionenquelle), Temperatur der Ionenquelle 180–200 °C, direkte Probenzufuhr. Hochoflösungen wurden an einem Varian MAT 711 bestimmt: Ionisierungsenergie 70 eV, Emissionsstrom 0,5 mA, Temperatur der Ionenquelle 180–200 °C, Auflösungsvermögen 10000–15000 (10% Tal-Definition). Die MI- und CA-Spektren [8, 9] wurden am MAT 311A unter Benutzung der „linked scan“-Technik [18] aufgenommen. Ionisierungsenergie 70 eV, Emissionsstrom 1 mA, Beschleunigungsspannung 3 kV, Stoßgas (für CA) Luft (Reduktion der Intensität des Vorläufer-Ions auf ca. 33%). IR-Spektren wurden mit den Geräten Beckman IR 9 oder IR 4230 aufgenommen. H-NMR-Spektren wurden an den Varian-Instrumenten EM 390, XL 100, HA 100 oder dem Bruker WH 270 gemessen. Die chemische Verschiebung,  $\delta$ , ist in ppm angegeben und die Kopplungskonstante,  $J$ , in Hz.

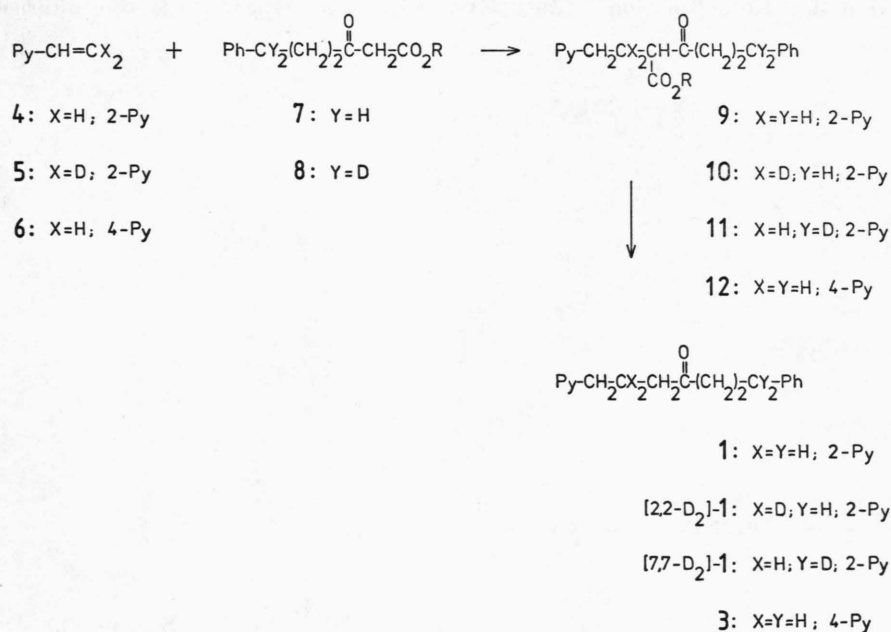
Als interner Standard wurde Tetramethylsilan verwendet.

### B) Präparativer Teil

Säulenchromatographische Trennung (SC) wurden an  $Al_2O_3$  (neutral, Aktivitätsstufe I) oder an Kieselgel (0,2–0,5 mm Korngröße) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde DC Kieselgel 60 F 254 (Merck, Darmstadt) verwendet. Zur Synthese der D-markierten Verbindungen wurden folgende Reagentien eingesetzt:  $LiAlD_4$  (> 99%  $D_4$ ; Merck, Sharp und Dohme, München),  $NaBD_4$  (> 98%  $D_4$ ; dto.),  $CD_3COOD$  (> 99,5%  $D_4$ ; Aldrich, Beerse);  $D_2O$  (> 99%  $D_2$ ; Merck, Sharp und Dohme, München). Die [D]-Einbaurrate wurde aus den bei ca. 20 eV aufgenommenen Massenspektren ermittelt.

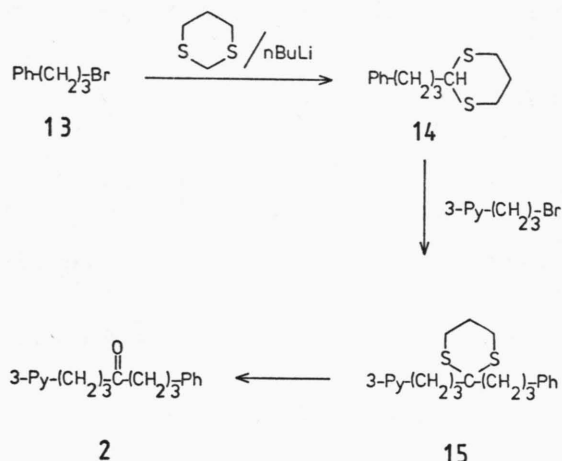
Für die Synthese der Verbindungen **1**, **3**, [2,2- $D_2$ ]-**1** und [7,7- $D_2$ ]-**1** erwies sich die in Schema 8 skizzierte Reaktionsfolge als optimal. Hierbei werden in Anlehnung an Untersuchungen von Boekelheide [19] und Doering [20] die Anionen von  $\beta$ -Ketoestern an 2- bzw. 4-Vinylpyridin addiert, die so erhaltenen  $\beta$ -Ketoester verseift und *via* Decarboxylierung in die entsprechenden Alkanone umgewandelt. Bei Verwendung entsprechend [D]-markierter Vorläufer (**5**, **7** und **8**) ließen sich die an  $C_{(2)}$  und  $C_{(7)}$  spezifisch deuterierten Substrate herstellen.

Zur Synthese des 7-Phenyl-1-(3-pyridyl)-heptan-4-ons (**2**) erwies sich die in Schema 9 dargestellte Reaktionssequenz als vorteilhaft. Hierbei wird 3-Phenylpropylbromid (**13**) mit lithiiertem 1,3-Dithian zu **14** umgesetzt [21], anschließend mit 3-(3-Pyridyl)-propylbromid (C-C)-verknüpft (**14**  $\rightarrow$  **15**) und aus **15**



Schema 8.





Schema 9.

durch oxidative Thioketalspaltung das Keton **2** erhalten. Diese Reaktionssequenz ließ sich durch Verwendung geeignet [D]-markierter Substrate sehr vorteilhaft zur Herstellung verschiedener [D]-Analoga von **2** ausnutzen [5].

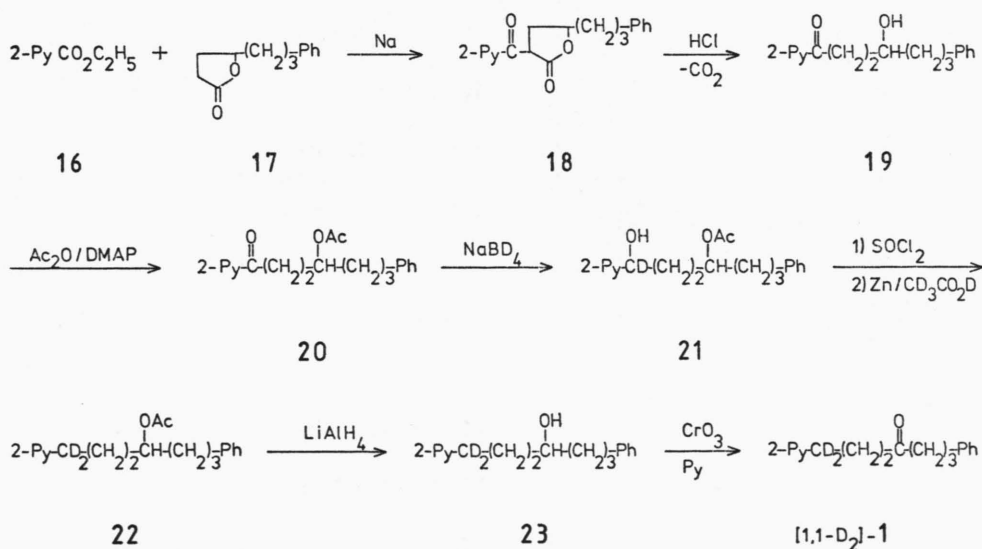
Für die Synthese der an C<sub>(1)</sub>, C<sub>(3)</sub> und C<sub>(5)</sub> deuterierten Ketone **1** ließ sich die in Schema 8 beschriebene Reaktionsfolge nicht verwenden, da ausgeprägte H/D-Austauschprozesse bei den einzelnen Reaktionen auftraten [5]. Als zweckmäßig erwies sich ein von Winterfeld [22] und Mujadera [23] vorgeschlagenes Verfahren, bei dem 2-Pyridin-carbonsäureester (**16**) mit diversen phenylalkyl-substituierten  $\gamma$ -Butyrolactonen (**17**) basenkatalysiert verknüpft werden und anschließend *via* Decarboxylierung, Reduktion der Ketonfunktion

zur CH<sub>2</sub>-Gruppe [24] und Oxidation der OH-Funktionen zum Keton die gewünschten Produkte mit hohen [D]-Einbauraten in mäßig bis guter Ausbeute erhalten wurden. Im einzelnen wurden die in den Schemata 10–12 skizzierten Reaktionsfolgen benutzt [5].

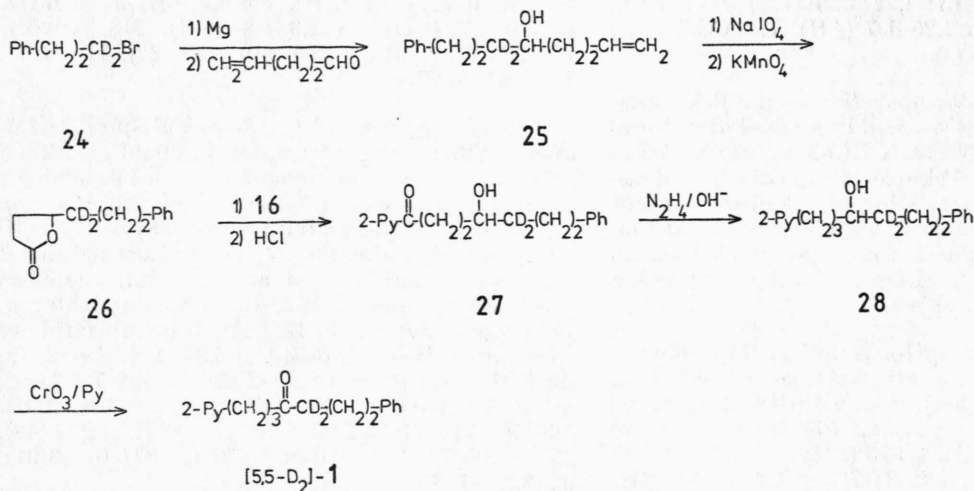
**6-Phenyl-3-oxo-hexansäuremethylester (7)** wurde nach bekannten Verfahren [25] durch Acylierung von Acetessigester mit 4-Phenylbutansäurechlorid und anschließender Säurespaltung in 64% Ausbeute als farbloses Öl erhalten (Sdp. 130 °C/0,1 Torr). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): m 7,3–6,9 (5H), s 3,67 (3H), s 3,27 (2H), t 2,58 (2H) *J* = 7 Hz, t 2,45 (2H) *J* = 7 Hz, m 2,1–1,7 (2H). Zwei zusätzliche Singulets bei 12,04 bzw. 4,87 ppm werden der Enolform von **7** zugeschrieben. Integration der H-NMR-Signale liefert für die Keto/Enolformen ein Verhältnis von 4:1. IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1745 cm<sup>-1</sup> (s), 1720 (s), 1235 (s). MS (70 eV) u. a.: *m/z* 220 (M<sup>+</sup>, 1%), 202 (17), 147 (13), 116 (43), 104 (100), 91 (37).

[6.6-D<sub>2</sub>]-**6-Phenyl-3-oxo-carbonsäuremethylester (8)** wurde analog zur Herstellung von **7** in 60% Ausbeute aus Acetessigester und [4.4-D<sub>2</sub>]-4-Phenylbutansäure [26] erhalten.

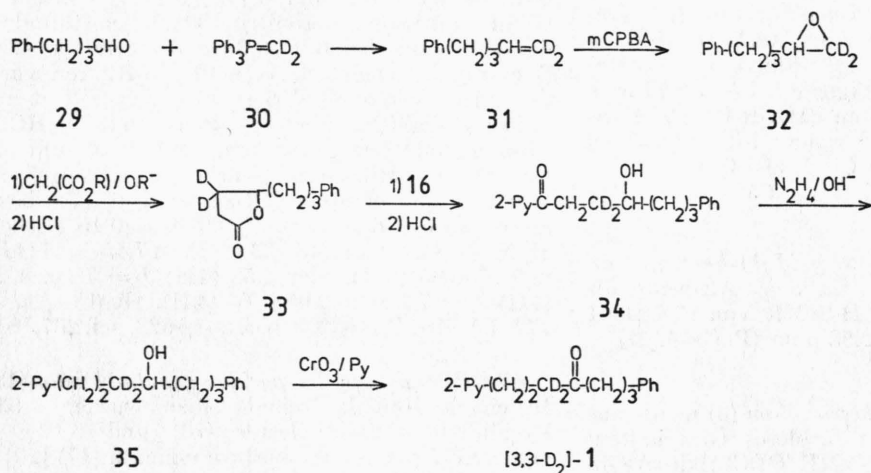
*Addition von 7 und 8 an Vinylpyridin (Allgemeine Vorschrift):* In einem 25 ml Zweihalskolben wurden 10 mmol 6-Phenyl-3-oxo-hexansäuremethylester (**7**) vorgelegt, mit 50 mg sorgfältig gereinigtem Natrium versetzt und solange auf 80 °C erwärmt, bis die Reaktion abgeschlossen war. Anschließend wurden 5 mmol frisch destilliertes Vinylpyridin **4** zugetropft, die Lösung 5 h bei 130 °C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 6 N HCl zersetzt. Nach Extraktion mit Ether wurde die wäßrige



Schema 10.



Schema 11.



Schema 12.

Phase mit 12 N NH<sub>3</sub> auf pH 8 eingestellt und erneut mit Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden getrocknet, einrotiert und der Rückstand an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, 5% H<sub>2</sub>O) mit Ether/Petrolether (40/60) chromatographiert.

6-Phenyl-3-oxo-2-[2'-(2-pyridyl)-ethyl]-hexansäuremethylester (9) wurde in 41% Ausbeute als schwach gelb gefärbtes Öl erhalten. *R<sub>f</sub>* (DC) = 0,45 (Ether). <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): ddd 8,42 (1H) *J* = 5; 2,5 und 1 Hz, dt 7,47 (1H) *J* = 7 und 2 Hz, m 7,3-6,9 (7H), s 3,62 (3H), t 3,44 (1H) *J* = 7 Hz, m 2,9-1,7 (10H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1745 cm<sup>-1</sup> (s), 1715 (s).

[1'-1'-D<sub>2</sub>]-6-Phenyl-3-oxo-2-[2'-(2-pyridyl)-ethyl]-hexansäuremethylester (10) wurde analog zu 9 aus 5 und 7 [27] in 43% Ausbeute als gelbgefärbtes Öl

erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 10 tritt das Signal bei δ = 3,44 ppm (CD<sub>2</sub>CH(CO)COOR) als verbreitertes Singulett auf.

[6.6-D<sub>2</sub>]-6-Phenyl-3-oxo-2-[2'-(2-pyridyl)-ethyl]-hexansäuremethylester (11) wurde aus 4 und 8 in 40% Ausbeute als gelbgefärbtes Öl erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): ddd 8,43 (1H) *J* = 5; 2,5 und 1 Hz, dt 7,5 (1H) *J* = 7 und 2 Hz, m 7,3-6,9 (7H), s 3,62 (3H), t 3,4 (1H), t 2,7 (2H) *J* = 7 Hz, m 2,6-2,1 (4H), t(br) 1,83 (2H) *J* = 7 Hz.

6-Phenyl-3-oxo-2-[2'-(4-pyridyl)-ethyl]-hexansäuremethylester (12) wurde in 40% Ausbeute als gelblich gefärbtes Öl aus 6 und 7 hergestellt. *R<sub>f</sub>* (DC) = 0,17 (Ether). <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): d(br) 8,38 (2H) *J* = 5 Hz, m 7,3-7,05 (5H), d(br) 6,97 (2H)



$J = 5$  Hz, s 3,64 (3H), t 3,25 (1H)  $J = 7$  Hz, m 2,8–2,3 (6H), m 2,25–1,7 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1745 cm<sup>-1</sup> (s), 1715 (s).

*Verseifung und Decarboxylierung der β-Ketoester 9–12 (Allgemeine Vorschrift):* 4 mmol des Ketoesters wurden mit 5 ml 6 N HCl 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit 12 N NH<sub>3</sub> schwach alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einrotieren der org. Phase wurde der Rückstand an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, 5% H<sub>2</sub>O) mit Ether/Petrolether (40/60) chromatographiert.

*7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on (1)* wurde aus **9** in 81% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,25 (Ether). H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): ddd 8,52 (1H)  $J = 5$ ; 2,5 und 1 Hz, dt 7,58 (1H)  $J = 8$  und 2 Hz, m 7,4–7,0 (7H), t 2,75 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,58 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,4 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,36 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,15–1,6 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1720 (s). MS: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO ber. 267,1623, gef. 267,1628.

*[2.2-D<sub>2</sub>]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on ([2.2-D<sub>2</sub>]-1)* wurde aus **10** in 78% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Im H-NMR-Spektrum (270 MHz) von [2.2-D<sub>2</sub>]-1 treten die Signale bei  $\delta = 2,77$  ppm (PyCH<sub>2</sub>) und  $\delta = 2,41$  ppm (PyCH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) als verbreiterte Singulets auf, während das Signal bei  $\delta = 1,89$  ppm (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) als Quintett mit  $J = 7$  Hz registriert wird. D<sub>2</sub> = 95%, D<sub>1</sub> = 4%, D<sub>0</sub> = 1%.

*[7.7-D<sub>2</sub>]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on ([7.7-D<sub>2</sub>]-1)* wurde aus **11** in 80% Ausbeute als farbloses Öl isoliert. Im H-NMR von [7.7-D<sub>2</sub>]-1 fehlt das Signal bei  $\delta = 2,58$  ppm (PhCH<sub>2</sub>). D<sub>2</sub> = 85%, D<sub>1</sub> = 10%, D<sub>0</sub> = 5%.

*7-Phenyl-1-(4-pyridyl)-heptan-4-on (3)* wurde aus **12** in 74% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,12 (Ether). H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): d(br) 8,48 (2H)  $J = 5$  Hz, m 7,4–7,0 (7H), t(br) 2,6 (4H)  $J = 7$  Hz, t 2,37 (4H)  $J = 7$  Hz, m 2,1–1,7 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1715 cm<sup>-1</sup> (s). MS: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO ber. 267,1623, gef. 267,1631.

*2-(3-Phenylpropyl)-1.3-Dithian (14):* 4,8 g 1.3-Dithian/50 ml abs. THF wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf -80 °C gekühlt und mit 20 ml *n*-BuLi/Hexan-Lösung (20%) versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei -20 °C wurde erneut auf -80 °C gekühlt und anschließend 7,9 g 1-Brom-3-phenylpropan (**13**) innerhalb von 5 min zugetropft. Nach Rühren bei 0 °C (14 h) wurde die Lösung mit 200 ml Petrolether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) verdünnt, mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zersetzt und mit NaCl-Lösung und H<sub>2</sub>O gewaschen. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet, einrotiert und der Rückstand an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, 5% H<sub>2</sub>O) mit Ether/Petrolether (1:9) chromatographiert. **14** wurde in 84% Ausbeute als farbloses Öl isoliert (Sdp. 140 °C/0,1 Torr). H-NMR

(CCl<sub>4</sub>): m 7,25–7,1 (5H), t 4,05 (1H)  $J = 6$  Hz, m 3,0–2,7 (6H), m 2,3–1,8 (6H). MS (70 eV):  $m/z$  238 (M<sup>+</sup>, 51%), 134 (50), 120 (22), 119 (100), 104 (51), 91 (55).

*2-(3-Phenylpropyl)-2-[3-(3-pyridyl)-propyl]-1.3-dithian (15):* 2,38 g **14** wurden in 20 ml abs. THF gelöst und analog zur Herstellung von **14** metalliert (5 ml *n*-BuLi/Hexan-Lösung). Nach Zugabe von 2,0 g 1-Brom-3-(3-pyridyl)-propan [**28**] bei -30 °C wurde die Reaktionslösung sieben Tage bei dieser Temperatur gerührt und anschließend, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. **15** wurde chromatographisch gereinigt und in 45% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. H-NMR (CCl<sub>4</sub>): d 8,34 (1H)  $J = 2$  Hz, dd 8,31 (1H)  $J = 5$  und 2 Hz, m 7,4–7,2 (1H), m 7,2–6,9 (6H), m 2,7–2,4 (8H), m 2,0–1,5 (10H). MS (70 eV):  $m/z$  357 (M<sup>+</sup>, 39%), 283 (27), 238 (48), 237 (33), 107 (26), 106 (100), 105 (88), 104 (10), 93 (91), 92 (32), 91 (13).

*7-Phenyl-1-(3-pyridyl)-heptan-4-on (2):* 0,53 g N-Chlorsuccinimid und 0,77 g AgNO<sub>3</sub> wurden in 10 ml wäßrigem Acetonitril (80%) gelöst und zu dieser Lösung bei 0 °C 0,36 g **15** (gelöst in 1 ml Acetonitril) zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Ether extrahiert, die org. Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Ether chromatographiert. **2** wurde in 80% Ausbeute als farbloses Öl isoliert.  $R_f$  (DC) = 0,15 (Ether). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): m 8,43–8,3 (2H), m 7,45–7,25 (1H), m 7,25–6,95 (6H), t(br) 2,58 (4H)  $J = 7$  Hz, t 2,3 (4H)  $J = 7$  Hz, m 2,05–1,65 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1720 (s). MS: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO, ber. 267,1623, gef. 267,1618.

*4-(3-Phenylpropyl)-2-pyridoyl-γ-butyrolacton (18):* In einem 100 ml Dreihalskolben wurden 4,53 g Pyridicarbonsäureethylester (**16**) und 6,12 g 4-Hydroxy-7-phenylheptansäure-γ-lacton (**17**) [**29**] in 50 ml abs. Benzol vorgelegt, mit 50 mg Natrium versetzt und kurz auf 70 °C erwärmt. Nach dem Einsetzen der Reaktion (Braunfärbung) wurde die Innentemperatur bei 40–50 °C gehalten und portionsweise wurden weitere 0,64 g Natrium zugegeben. Anschließend wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt, die auf Raumtemperatur gekühlte Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O extrahiert, die wäßrige Phase mit 2 N HCl neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet, einrotiert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Hierbei fiel in 50% Ausbeute **18** an. Die Verbindung war trotz SC-Trennung verunreinigt und wurde ohne weitere Reinigung zu **19** umgesetzt.

*4-Hydroxy-7-phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-1-on (19):* 4,64 g **19** wurden mit 30 ml 6 N HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisieren mit 12 N NH<sub>3</sub> wurde mit Ether extrahiert, die org. Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Der Rück-

stand wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether). **19** wurde in 70% Ausbeute als schwach gelb gefärbtes Öl isoliert.  $R_f$  (DC) = 0,36 (Ether). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): d(br) 8,64 bzw. 8,5 (1H)  $J = 5$  Hz, dt 7,97 bzw. 7,8 (1H)  $J = 8$  und 2 Hz, m 7,5–7,1 (7H), m 3,7–3,1 (3H), t(br) 2,6 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,3–1,4 (6H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 3640 cm<sup>-1</sup> (sw), 3450 (br), 1700 (s). MS (70 eV):  $m/z$  283 (M<sup>+</sup>, 1%), 265 (1), 205 (5), 104 (100), 91 (50), 79 (7), 78 (11), 77 (9).

**4-Acetoxy-7-phenyl-1-pyridyl-heptan-1-on** (**20**): 1,13 g **19** wurden mit 0,5 g Essigsäureanhydrid, 0,5 g Triethylamin und 50 mg 4-N,N-Dimethylamino-pyridin (DMAP) [30] versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 ml CH<sub>3</sub>OH wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether). Man erhielt **20** in 78% Ausbeute als schwach gelb gefärbtes Öl.  $R_f$  (DC) = 0,23 (Ether/Petrolether 1:1). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): d(br) 8,6 (1H)  $J = 5$  Hz, dd(br) 7,97 (1H)  $J = 8$  und 2 Hz, dt 7,83 (1H)  $J = 8$  und 2 Hz, ddd 7,33 (1H)  $J = 8$ ; 5 und 2 Hz, m 7,2–7,0 (5H), m 5,1–4,8 (1H), t 3,1 (2H)  $J = 7$  Hz, t(br) 2,57 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,0–1,8 (2H), s 1,9 (3H), m 1,75–1,5 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1735 cm<sup>-1</sup> (s), 1700 (s), 1245 (s). MS (70 eV):  $m/z$  325 (M<sup>+</sup>, 4%), 265 (15), 106 (27), 104 (100), 91 (25), 79 (6), 78 (15).

**[1-D<sub>1</sub>]-4-Acetoxy-7-phenyl-1-[2-pyridyl]-heptan-1-ol** (**21**): 0,65 g **20** wurden in 20 ml Isopropanol/H<sub>2</sub>O (85:15) mit 25 mg NaBD<sub>4</sub> versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zersetzen mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und mehrfacher Extraktion mit Ether wurde das erhaltene Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether). **21** wurde in 80% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,27 (Ether). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): d(br) 8,5 (1H)  $J = 5$  Hz, dt 7,61 (1H)  $J = 7$  und 2 Hz, m 7,2–7,0 (7H), m 5,1–4,7 (1H), s(br) 4,2 (1H), m 2,8–2,5 (2H), s 2,0 (3H), m 1,9–1,3 (8H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 3450 cm<sup>-1</sup> (br), 1740 (s), 1250 (s). MS (70 eV):  $m/z$  328 (M<sup>+</sup>, 29%), 269 (10), 268 (10), 267 (10), 251 (6), 212 (14), 110 (90), 109 (100), 104 (57), 91 (40).

**[1.1-D<sub>2</sub>]-4-Acetoxy-7-phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan** (**22**): 0,33 g **21** wurden in 2 ml abs. Benzol gelöst, bei 0 °C mit 0,14 g SOCl<sub>2</sub> versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden das überschüssige SOCl<sub>2</sub> abgezogen, der Rückstand in 1,3 ml CD<sub>3</sub>COOD aufgenommen, 0,16 g Zn-Staub zugegeben und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Reaktionslösung wurde dann mit 12 N NH<sub>3</sub> auf pH 8 eingestellt und ausgeethert, die org. Phase wurde getrocknet und einrotiert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether). **22** wurde in 55% Ausbeute als farbloses Öl isoliert.  $R_f$  (DC) = 0,54 (Ether). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): dd 8,47 (1H)  $J = 5$  und 2 Hz, dt 7,50 (1H)  $J = 7$  und 2 Hz, m 7,2–6,9 (7H), m 5,04–4,75 (1H), t(br) 2,57 (2H)  $J = 7$  Hz, s 1,97 (3H), m 1,8–1,35 (8H). IR (CCl<sub>4</sub>)

u. a.: 1735 cm<sup>-1</sup> (s), 1250 (s). MS (70 eV):  $m/z$  313 (M<sup>+</sup>, 5%), 270 (6), 254 (18), 253 (9), 104 (100), 95 (70), 94 (37).

**[1.1-D<sub>2</sub>]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-ol** (**23**): 0,16 g **22** wurden in 10 ml abs. Ether gelöst und mit 38 mg LiAlH<sub>4</sub> bei Raumtemperatur reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und **23** in 96% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,16 (Ether). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): ddd 8,41 (1H)  $J = 5$ ; 2 und 1 Hz, dt 2,45 (1H)  $J = 7$  und 2 Hz, m 7,2–6,9 (7H), m 3,65–3,45 (1H), m 3,05–2,87 (1H), t 2,59 (2H)  $J = 7$  Hz, m 1,95–1,3 (8H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 3620 cm<sup>-1</sup> (sw), 3350 (br). MS (70 eV) u. a.:  $m/z$  271 (M<sup>+</sup>, 4%).

**[1.1-D<sub>2</sub>]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on** ([1.1-D<sub>2</sub>]-**1**): 0,1 g **23** wurden bei 0 °C zu einer Suspension von 0,2 g CrO<sub>3</sub> in 3 ml abs. Pyridin gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit 20 ml abs. Ether wurde vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether) und [1.1-D<sub>2</sub>]-**1** in 88% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,25 (Ether). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): dd(br) 8,4 (1H)  $J = 5$  und 2 Hz, dt 7,47 (1H)  $J = 8$  und 2 Hz, m 7,25–6,9 (7H), t 2,57 (2H)  $J = 7$  Hz, t(br) 2,33 (4H), m 2,1–1,7 (6H). D<sub>2</sub> = 72%, D<sub>1</sub> = 22%, D<sub>0</sub> = 6%.

**[6.6-D<sub>2</sub>]-5-Hydroxy-8-phenyl-octen-1** (**25**): 8 g [1.1-D<sub>2</sub>]-1-Brom-3-phenylpropan wurde grignardiert, auf 0 °C gekühlt, mit 3,36 g Penten-4-ol-1 [32] in 20 ml abs. Ether versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 10-proz. eiskalter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> vorsichtig zersetzt, mit Ether extrahiert, die org. Phasen neutral gewaschen, getrocknet und einrotiert. Die fraktionierte Destillation des Rückstandes lieferte **25** als farbloses Öl in 67% Ausbeute (Sdp. 98–100 °C/0,1 Torr). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): m 7,3–6,95 (5H), ddt 5,75 (1H)  $J = 16$ ; 10 und 7 Hz, dd(br) 4,97 (2H)  $J = 16$  und 10 Hz, t(br) 3,55 (1H)  $J = 6$  Hz, t 2,6 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,3–1,9 (2H), m 1,8–1,4 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 3640 cm<sup>-1</sup> (m), 1640 (m), 920 (s). MS (70 eV):  $m/z$  206 (M<sup>+</sup>, 4%), 188 (7), 146 (6), 133 (15), 105 (15), 104 (100), 92 (11), 91 (31).

**[5.5-D<sub>2</sub>]-4-Hydroxy-7-phenyl-heptansäure-γ-lacton** (**26**): 1,63 g **25** wurden in 700 ml wäbriger NaIO<sub>4</sub>/KMnO<sub>4</sub>-Lösung [33] 4 h bei Raumtemperatur intensiv geschüttelt. Anschließend wurde mit 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, das überschüssige Oxidationsmittel mit NaHSO<sub>3</sub>-Lösung zerstört und mit Ether extrahiert. Die etherische Phase wurde neutral gewaschen, getrocknet und einrotiert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether/Petrolether (60/40)). **26** wurde in 55% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,16 (Ether/Petrolether (1:1)). H-NMR (CCl<sub>4</sub>): m 7,3–7,1 (5H), t(br) 4,35 (1H)  $J = 7$  Hz, t 2,7 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,5–2,1 (2H), m 1,9–1,5 (4H). IR (CCl<sub>4</sub>) u. a.: 1780 (s). MS

(70 eV):  $m/z$  206 ( $M^+$ , 6%), 188 (3), 146 (4), 133 (7), 105 (12), 104 (100), 92 (6), 91 (27).

[5.5- $D_2$ ]-4-Hydroxy-7-phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on (27) wurde aus 26 analog zur Herstellung von 19 in 34% Ausbeute als nicht ganz reines Produkt erhalten.  $R_f$  (DC = 0,36 (Ether)).

[5.5- $D_2$ ]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-ol (28): 0,43 g 27 wurden mit 0,3 g  $N_2H_4/H_2O$  (80%) und 5 ml  $CH_3OH$  2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden das überschüssige Hydrazin und Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 5 ml abs. Toluol aufgenommen und nach Zugabe von 50 mg K-O-*t*-Butylat 2 h unter Rückfluß erhitzt [34]. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit  $H_2O$  extrahiert. Die org. Phase wird einrotiert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. 28 wird in 78% Ausbeute als farbloses Öl erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,16 (Ether). H-NMR ( $CCl_4$ ): ddd 8,43 (1H)  $J = 5$ ; 2 und 1 Hz, m 7,6–7,4 (1H), m 7,25–6,95 (7H), t(br) 3,56 (1H)  $J = 7$  Hz, t 2,78 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,59 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,0–1,25 (6H). IR ( $CCl_4$ ) u. a.: 3640  $cm^{-1}$  (sw), 3340 br. MS (70 eV):  $m/z$  271 ( $M^+$ , 3%), 270 (3), 150 (27), 120 (20), 106 (20), 104 (12), 93 (100), 91 (30), 79 (17), 78 (20), 77 (15).

[5.5- $D_2$ ]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on ([5.5- $D_2$ ]-1) wurde aus 28 analog zur Herstellung von [1.1- $D_2$ ]-1 in 83% Ausbeute erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,25 (Ether). H-NMR ( $CCl_4$ ): m 8,55–8,4 (1H), m 7,6–7,4 (1H), m 7,3–6,9 (7H), t 2,73 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,57 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,34 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,1–1,7 (4H).  $D_2 = 73\%$ ,  $D_1 = 23\%$ ,  $D_0 = 4\%$ .

[1.1- $D_2$ ]-5-Phenylpenten-1 (31): 23 g  $Ph_3PCD_3I$  wurden in 120 ml abs. THF suspendiert und bei 0 °C tropfenweise mit 25,8 ml *n*-BuLi/*n*-Hexan-Lösung (20%) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 8,4 g 4-Phenylbutanal (29) [35] in 60 ml abs. THF zugetropft und anschließend unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen des Reaktionsvolumens wurde mit 100 ml PE versetzt, vom ausfallenden  $Ph_3PO$  abfiltriert (über  $SiO_2$ ), das Filtrat eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ether/Petrolether, 1:4). 31 wurde in 72% Ausbeute als farbloses Öl erhalten. H-NMR ( $CCl_4$ ): m 7,3–7,0 (5H), m 5,9–5,6 (1H), t 2,57 (2H)  $J = 7$  Hz, m 2,2–1,95 (2H), m 1,9–1,6 (2H). IR ( $CCl_4$ ) u. a.: 1600  $cm^{-1}$  (m). MS (70 eV):  $m/z$  148 ( $M^+$ , 14%), 131 (15), 130 (35), 129 (25), 128 (15), 105 (30), 104 (100), 92 (38), 91 (88).

[1.1- $D_2$ ]-1.2-Epoxy-5-phenylpentan (32): 6,0 g 31 wurden in 80 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung von 8,4 g *m*-Chlorperbenzoesäure in 70 ml  $CH_2Cl_2$  versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die entstandene *m*-Chlorbenzoesäure mit  $NaHCO_3$ -Lösung extrahiert, die neutral

gewaschene org. Phase getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde fraktioniert destilliert und ergab 32 in 77% Ausbeute als farbloses Öl (Sdp. 140–145 °C/20 Torr). H-NMR ( $CCl_4$ ): m 7,3–6,95 (5H), m 2,8–2,4 (3H), m 2,1–1,3 (4H). MS (70 eV):  $m/z$  164 ( $M^+$ , 2%), 162 (1), 148 (4), 131 (9), 117 (6), 105 (16), 104 (100), 92 (12), 91 (45).

[3.3- $D_2$ ]-4-Hydroxy-7-phenylheptansäure- $\gamma$ -lacton (33): 8,2 g Malonsäuredimethylester wurden in 40 ml abs.  $CH_3OH$  gelöst und mit 1,67  $NaOCH_3$  versetzt. Zu der auf 60 °C erwärmten Lösung wurden langsam 5,1 g 32 innerhalb von 30 min zuge- tropft [36] und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit eiskalter 6 N  $H_2SO_4$  neutralisiert und mit Ether extrahiert. Der beim Einengen verbleibende Rückstand wurde in 20 ml  $CH_3OH/H_2O$  (1:1) aufgenommen, mit 1,36 g  $NaOH$  versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 6 N  $HCl$  bei pH 2 angesäuert und mit Ether extrahiert. Das nach dem Abziehen des Ethers verbleibende Rohprodukt wurde bei 0,1 Torr und 150 °C decarboxyliert und fraktioniert destilliert. Hierbei wurde 33 in 30% Ausbeute als farbloses Öl erhalten (Sdp. 160 °C/0,1 Torr). H-NMR ( $CCl_4$ ): m 7,35–7,0 (5H), m 4,5–4,25 (1H), t(br) 2,65 (2H)  $J = 7$  Hz, s(br) 2,35 (2H), m 2,0–1,45 (4H). IR ( $CCl_4$ ) u. a.: 1780 (s), 1745 (s), 1160 (s). MS (70 eV):  $m/z$  206 ( $M^+$ , 5%), 104 (100), 91 (50).

[3.3- $D_2$ ]-4-Hydroxy-7-phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-1-on (34) wurde aus 33 und Pyridincarbonsäureester 16 in 33% Ausbeute nach der oben angegebenen Vorschrift erhalten.  $R_f$  (DC) = 0,36 (Ether). H-NMR ( $CCl_4$ ): d(br) 8,6 bzw. 8,45 (1H)  $J = 5$  Hz, m 8,0–7,0 (8H), m 3,7–3,1 (3H), t 2,6 (2H)  $J = 7$  Hz, s(br) 2,1 (1H), m 2,3–1,4 (4H). IR ( $CCl_4$ ) u. a.: 3620  $cm^{-1}$  (sw). MS (70 eV):  $m/z$  285 ( $M^+$ , 11%), 267 (11), 166 (20), 150 (10), 147 (10), 137 (20), 136 (16), 122 (20), 104 (100), 91 (54), 79 (22), 78 (40), 77 (36).

[3.3- $D_2$ ]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-ol (35) wurde aus 34 in 75% Ausbeute als farbloses Öl erhalten (Vorschrift analog zur Synthese von 28, Schema 11).  $R_f$  (DC) = 0,16 (Ether). H-NMR ( $CCl_4$ ): d(br) 8,45 (1H)  $J = 5$  Hz, m 7,6–7,35 (1H), m 7,25–6,05 (7H), t(br) 3,5 (1H)  $J = 7$  Hz, t 2,73 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,55 (2H)  $J = 7$  Hz, s(br) 2,4 (1H), m 1,9–1,2 (6H). IR ( $CCl_4$ ) u. a.: 3640  $cm^{-1}$  (sw), 3340 (br). MS (70 eV):  $m/z$  271 ( $M^+$ , 5%), 253 (4), 152 (5), 131 (6), 106 (23), 105 (17), 104 (100), 93 (26), 92 (12), 91 (42).

[3.3- $D_2$ ]-7-Phenyl-1-(2-pyridyl)-heptan-4-on ([3.3- $D_2$ ]-1) wurde aus 35 in 85% Ausbeute durch  $CrO_3$ -Oxidation erhalten (s. oben).  $R_f$  (DC) = 0,25 (Ether). H-NMR ( $CCl_4$ ): d(br) 8,4 (1H)  $J = 5$  Hz, dt 7,47 (1H)  $J = 8$  und 2 Hz, m 7,3–6,9 (7H), t 2,71 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,57 (2H)  $J = 7$  Hz, t 2,3 (2H)



$J = 7$  Hz,  $m$  2,1–1,65 (6H).  $D_2 = 81\%$ ,  $D_1 = 15\%$ ,  $D_0 = 4\%$ .

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt Schw

221/1,3), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Schering AG Berlin. Den Herren Dipl.-Chem. B. Ciommer und R. Wolfschütz sei für die Durchführung von Spezialmessungen besonders gedankt.

- [1] Massenspektrometrische Untersuchung organischer Stickstoffverbindungen, 33 als 32. Mitteilung gilt: J. K. Terlouw, P. C. Burgers, H. Schwarz und H. Thies, *Org. Mass Spectrom.* **16**, 144 (1981).
- [2] a) G. P. Happ und P. W. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4404 (1952);  
b) F. W. McLafferty, *Anal. Chem.* **28**, 306 (1956); *ibid.* **31**, 82 (1959).
- [3] Für eine umfassende, kritische Übersicht mit 651 Literaturzitaten siehe: D. G. I. Kingston, J. T. Bursley und M. M. Bursley, *Chem. Rev.* **74**, 215 (1974).
- [4] a) H. Budzikiewicz, C. Fenselau und C. Djerassi, *Tetrahedron* **22**, 1391 (1966);  
b) J. K. McLeod und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **32**, 3485 (1967);  
c) K. B. Tomer und C. Djerassi, *J. Org. Chem.* **38**, 4152 (1973);  
d) H. Schwarz, R. Herrmann und R. Wolfschütz, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 633 (1975).
- [5] B. Richter, Dissertation D 83, Technische Universität Berlin 1979.
- [6] Für andere elektronenstoßinduzierte Prozesse von 1 siehe l. c. [5].
- [7] Hochauflösende Massenspektrometrie (Auflösungsvermögen *ca.* 15000; 10% Tal-Definition) ist erforderlich, um sicherzustellen, daß die hier interessierenden Nominalmassen auch die richtige Elementarzusammensetzung haben. Dies ist nicht selbstverständlich: Im niederaufgelösten Spektrum von 1 tritt ein Signal bei  $m/z$  105 auf, das dem  $C_7H_7N$ -Fragment **e** zugeordnet werden könnte. Nach den Hochauflösungsdaten handelt es sich aber bei  $m/z$  105 ausschließlich um das Ion  $C_8H_9^+$ .
- [8] Zur Methode siehe: R. G. Cooks, J. H. Beynon, R. M. Caprioli und G. R. Lester, *Metastable Ions*, Elsevier, Amsterdam 1973.
- [9] Zur Methode siehe:  
a) K. Levsen und H. Schwarz, *Angew. Chem.* **88**, 589 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 509 (1976);  
b) K. Levsen, *Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry*, Verlag Chemie, Weinheim 1978.
- [10] Zu diesem Thema siehe: H. Schwarz, *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **26**, 792 (1978).
- [11] Zur Methode siehe l. c. [8, 9].
- [12] G. Spiteller, *Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- [13] H. Budzikiewicz und U. Besler, *Org. Mass Spectrom.* **11**, 398 (1976).
- [14] Für viele Beispiele solcher Prozesse siehe: H. Schwarz, *Top. Curr. Chem.*, im Druck; *Org. Mass Spectrom.* **15**, 491 (1980); *Ann. Chim. (Rome)* **29** (1981).
- [15] R. G. Cooks, R. N. McDonald, P. T. Cranor, H. E. Petty und N. L. Wolfe, *J. Org. Chem.* **38**, 1114 (1973).
- [16] Es muß natürlich eingeräumt werden, daß *s'* nicht der einzige plausible Kandidat für die  $C_7H_8N^+$ -Ionen aus 2 und 3 darstellt. Denkbar wäre – in Analogie zum isoelektronischen  $C_8H_9^+$ -System [17] – auch die Erzeugung von spirostrukturierten Ionen. Derzeit gibt es allerdings keine Möglichkeit, aufgrund von Experimenten zwischen diesen Alternativen zu unterscheiden.
- [17] C. Köppel, C. C. Van de Sande, N. M. M. Nibbering, T. Nishishita und F. W. McLafferty, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2883 (1977).
- [18] a) R. K. Boyd und J. H. Beynon, *Org. Mass Spectrom.* **12**, 163 (1977);  
b) A. P. Bruins, K. R. Jennings und S. Evans, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **26**, 395 (1978).  
c) H. Schwarz, G. Höhne, J. M. Blender und H. J. Veith, *Varian Application Note* **40**, 1 (1979).
- [19] a) V. Boekelheide und S. Rothchild, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 3149 (1947);  
b) V. Boekelheide und E. J. Agnello, *ibid.* **72**, 5005 (1950).
- [20] W. E. Doering und R. A. Weil, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2461 (1947).
- [21] D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17.
- [22] K. Winterfeld und F. Holschneider, *Arch. Pharm.* **273**, 305 (1935).
- [23] T. Mujadera und T. Iwai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **12**, 1338 (1964).
- [24] Bei der Herstellung von [1.1- $D_2$ ]-1 konnte die Ketofunktion nicht direkt zur  $CD_2$ -Gruppe reduziert werden, da hierbei erhebliche H/D-Austauschprozesse an der benachbarten Methylengruppe beobachtet wurden. Infolgedessen mußte das in Schema 10 skizzierte sequentielle Verfahren benutzt werden.
- [25] H. Hundsdiecker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 460 (1948).
- [26] P. Perros, J. P. Morizur, J. Kossanyi und M. Duffield, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2105 (1973).
- [27] 2-PyCH=CD<sub>2</sub> (5) wurde durch Wittig-Reaktion von 2-PyCHO mit Ph<sub>3</sub>P=CD<sub>2</sub> in 33% Ausbeute erhalten.
- [28] E. M. Hawes und H. L. Davis, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 39 (1973).
- [29] K. Thewalt und W. Rudolph, *Chem. Ber.* **96**, 136 (1963).
- [30] G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **90**, 602 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 569 (1978).
- [31] R. P. A. Sneeden und H. H. Zeiss, *J. Label. Comp.* **5**, 54 (1969).
- [32] L. K. Montgomery und J. W. Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6564 (1967).
- [33] E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* **33**, 1714 (1955).
- [34] M. F. Grundon, H. B. Henbest und M. D. Scott, *J. Chem. Soc.* 1855 (1963).
- [35] W. D. Kunter, L. A. Strait und E. L. Alpen, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1463 (1950).
- [36] W. E. Grigsby, I. Hind, J. Chainly and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2606 (1942).