

CH₃-Eliminierung aus dem Radikalkation von Isobuttersäure-methylester: Schnelle C—C-Spaltung nach geschwindigkeitsbestimmender H-Wanderung^[**]

Von Chrysostomos Wesdemiotis und Helmut Schwarz^[*]

Über elektronenstoßinduzierte Dissoziationen, die in Wirklichkeit das Ergebnis spezieller Nachbargruppeneffekte (z. B. anchimerer Beteiligungen^[1a] oder *ortho*-Effekte^[1b]) sind, wurde schon mehrfach berichtet^[1c]. 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^[2].

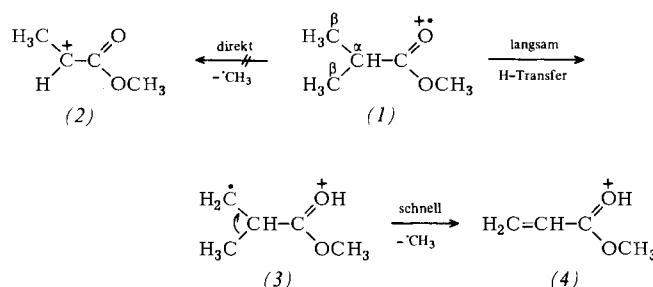
(1) zweistufig abläuft. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird ein Wasserstoffatom von einer β-Methylgruppe auf die ionisierte Carbonylgruppe übertragen und so die reaktive Zwischenstufe (3) erzeugt. Darauf folgt eine rasche radikal-induzierte Homolyse (3) → (4); der protonierte Acrylsäuremethylester (4) ist verglichen mit (2) relativ stabil. Wenn aber der H-Transfer (1) → (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 ¹³CD₃ (nach H-Transfer) und untergeordnet ¹³CH₃ (nach D-Transfer) eliminiert werden. Genau das wird beobachtet (Tabelle 1).

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

		¹² CH ₃	¹² CD ₃	¹² CD ₂ H	¹² CDH ₂	¹³ CH ₃
(CH ₃) ₂ CHCOOCH ₃	(1)	100	—	—	—	—
(¹³ CH ₃) ₂ CHCOOCH ₃	(1a)	—	—	—	—	100
(¹³ CH ₃) ¹² CH ₃ CHCOOCH ₃	(1b)	52	—	—	—	48
(CH ₃) ₂ CHCOOC ¹³ D ₃	(1c)	97	—	—	3	—
(CD ₃ CH ₃)CHCOOCH ₃	(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 311A) benutzt.

Isobuttersäure-methylester (1) zeigt bei Elektronenstoßionisation (70 eV) im Massenspektrum ein intensives Signal für die Methyl-Eliminierung aus M⁺ (13 % Totalionenstrom (TI)). Bei den unimolekularen Zerfällen metastabiler Molekül-Ionen von (1) steigt die Intensität auf 77 % TI an. In Übereinstimmung mit theoretischen Vorstellungen^[3] bedeutet dies, daß die CH₃-Eliminierung energetisch besonders begünstigt sein muß und nicht nach einer einfachen α-Spaltung unter Bildung eines energiereichen α-Ketocarbenium-Ions (2) verlaufen kann. Experimente mit ¹³C- oder ²H-markiertem Isobuttersäure-methylester (1a)–(1d) bestätigen, daß zum einen der Kohlenstoff des eliminierten Methylradikals spezifisch von einem β-C-Atom und zum anderen der Wasserstoff nahezu ausschließlich von der β-Methylgruppe stammt. Geringe Beiträge der Esterfunktion sind auf unvollständig ablaufende H/D-Austauschprozesse bei M⁺ zurückzuführen. Daß beim unimolekularen Zerfall von (1d) untergeordnet ¹³CH₃ (25 %) und vorrangig ¹³CD₃ (66 %, daneben noch 9 % ¹³CD₂H) entstehen, kann nicht durch einen sekundären, inversen kinetischen Isotopieeffekt erklärt werden, da dieser um mindestens eine Größenordnung kleiner sein müßte^[4].



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

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 (Kinetic Energy Release, T_{kin}). Nach der Theorie^[3, 5] sollte für eine Mehrstuifenreaktion, bei der dem eigentlichen Zerfall eine geschwindigkeitsbestimmende Isomerisierung vorgelagert ist, T_{kin} größer sein als für analoge Reaktionen, die einstufig ablaufen oder bei denen die Isomerisierung nicht geschwindigkeitsbestimmend ist. Der gemessene T_{kin}-Wert von 0.9 kcal·mol⁻¹ ist für eine einfache C—C-Spaltung um mindestens eine Größenordnung zu groß^[3b, 6]; er liegt jedoch in einem Bereich, der typisch zu sein scheint für Dissoziationsvorgänge, bei denen entweder extrem stabile Produkt-Ionen erzeugt werden^[6] oder der eigentliche Bindungsbruch durch einen H-Transfer eingeleitet wird^[1b, 7].

Einen definitiven Beweis, daß dem [M—CH₃]⁺-Ion aus (1) (*m/e*=87) die Struktur (4) zukommt, ergibt die Stoßaktivierungsspektroskopie (CA-Spektroskopie^[9]): 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. H₂C=CH+, 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.

[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. Leyer: Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry. Verlag Chemie, Weinheim 1978.

[4] W. R. Dolbier in E. Buncel, 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).

[*] 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.

- [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. Levesen, 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 Triphenylphosphoran/Diethyl-azodicarboxylat^[**]

Von Rudolf Mengel und Michael Bartke^[*]

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

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

Nach *Mitsunobu* bildet Adenosin (1) mit TPA ein 3',5'-Phosphoran^[4c]. Für diese Struktur sprachen Molekülmödelle sowie Reaktionen mit Benzoesäure und Thiobenzoesäure, die 5'-O-Acylderivate liefern.

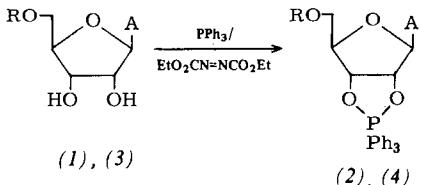
Wir haben (1) erneut mit TPA umgesetzt und fanden den angegebenen Schmelzpunkt des Produktes bestätigt^[5]. Die NMR-spektroskopischen Daten sprechen jedoch für die 2',3'-Phosphoranstruktur (2):

a) Im ¹H-NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO$) tritt bei $\delta = 5.2$ ein Triplett auf, das durch Einstrahlen der mittleren $H^{5'a}, H^{5'b}$ -Frequenz sich zu einem breiten Singulett vereinfacht und bei D_2O -Zugabe verschwindet.

b) Im ³¹P-NMR-Spektrum ($[D_6]DMSO$) 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 $H^{2'}$ und $H^{3'}$, jedoch nicht zu $H^{5'a}$ oder $H^{5'b}$.

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



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

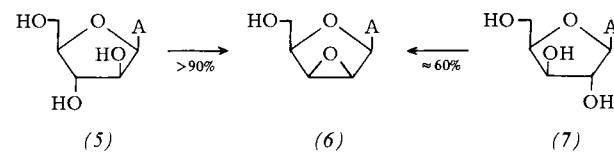
Wie reagieren nun Furanosyl-Derivate des Adenins, die *trans*-ständige Hydroxylgruppen enthalten? Setzt man 9-(β-D-Arabinofuranosyl)adenin (5) mit TPA 40 min bei 70°C um, so bildet sich in nahezu quantitativer Ausbeute das Epoxid

[*] 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).

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

Läßt man hingegen 9-(β-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; ³¹P-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^[4a]. *Zbiral* und *Loibner* arbeiteten in Gegenwart von *p*-Nitrobenzoesäure und isolierten *trans*-2-Hydroxycyclohexyl-*p*-nitrobenzoat^[3a]. 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 ³¹P-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_2 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_2 aus Dioxan umkristallisiert (Ausbeute 78 %).

Synthese von (3): 0.53 g (1 mmol) (2) werden unter N_2 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_2SO_4) 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]

- [1] O. *Mitsunobu*, M. *Yamada*, Bull. Chem. Soc. Jpn. 40, 2380 (1967).
[2] T. *Mukaijama*, 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. *Grynkiewicz*, 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).