

# CH<sub>3</sub>-Eliminierung aus dem Radikalkation von Isobuttersäure-methylester: Schnelle C—C-Spaltung nach geschwindigkeitsbestimmender H-Wanderung<sup>[\*\*]</sup>

Von Chrysostomos Wesdemiotis und Helmut Schwarz<sup>[\*]</sup>

Über elektronenstoßinduzierte Dissoziationen, die in Wirklichkeit das Ergebnis spezieller Nachbargruppeneffekte (z. B. anchimerer Beteiligungen<sup>[1a]</sup> oder *ortho*-Effekte<sup>[1b]</sup>) sind, wurde schon mehrfach berichtet<sup>[1c]</sup>. Wir stellen hier erstmals ein System vor, bei dem der Bruch einer C—C-Bindung keiner einfachen Homolyse entspricht, sondern durch eine intramolekulare, geschwindigkeitsbestimmende H-Wanderung ausgelöst wird<sup>[2]</sup>.

(1) zweistufig abläuft. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird ein Wasserstoffatom von einer  $\beta$ -Methylgruppe auf die ionisierte Carbonylgruppe übertragen und so die reaktive Zwischenstufe (3) erzeugt. Darauf folgt eine rasche radikalinduzierte Homolyse (3)  $\rightarrow$  (4); der protonierte Acrylsäuremethylester (4) ist verglichen mit (2) relativ stabil. Wenn aber der H-Transfer (1)  $\rightarrow$  (3) für die Gesamtreaktion tatsächlich geschwindigkeitsbestimmend ist, dann sollte im Falle von (1d) die reaktive Zwischenstufe (3) bevorzugt durch H- und untergeordnet durch D-Transfer erzeugt werden – mit der Konsequenz, daß anschließend *vorrangig*  $\cdot\text{CD}_3$  (nach H-Transfer) und *untergeordnet*  $\cdot\text{CH}_3$  (nach D-Transfer) eliminiert werden. Genau das wird beobachtet (Tabelle 1).

Tabelle 1. Unimolekulare Methyl-Eliminierung aus Isobuttersäure-methylester mit und ohne Isotopenmarkierung [a].

		<sup>12</sup> CH <sub>3</sub>	<sup>12</sup> CD <sub>3</sub>	<sup>12</sup> CD <sub>2</sub> H	<sup>12</sup> CDH <sub>2</sub>	<sup>13</sup> CH <sub>3</sub>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOCH <sub>3</sub>	(1)	100	—	—	—	—
( <sup>13</sup> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOCH <sub>3</sub>	(1a)	—	—	—	—	100
( <sup>13</sup> CH <sub>3</sub> <sup>12</sup> CH <sub>3</sub> )CHCOOCH <sub>3</sub>	(1b)	52	—	—	—	48
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOCD <sub>3</sub>	(1c)	97	—	—	3	—
(CD <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )CHCOOCH <sub>3</sub>	(1d)	25	66	9	—	—

[a] Die in % angegebenen Daten (Mittelwerte aus 5 Messungen) sind auf die gesamte Methyl-Eliminierung (= 100 %) bezogen; für die Messungen wurde die MIKES-Technik [8] (Massenspektrometer Varian MAT 311 A) benutzt.

Isobuttersäure-methylester (1) zeigt bei Elektronenstoßionisation (70 eV) im Massenspektrum ein intensives Signal für die Methyl-Eliminierung aus M<sup>++</sup> (13 % Totalionenstrom (TI)). Bei den unimolekularen Zerfällen *metastabiler* Molekül-Ionen von (1) steigt die Intensität auf 77 % TI an. In Übereinstimmung mit theoretischen Vorstellungen<sup>[3]</sup> bedeutet dies, daß die CH<sub>3</sub>-Eliminierung energetisch besonders begünstigt sein muß und *nicht* nach einer einfachen  $\alpha$ -Spaltung unter Bildung eines energiereichen  $\alpha$ -Ketocarbenium-Ions (2) verlaufen kann. Experimente mit <sup>13</sup>C- oder <sup>2</sup>H-markiertem Isobuttersäure-methylester (1a)–(1d) bestätigen, daß zum einen der Kohlenstoff des eliminierten Methylradikals *spezifisch* von einem  $\beta$ -C-Atom und zum anderen der Wasserstoff nahezu ausschließlich von der  $\beta$ -Methylgruppe stammt. Geringe Beiträge der Esterfunktion sind auf unvollständig ablaufende H/D-Austauschprozesse bei M<sup>++</sup> zurückzuführen. Daß beim unimolekularen Zerfall von (1d) untergeordnet  $\cdot\text{CH}_3$  (25%) und *vorrangig*  $\cdot\text{CD}_3$  (66 %, daneben noch 9 %  $\cdot\text{CD}_2\text{H}$ ) entstehen, kann nicht durch einen *sekundären*, inversen kinetischen Isotopieeffekt erklärt werden, da dieser um mindestens eine Größenordnung kleiner sein müßte<sup>[4]</sup>.

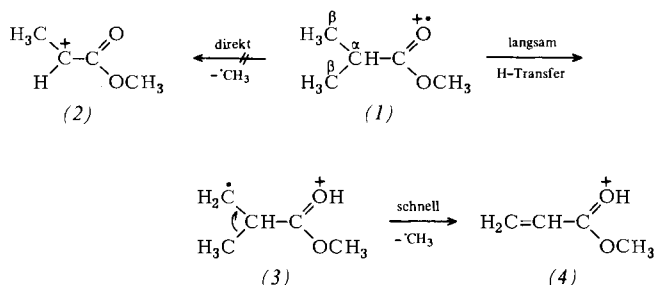
Ein weiteres experimentelles Indiz für die Zweistufigkeit der Methylabspaltung aus (1) liefert eine Peakform-Analyse der bei den unimolekularen Zerfällen metastabiler Ionen freigesetzten kinetischen Energie (Kinetik Energy Release,  $T_{\text{kin}}$ ). Nach der Theorie<sup>[3, 5]</sup> sollte für eine Mehrstufenreaktion, bei der dem eigentlichen Zerfall eine geschwindigkeitsbestimmende Isomerisierung vorgelagert ist,  $T_{\text{kin}}$  größer sein als für analoge Reaktionen, die einstufig ablaufen oder bei denen die Isomerisierung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Der gemessene  $T_{\text{kin}}$ -Wert von 0.9 kcal·mol<sup>-1</sup> ist für eine einfache C—C-Spaltung um mindestens eine Größenordnung zu groß<sup>[3b, 6]</sup>; er liegt jedoch in einem Bereich, der typisch zu sein scheint für Dissoziationsvorgänge, bei denen entweder extrem stabile Produkt-Ionen erzeugt werden<sup>[6]</sup> oder der eigentliche Bindungsbruch durch einen H-Transfer eingeleitet wird<sup>[1b, 7]</sup>.

Einen definitiven Beweis, daß dem [M—CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>-Ion aus (1) ( $m/e=87$ ) die Struktur (4) zukommt, ergibt die Stoßaktivierungsspektroskopie (CA-Spektroskopie<sup>[9]</sup>): Das CA-Spektrum des Ions mit  $m/e=87$  aus (1) ist identisch mit dem eines unabhängig erzeugten Ions der Struktur (4) (Fingerprint-Kriterium), und es weist die für (4) strukturspezifischen Fragmente, z. B. H<sub>2</sub>C=CH<sup>+</sup>, auf.

Eingegangen am 15. Juni 1978 [Z 25]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 67505-84-4 / (1a): 67505-85-5 / (1b): 67505-86-6 / (1c): 67505-87-7 / (1d): 67505-88-8 / (4): 67457-05-0.



Eine plausible Interpretation aller experimentellen Befunde ermöglicht die Annahme, daß die Methyl-Eliminierung aus

[\*] Prof. Dr. H. Schwarz, Dipl.-Chem. C. Wesdemiotis  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin unterstützt.

- [1] a) H. Schwarz, M. T. Reetz, Angew. Chem. 88, 726 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 705 (1976); b) H. Schwarz, Top. Curr. Chem. 73, 231 (1978); c) vgl. H. Schwarz, C. Wesdemiotis, M. T. Reetz, J. Organomet. Chem., im Druck.
- [2] Nach Abschluß unserer Untersuchungen erhielten wir Kenntnis von ähnlichen Arbeiten in Prof. Mandelbaums Laboratorium, Haifa Technion: A. Weisz, A. Mandelbaum, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1978, 521.
- [3] a) D. H. Williams, I. Howe: Principles of Organic Mass Spectrometry. McGraw-Hill, London 1972; b) R. G. Cooks, J. H. Beynon, R. M. Caprioli, G. R. Lester: Metastable Ions. Elsevier, Amsterdam 1973; c) K. Lüschen: Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry. Verlag Chemie, Weinheim 1978.
- [4] W. R. Dolbier in E. Buncl, C. C. Lee: Isotopes in Organic Chemistry, Vol. 1. Elsevier, Amsterdam 1975, S. 27; G. Jones, L. P. McDonnell, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 36.
- [5] D. T. Terwilliger, J. H. Beynon, R. G. Cooks, Proc. R. Soc. London, Ser. A, 341, 135 (1974); D. H. Williams, Acc. Chem. Res. 10, 280 (1977).

- [6] R. G. Cooks, J. H. Beynon, M. Bertrand, M. K. Hoffman, *Org. Mass Spectrom.* 7, 1303 (1973); J. R. Kalman, R. B. Fairweather, G. Hvistendahl, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 604.  
 [7] F. Bohlmann, R. Hermann, H. Schwarz, H. M. Schiebel, N. Schröder, *Tetrahedron* 33, 357 (1977).  
 [8] Vgl. J. H. Beynon, R. G. Cooks, J. W. Amy, W. E. Baitinger, T. Y. Ridley, *Anal. Chem.* 45, 1023 A (1973); U. P. Schlunegger, *Angew. Chem.* 87, 731 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 679 (1975).  
 [9] K. Leusen, H. Schwarz, *Angew. Chem.* 88, 589 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 509 (1976); R. G. Cooks in R. G. Cooks: *Collision Spectroscopy*. Plenum Press, New York 1978, S. 357.

## Reaktionen von Nucleosiden mit dem System Triphenylphosphan/Diethyl-azodicarboxylat<sup>[\*\*]</sup>

Von Rudolf Mengel und Michael Bartke<sup>[\*]</sup>

Oxidations-Reduktions-Kondensationen mit dem System Triphenylphosphan/Diethyl-azodicarboxylat (TPA) fanden vielseitige Anwendung<sup>[1-4]</sup>, u. a. zur Veresterung von Alkoholen. Man nimmt an, daß intermediär Alkoxyphosphonium-Ionen entstehen, die als starke Alkylierungsmittel mit Nucleophilen reagieren<sup>[2]</sup>.

Wir untersuchten die Reaktion von TPA mit Verbindungen, die mehrere Hydroxylgruppen unterschiedlicher Funktionalität und Konfiguration enthalten, am Beispiel der 9-( $\beta$ -D-Furanosyl)adenin-Derivate (1), (3), (5) und (7).

Nach Mitsunobu bildet Adenosin (1) mit TPA ein 3',3'-Phosphoran<sup>[4e]</sup>. Für diese Struktur sprachen Molekülmodelle sowie Reaktionen mit Benzoesäure und Thiobenzoessäure, die 5'-O-Acylderivate liefern.

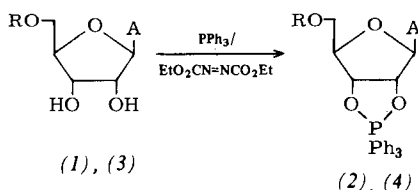
Wir haben (1) erneut mit TPA umgesetzt und fanden den angegebenen Schmelzpunkt des Produktes bestätigt<sup>[5]</sup>. Die NMR-spektroskopischen Daten sprechen jedoch für die 2',3'-Phosphoranstruktur (2):

a) Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ([D<sub>6</sub>]DMSO) tritt bei  $\delta = 5.2$  ein Triplett auf, das durch Einstrahlen der mittleren H<sup>5'a</sup>, H<sup>5'b</sup>-Frequenz sich zu einem breiten Singulett vereinfacht und bei D<sub>2</sub>O-Zugabe verschwindet.

b) Im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum ([D<sub>6</sub>]DMSO) findet man ein Signal bei  $\delta = +26.6$  (Standard 85proz. Phosphorsäure), das in dem für Triphenylphosphorane charakteristischen Frequenzbereich liegt.

c) Entkopplungsexperimente zeigen P-H-Kopplungen zu H<sup>2'</sup> und H<sup>3'</sup>, jedoch nicht zu H<sup>5'a</sup> oder H<sup>5'b</sup>.

d) Das Phosphoran (2) läßt sich mit Benzoylchlorid/Pyridin zu 5'-O-Benzoyladenosin (3) acylieren, das mit TPA das Phosphoran (4) (<sup>31</sup>P-NMR:  $\delta = +26.5$ ) bildet.

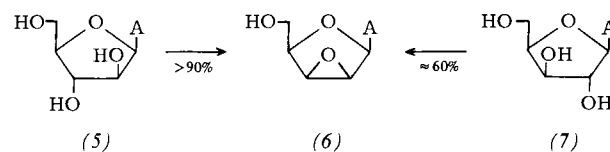


(1), (2): R = H; (3), (4): R = PhCO; A = Adenyl

Wie reagieren nun Furanosyl-Derivate des Adenins, die *trans*-ständige Hydroxylgruppen enthalten? Setzt man 9-( $\beta$ -D-Arabinofuranosyl)adenin (5) mit TPA 40 min bei 70°C um, so bildet sich in nahezu quantitativer Ausbeute das Epoxid

(6)<sup>[5]</sup>. Dies ist sicherlich die einfachste Synthese dieses sonst nur über viele Stufen zugänglichen Epoxids<sup>[6a]</sup>, dessen Ringöffnung biochemisch interessante Derivate liefert<sup>[6b]</sup>.

Läßt man hingegen 9-( $\beta$ -D-Xylofuranosyl)adenin (7) mit TPA reagieren, so ist für die Bildung von (6) eine weitaus längere Zeit (6 h) erforderlich.



Obige Resultate fanden wir bei *cis*- und *trans*-Cyclohexandiol bestätigt. Das *trans*-Isomer liefert mit TPA Cyclohexanepoxid; <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopisch ergab sich kein Hinweis auf ein (intermediäres) Phosphoran. Mitsunobu erhielt ebenfalls das Epoxid, führte die Reaktion jedoch in Gegenwart von Benzoesäure (12 h, Raumtemperatur) durch<sup>[4a]</sup>. Zbiral und Loibner arbeiteten in Gegenwart von *p*-Nitrobenzoessäure und isolierten *trans*-2-Hydroxycyclohexyl-*p*-nitrobenzoat<sup>[3a]</sup>. Auch dieser Befund ist mit einem intermediären Epoxid vereinbar, das sich unter den Reaktionsbedingungen (14 h, Rückfluß) öffnet.

Bei der Reaktion von *cis*-Cyclohexandiol mit TPA konnten wir das von Mitsunobu vermutete Phosphoran durch das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum nachweisen:  $\delta = +39$  ppm (Standard 85proz. Phosphorsäure).

### Arbeitsvorschrift

Umsetzung von (1), (3), (5) und (7) mit TPA: Das Nucleosid wird mit 1.5 Äquivalenten Triphenylphosphan in wasserfreiem Dioxan unter N<sub>2</sub> 10 min bei 70°C gerührt. 1.5 Äquivalente Diethyl-azodicarboxylat, verdünnt in Dioxan, werden zugetropft, und anschließend wird noch 40 min bei 70°C gerührt.

Aufarbeitung von (2): Nach dem Abkühlen wird das Produkt durch eine Schutzgasfritte abgesaugt, mit wenigen Millilitern Dioxan gewaschen und unter N<sub>2</sub> aus Dioxan umkristallisiert (Ausbeute 78 %).

Synthese von (3): 0.53 g (1 mmol) (2) werden unter N<sub>2</sub> in 30 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Die Lösung wird tropfenweise mit 0.135 ml (1.15 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 300 g Eis gegeben. Man extrahiert mit Ethylacetat (3 × 50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und engt ein. Der Rückstand ergibt nach Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgelplatten 20 × 40 × 0.2 cm, Laufmittel Chloroform/Methanol 4 : 1) 0.27 g (72 %) (3).

Eingegangen am 1. Juni 1978 [Z 26]

[\*] Priv.-Doz. Dr. R. Mengel, M. Bartke  
 Fachbereich Chemie der Universität  
 Postfach 7733, D-7750 Konstanz

[\*\*] 8. Mitteilung über Nucleosidtransformationen. Vorgetragen auf der Chemiedozententagung, April 1978 in Berlin. – 7. Mitteilung: R. Mengel, W. Guschlbauer, *Angew. Chem.* 90, 557 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 525 (1978).

- [1] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 40, 2380 (1967).  
 [2] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* 88, 111 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 94 (1976), zit. Lit.  
 [3] a) A. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta* 59, 2100 (1976); b) Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 78; c) J. Schweng, E. Zbiral, *Tetrahedron Lett.* 1978, 119.  
 [4] a) O. Mitsunobu, J. Kimura, K. Iizumi, N. Yanagida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 510 (1976); b) G. Gryniewicz, H. Burzynska, *Tetrahedron* 32, 2109 (1976); c) J. Mulzer, G. Brüntrup, *Angew. Chem.* 89, 265 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 255 (1977); d) A. Zamojski, W. A. Szarek, J. K. N. Jones, *Carbohydr. Res.* 23, 460 (1972); e) O. Mitsunobu, Y. Hashimoto, J. Kimura, *Chem. Lett.* 1974, 1473.  
 [5] Die CHN-Analyse ergab die korrekten Werte.  
 [6] a) M. J. Robins, Y. Fouron, R. Mengel, *J. Org. Chem.* 39, 1564 (1974); b) R. Mengel, H. Wiedner, *Angew. Chem.* 89, 328 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 317 (1977).