

Pseudo-einstufige C – C-Spaltungen beim Zerfall von ionisierten Carbonsäuren. Radikaltypische Reaktionen in der Massenspektrometrie

Thomas Weiske und Helmut Schwarz *

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

Eingegangen am 26. April 1982

Metastabile Molekül-Ionen von Hexansäure (**1**) zerfallen unimolekular zu $C_2H_5^+$ und protonierter Methacrylsäure ($5\text{-H}^{\cdot+}$) (92% rel. Intensität). Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion enthüllen, daß 1. das verzweigte Radikalkation **11** als entscheidende Zwischenstufe im Umlagerungs-/Eliminierungsprozeß fungiert und 2. die Reaktion durch einen intramolekularen Wasserstofftransfer von sowohl C-3 als auch C-5 auf die ionisierte Carboxylgruppe eingeleitet wird („verborgene“ H-Wanderung). Wasserstoffübertragungen von C-4, analog zum bekannten McLafferty-Typus, spielen beim Zerfall von **1** keine Rolle. Dies gilt auch für diverse mechanistische Varianten, wie z.B. eine S_R1 -Reaktion $1 \rightarrow 2\text{-H}^{\cdot+}$, die ebenfalls ohne Bedeutung sind. Die Gasphasenchemie des Radikalkations von **1** – und hier vor allem die Wasserstoff-Austauschprozesse zwischen den Methylengruppen C-2/C-3 und C-5/C-6 – zeigt eine überraschende Verwandtschaft zur Chemie freier Alkylradikale. – Die Synthesen ^{13}C - und ^2H -markierter Modellverbindungen werden beschrieben.

Pseudo One-Step Cleavage of C – C Bonds in the Decomposition of Ionized Carboxylic Acids. Radical Like Reactions in Mass Spectrometry

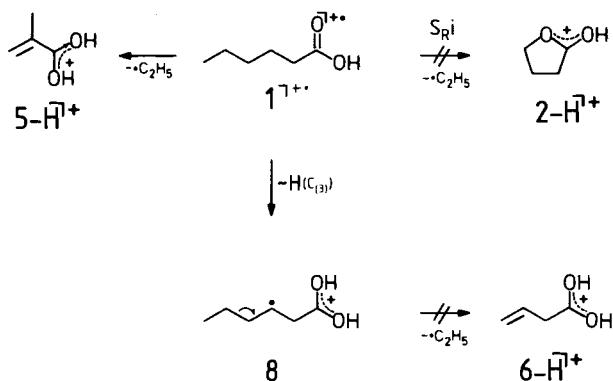
Metastable molecular ions of hexanoic acid (**1**) decompose unimolecularly to $C_2H_5^+$ and protonated methacrylic acid ($5\text{-H}^{\cdot+}$) (92% rel. abund.). Investigation of the mechanism reveals that 1) the branched cation radical **11** must be regarded as the essential intermediate in the course of the rearrangement/dissociation reaction and 2) the process commences with intramolecular hydrogen transfer from either C-3 or C-5 to the ionized carbonyl oxygen (“hidden” hydrogen migration). Hydrogen transfer from C-4, which would correspond to the well-known McLafferty rearrangement, is of no importance in the $C_2H_5^+$ -elimination from **1**. The same conclusion applies for various alternative mechanisms, as for example a S_R1 type reaction, $1 \rightarrow 2\text{-H}^{\cdot+}$. The gas phase chemistry of the cation radical of **1**, and in particular the hydrogen exchange processes between the methylene groups C-2/C-3 and C-5/C-6, is in surprisingly close correspondence to the chemistry of free alkyl radicals. – The syntheses of various ^{13}C and ^2H -labelled model compounds are described.

In mehreren Übersichtsartikeln¹⁾ wurde kürzlich überzeugend gezeigt, daß der unimolekulare Zerfall von Radikalkationen in der Gasphase selbst dann nicht einstufig verlaufen muß, wenn das zu eliminierende Radikal bereits als komplette strukturelle Gruppe vorhanden ist. Im Gegenteil, mehrstufig verlaufende Reaktionswege sind oftmals energetisch wesentlich günstiger als der direkte Bindungsbruch²⁾. Für viele Systeme konnte ferner nachgewiesen werden, daß „verborgene“ Wasserstoff-Übertragungen bei dieser Art von pseudo-einstufigen Zerfallsprozessen eine be-


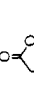
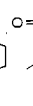
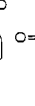
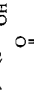
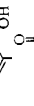
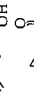
sondere Bedeutung zukommt. Hierbei wird intramolekular ein Wasserstoff auf einen geeigneten ionisierten Acceptor übertragen, und das neu entstandene Radikalzentrum induziert den eigentlichen Bindungsbruch unter Ausbildung einer Mehrfachbindung. Mit diesem Konzept ließen sich diverse Reaktionen zwanglos erklären, die anders unverständlich schienen und als Anomalien angesehen wurden. Die Palette der Beispiele schließt Dissoziationen von C–H-, C–C-, C–O-, C–S-, C–N- und C-Halogen-Bindungen ein, und als Fundgrube für mechanistische Untersuchungen erwies sich das Studium von C–C-Spaltungen bei ionisierten Carbonsäuren und einigen ihrer Derivate³⁾. So verlieren die Methylester längerkettiger Carbonsäuren bei Elektronenstoßionisation Alkylradikale^{3e)}, die teilweise aus internen Positionen stammen. Pseudo-einstufige Zerfälle scheinen auch hier abzulaufen.

Wir berichten hier über das Verhalten von Hexansäure (1), deren metastabile Molekül-Ionen (Lebensdauer $t \approx 10^{-5}$ s) zu 92% C_2H_5^+ verlieren (belegt durch Hochauflösung)⁴⁾. Ein vernünftiger Ausgangspunkt zur Aufklärung eines Reaktionsmechanismus besteht in der Strukturbestimmung der Produkte, hier also des $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$ -Ions, m/z 87. Wir haben uns hierbei der bewährten Stoßaktivierungs(CA)-Massenspektrometrie⁵⁾ bedient, indem wir das CA-Spektrum des m/z 87-Ions aus $1^+ \cdot$ verglichen haben mit den CA-Spektren von Referenz-Ionen bekannter Ionenstrukturen. Letztere wurden beispielsweise aus Carbonsäuren durch Protonierung der Carboxylgruppe unter den Bedingungen der chemischen Ionisation (CI)⁶⁾ erhalten. Die Daten in Tab. 1 sind eindeutig bezüglich der Strukturzuordnung. Das $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$ -Ion aus $1^+ \cdot$ liefert ein CA-Spektrum, das bis auf geringe Unterschiede in den relativen Intensitäten⁷⁾ mit dem CA-Spektrum des Ions 5-H^+ übereinstimmt, das durch Gasphasenprotonierung von Methacrylsäure (5) erzeugt wurde. Die Unterschiede im CA-Spektrum von m/z 87 aus $1^+ \cdot$ auf der einen und den durch Protonierung von 2, 3, 4, 6 und 7 erzeugten Ionen auf der anderen Seite sind so ausgeprägt, daß keine $[\text{MH}]^+$ -Ionenstruktur dieser Carbonsäuren bzw. des Lactons als mögliche Struktur für das $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$ -Ion aus 1 in Frage kommt. Eine unmittelbare Konsequenz dieses Befundes ist, daß die Ethyl-Abspaltung aus $1^+ \cdot$ weder durch eine S_{Ri} -Reaktion (Nachbargruppenbeteiligung⁸⁾ der ionisierten Carbonylgruppe: $1^+ \cdot \rightarrow 2\text{-H}^+$, noch durch eine durch H-Transfer eingeleitete Mehrstufenreaktion $1^+ \cdot \rightarrow 8 \rightarrow 6\text{-H}^+$ (Schema 1) zu beschreiben ist. Die CA-Befunde und die Bildung von protonierter Methacrylsäure

Schema 1


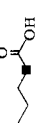



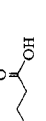


Tab. 1. Stoßaktivierungsspektren von $C_4H_7O_2^+$ -Ionen (m/z 87)^{a)}

Vorläufer für m/z 87	m/z	72	71	69	59	58	57	55	53	45	43	42	41	39	31	29	27
	1	25	18	48	48 ^{b)}	—	—	19	16	75	34	—	88	100	6	10	16
	2	—	2	28	—	20	—	9	—	64	100	20	18	7	2	4	4
	3	9	19	100	1	—	2	6	5	17	6	—	14	12	1	2	1
	4	7	14	100	2	—	2	6	5	20	8	—	15	13	1	2	2
	5	48	41	100	77 ^{b)}	—	—	21	20	72	42	—	49	34	2	4	4
	6	6	17	100	13	—	7	7	4	42	54	—	18	13	1	2	2
	7	9	17	100	4	—	5	10	5	63	45	—	24	16	1	2	2


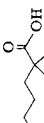



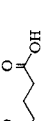
a) Die in % angegebenen Intensitäten beziehen sich auf den Basis-Peak = 100%. Die von 1 untersuchten $C_4H_7O_2^+$ -Ionen entstanden im 1. feldfreien Bereich eines "Triple Sector"-Instruments (modifiziertes MS 902) durch Zerfall von metastabilem 1^{1+} ; das seinerseits durch 70 eV-Elektronenstoßionisation in der Ionenquelle erzeugt wurde; 2 bis 7 wurden durch chemische Ionisation mit CH_5^+ zu den entsprechenden protonierten Carbonsäuren bzw. dem Lacton umgesetzt. — b) Breites, "flat-topped"-Signal. Die Untersuchung des an der Carboxylgruppe ^{13}C -markierten Isotopomeren von 1 belegt, daß es sich bei dem Prozeß m/z 87 $\rightarrow m/z$ 59 um die Abspaltung von CO handelt.

Tab. 2. Unimolekulare Ethylradikal-Abspaltung aus metastabilen Molekül-Ionen ^{13}C -markierter Hexansäuren^{a)}

Neutralteil	 [1- ^{13}C]-1	 [2- ^{13}C]-1	 [3- ^{13}C]-1	 [4- ^{13}C]-1	 [6- ^{13}C]-1	 [2,3- ^{13}C]-1
$^{12}\text{C}_2\text{H}_5$	100	51.8	50.4	100	50.9	50.4
$^{13}\text{C}^{12}\text{CH}_3$	—	48.2	49.6	—	49.1	3.3 ^{b)}
$^{13}\text{C}_2\text{H}_5$	—	—	—	—	—	46.3

a) Die Zahlen sind bezogen auf $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$. Ein (■) entspricht einem ^{13}C -markierten Zentrum. — b) Es kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, daß es sich bei der Bildung von $^{13}\text{C}^{12}\text{CH}_3$ um einen Artefakt handelt, der möglicherweise darauf zurück zu führen ist, daß 1) die Einbaureate an $^{13}\text{C}_2$ bei [2,3- $^{13}\text{C}_2$]-1 nur 81% beträgt und ca. 18% als $^{13}\text{C}_1$ -markierte Säure vorliegen, 2) die rel. Intensität der $[\text{MH}]^+$ -Ionen bei 1 vergleichbar ist mit der von M^{++} und außerdem die $[\text{MH}]^+$ -Ionen ebenfalls unimolekular ein Ethylradikal verlieren.

Tab. 3. Unimolekulare Ethylradikal-Abspaltung aus metastabilen Molekül-Ionen D-markierter Hexansäuren^{a)}

Neutralteil	 (OD)-1	 [2,2-D ₂]-1	 [3,3-D ₂]-1	 [4,4-D ₂]-1	 [5,5-D ₂]-1	 [6,6-D ₂]-1
C_2H_5	100	23.0	15.0	98.1	19.5	15.7
$\text{C}_2\text{H}_4\text{D}$	—	46.9	49.7	0.9	51.2	38.4
$\text{C}_2\text{H}_3\text{D}_2$	—	30.1	35.3	1.0	29.3	34.9
$\text{C}_2\text{H}_2\text{D}_3$	—	—	—	—	—	11.0

a) Die Zahlen sind bezogen auf $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$.

($5\text{-H}^{\cdot+}$) verlangen vielmehr eine C-Skelettorganisation, die vor oder während der $\text{C}_2\text{H}_5^{\cdot+}$ -Eliminierung stattzufinden hat.

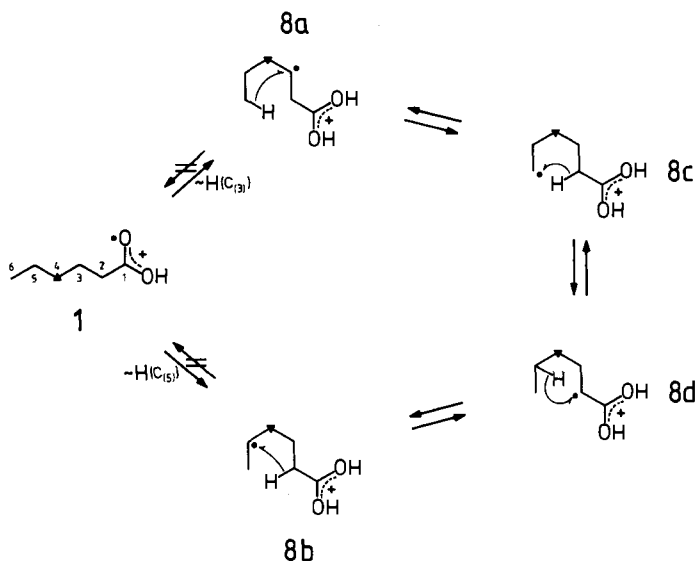
Einen recht detaillierten Einblick in den Verlauf der Reaktion gestattet die Analyse von ^{13}C - und D-markierten Hexansäuren; die Daten sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengestellt.

Aus den Isotopenverteilungen folgt, daß die komplette Methylengruppe von C-4 wie auch der Carboxylkohlenstoff und der Wasserstoff der Hydroxylgruppe keinen Beitrag zur Neutralteilbildung liefern. Das Ethylradikal wird vielmehr, wie besonders die Daten in Tab. 2 belegen, zu annähernd gleichen Teilen aus den Kohlenstoffen von C-2/C-3 und C-5/C-6 aufgebaut. In Übereinstimmung mit den CA-Experimenten spricht dies ebenfalls klar gegen eine S_{Ri} -Reaktion ($1^{\cdot+} \rightarrow 2\text{-H}^{\cdot+}$) oder eine Sequenz $1^{\cdot+} \rightarrow 8 \rightarrow 6\text{-H}^{\cdot+}$, die beide eine Abspaltung der terminalen C-5/C-6-Gruppe verlangen würden. Besonders instruktiv sind die Ergebnisse für das doppelt ^{13}C -markierte Isotopomere $[2,3\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-1}$. Aus ihnen folgt, daß C-2/C-3 – und höchst wahrscheinlich auch C-5/C-6 – im Verlauf der Reaktion stets miteinander verbunden bleiben.

Die Befunde für die D-markierten Hexansäuren (Tab. 3) erscheinen auf den ersten Blick verwirrend, wenn man einmal von den klaren Verhältnissen bei $[\text{OD}]\text{-1}$ und $[4,4\text{-D}_2]\text{-1}$ absieht. Offensichtlich sind der Ethyl-Eliminierung Wasserstoff-Platzwechsel zwischen den CH-Gruppen von C-2, C-3, C-5 und C-6 vorgelagert. Diese führen aber nicht zu einer kompletten Äquilibrierung, wie ein Vergleich mit vielen statistischen Modellrechnungen lehrt^{4a)}. Die Befunde, daß weder die Wasserstoffe von C-4 noch der der Hydroxylgruppe zur Neutralteilentstehung beitragen, haben zwei wichtige Konsequenzen für den Reaktionsablauf, und zwar: 1) Die Wasserstoffübertragung von der Alkylkette zur Carbonylgruppe muß irreversibel sein. 2) Die Wasserstoffwanderungen innerhalb der Alkylkette verlaufen über Übergangszustände, die nur *fünf-* oder *sechsgliedrig* sind. Diese Forderung legt die Vermutung nahe, daß die Austauschprozesse einer Chemie genügen, die für *freie Radikale* typisch⁹⁾ ist und bei der H-Wanderungen ebenfalls bevorzugt über Übergangszustände der oben genannten Ringgröße verlaufen. Eine Reaktionssequenz, die dieser Forderung genügt, ist in Schema 2 skizziert. Daß die H-Übertragung von der Seitenkette auf die ionisierte Carboxylgruppe irreversibel ist – in der Mehrstufenreaktion also den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt –, wird nicht nur durch die Daten für $[\text{OD}]\text{-1}$ sondern auch durch einen enormen Isotopieeffekt bei $[3,3\text{-D}_2]\text{-1}$ und $[5,5\text{-D}_2]\text{-1}$ verdeutlicht. Da, wie weiter unten noch im einzelnen gezeigt wird, ein H-Transfer von C-4 keine Rolle bei der $\text{C}_2\text{H}_5^{\cdot+}$ -Abspaltung spielt, bleiben nur Übertragungen von C-3 und C-5 als reaktionseinleitende Prozesse übrig – für die es einige Präzedenzfälle^{3a,b,d,10)} gibt –, während solche von C-2 und C-6 deutlich weniger wahrscheinlich sind. Wenn aber die Reaktion in einer H-Wanderung von C-3 bzw. C-5 beginnt und dieser Schritt irreversibel ist (kein Verlust von $\text{C}_2\text{H}_4\text{D}^{\cdot+}$ aus $[\text{OD}]\text{-1}$), dann sollte zunächst erwartet werden, daß aus den an C-3 und C-5 doppelt deuterierten Isotopomeren von 1 kein $\text{C}_2\text{H}_3\text{D}_2^{\cdot+}$ abgespalten wird, eine Forderung, die experimentell jedoch nicht bestätigt wird. Der Widerspruch ist scheinbarer Natur und löst sich auf, wenn folgende vernünftige Annahme gemacht wird: Die H-Übertragungen von C-3 und C-5 erfordern jeweils vergleichbare Energien, die ihrerseits größer sind als die der Folgereaktionen (H-Austausch und Dissoziation). Ist dies tatsächlich der Fall, dann wird bei $[3,3\text{-D}_2]\text{-1}$ die D-Wanderung von C-3 zugunsten der H-Übertragung

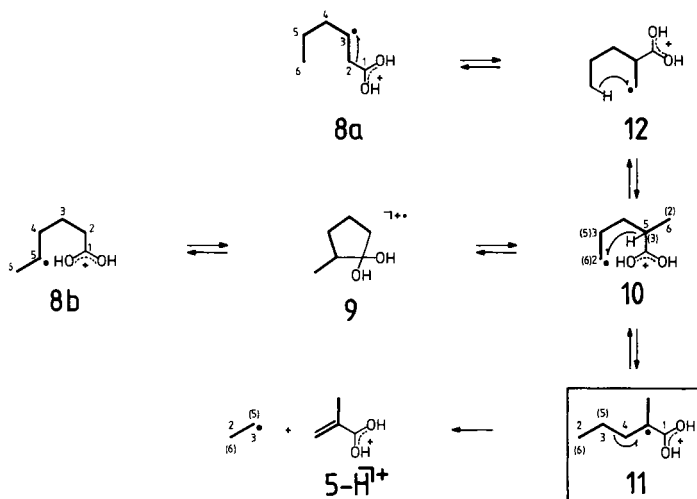
von C-5 aufgrund eines signifikanten Isotopieeffektes¹¹⁾ unterdrückt; Analoges gilt für [5,5-D₂]-1, mit der Konsequenz, daß aus diesen Verbindungen auch C₂H₃D₂[•] eliminiert werden kann.

Schema 2



Mit Schema 2 lassen sich wohl die Daten der D-Markierung verstehen, es erklärt aber weder die CA-Befunde noch die Ergebnisse der ¹³C-Markierung; beide verlangen eine Reorganisation des C-Skelettes, die zu einem formalen Austausch der C-2/C-3- mit der C-5/C-6-Einheit und letzten Endes zur Entstehung von protonierter Methacrylsäure 5-H⁺ führen muß. Die Lösung ist einfach, und ein Vorschlag, der allen experimentellen Resultaten gerecht wird, findet sich in Schema 3. Hiernach cyclisiert die Zwischenstufe **8b** zu **9**; Ringöffnung **9** → **10**, gefolgt von H-Transfer **10** → **11**, liefert das zentrale Intermediat **11**, das seinerseits durch eine radikalassistierte C – C-Spaltung in C₂H₅[•] und protonierte Methacrylsäure 5-H⁺ zerfällt. Die Sequenz, ausgehend von **8b**, erklärt sowohl die Beteiligung von C-2/C-3 an der Neutralteilbildung als auch die Tatsache, daß die C-2/C-3-Bindung immer intakt bleibt. Für die Teilnahme von C-6/C-5 ist eine von **8a** ausgehende Reaktionsfolge verantwortlich zu machen. Hierbei lagert sich **8a** zunächst in **12** um¹²⁾, aus dem über eine Folge von [1,5]- und [1,4]-H-Übertragungen letzten Endes wiederum **11** entsteht; allerdings wird hierbei die Sequenz der Kohlenstoffe verändert, so wie es die experimentellen Befunde verlangen. Bis auf den Dissoziationschritt **11** → 5-H⁺ laufen die in Schema 3 skizzierten Einzelprozesse vermutlich reversibel ab. So ist die Ringspaltung **9** → **8b** thermochemisch sicherlich günstiger als der Prozeß **9** → **10**: allerdings ist dies für die C₂H₅[•]-Abspaltung ohne Konsequenz, da aus **8b** eine direkte Alkyl-Eliminierung nicht erfolgen kann und die angeregten Molekül-Ionen statt dessen über die thermochemisch weniger favorisierte Route **9** → **11** abreagieren.

Schema 3



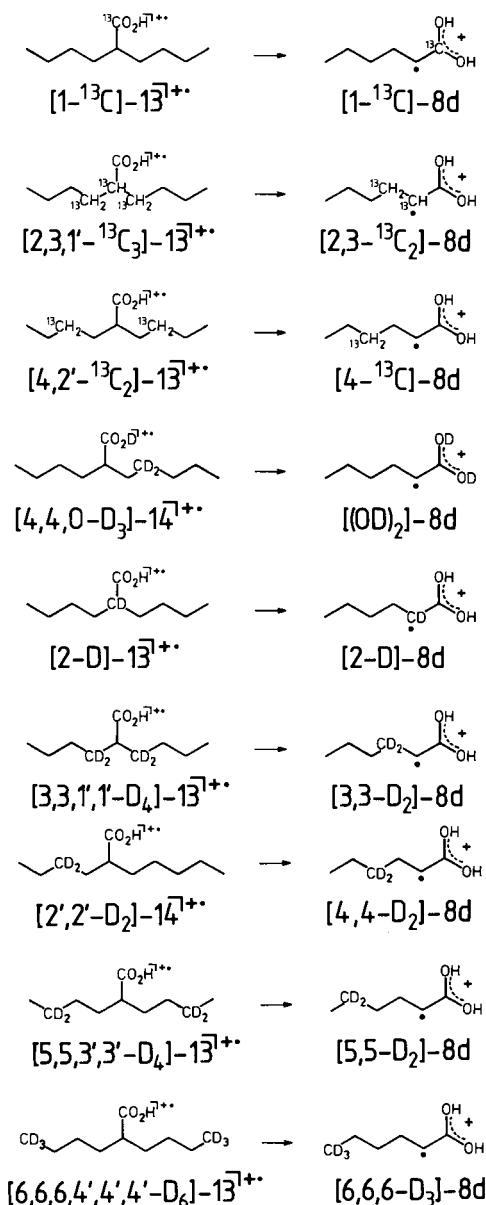
Die aufgestellte Behauptung, daß die ubiquitäre McLafferty-Umlagerung (H-Übertragung von C-4 auf die ionisierte Carbonylgruppe) bei der $\text{C}_2\text{H}_5^\bullet$ -Abspaltung aus $1^\bullet +$ ohne Bedeutung ist, läßt sich recht einfach begründen. H-Übertragung von C-4, gefolgt von Skelettorganisationen mit den für Radikale geltenden Regeln, lieferte zwangsläufig ein $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^\bullet$ -Ion mit der Struktur von protonierter Crotonsäure und nicht, wie experimentell beobachtet, protonierte Methacrylsäure. Ließe man [1,2]- und [1,3]-Alkylwanderungen im Zuge der McLafferty-Umlagerung zu, dann könnte evtl. $5\text{-H}^\bullet +$ entstehen, allerdings mit dem Preis, daß dann die experimentell gefundenen Markierungsverteilungen unverständlich blieben^{4a}). Widerspruchsfrei und mit *allen* Experimentalergebnissen verträglich sind nur die in den Schemata 2 und 3 skizzierten Reaktionsfolgen.

Als Test für die Güte eines Modells gilt, in welchem Umfang und mit welcher Sicherheit Reaktionen prognostiziert werden können. Zu diesem Zweck haben wir auf unabhängigen Wegen Intermediate hergestellt, die in den Schemata 2 und 3 auftreten, und zwar D- und ^{13}C -markierte Isotopomere von **8d** und **11**. Da **8d** recht weit vor der eigentlichen Dissoziation auftritt, sollten hier Resultate gefunden werden, die mit den bei der Untersuchung von **1** erhaltenen vergleichbar sein sollten. Mit anderen Worten, das Neutralteil sollte aus den C-Atomen C-2/C-3 bzw. C-5/C-6 aufgebaut werden, während die Wasserstoffe – abgesehen von denen an C-4 und dem der Carboxylgruppe – weitgehendem Platzwechsel unterliegen. Für **11** hingegen, das „letzte“ Intermediat vor der Dissoziation, sollten sowohl die H-Platzwechsel stark unterdrückt wie auch die C-Skelettorganisation zugunsten der direkten Abspaltung der terminalen Ethylgruppe zurückgedrängt werden.

Als Ausgangsverbindungen für **8d** – das der Enolform des Radikalkations der Hexansäure entspricht – haben wir die in Schema 4 zusammengestellten Verbindungen gewählt, die via McLafferty-Umlagerung zu **8d** und seinen Isotopomeren zerfallen¹³).

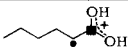
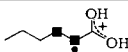
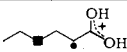
Die Daten in den Tabellen 4 und 5 bestätigen vollständig die Vorhersage für das Verhalten von **8d**: Saubere Verhältnisse im Hinblick auf die ^{13}C -Isotopenverteilung und extensive Platzwechsel der H/D-Atome (ausgenommen C-4 und Carboxylgruppe), so wie es für ein „frühes“ Zwischenprodukt zu erwarten ist.

Schema 4



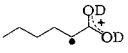
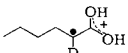
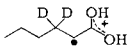
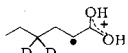
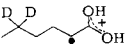
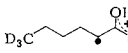
Auch die Resultate für die zentrale Zwischenstufe **11** (Tab. 6, 7) fügen sich nahtlos in die Interpretation ein. **11** und seine Isotopomeren, die aus den in Schema 5 aufgeführten Vorläufern erzeugt werden, unterliegen im Gegensatz zu **8d** kaum noch H/D-Platzwechselreaktionen (ca. 5%), und an der Ethyl-Eliminierung selbst ist die bereits fertig vorgebildete terminale C_2H_5 -Gruppe zu ca. 95% beteiligt, während der Anteil der inter-

Tab. 4. Unimolekulare Ethylradikal-Eliminierung aus der Enol-Form ^{13}C -markierter Hexansäure-Radikationen^{a)}

Neutralteil	 [1- ^{13}C]-8d	 [2,3- $^{13}\text{C}_2$]-8d	 [4- ^{13}C]-8d
$^{12}\text{C}_2\text{H}_5$	100	46.7	100
$^{13}\text{C}^{12}\text{CH}_5$	—	—	—
$^{13}\text{C}_2\text{H}_5$	—	53.3	—

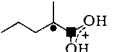
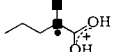
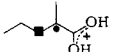
a) Die Zahlen sind bezogen auf $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$. Ein (■) bedeutet ein ^{13}C -markiertes Zentrum.

Tab. 5. Unimolekulare Ethylradikal-Eliminierung aus der Enol-Form D-markierter Hexansäure-Radikationen^{a)}

Neutralteil	 [(OD) $_2$]-8d	 [2-D]-8d	 [3,3-D $_2$]-8d	 [4,4-D $_2$]-8d	 [5,5-D $_2$]-8d	 [6,6,6-D $_3$]-8d
C_2H_5	100	44.5	7.1	100	8.6	15.1
$\text{C}_2\text{H}_4\text{D}$	—	55.5	39.2	—	47.4	43.9
$\text{C}_2\text{H}_3\text{D}_2$	—	—	53.7	—	44.0	33.8
$\text{C}_2\text{H}_2\text{D}_3$	—	—	—	—	—	7.2

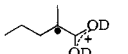
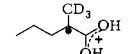
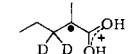
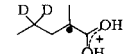
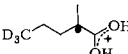
a) Die Zahlen sind bezogen auf $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$.

Tab. 6. Unimolekulare Ethylradikal-Eliminierung aus der Enol-Form ^{13}C -markierter 2-Methylpentansäure-Radikationen^{a)}

Neutralteil	 [1- ^{13}C]-11	 [2- ^{13}C , ^{13}C -Methyl]-11	 [3- ^{13}C]-11
$^{12}\text{C}_2\text{H}_5$	100	94.9	100
$^{13}\text{C}^{12}\text{CH}_5$	—	—	—
$^{13}\text{C}_2\text{H}_5$	—	5.1	—

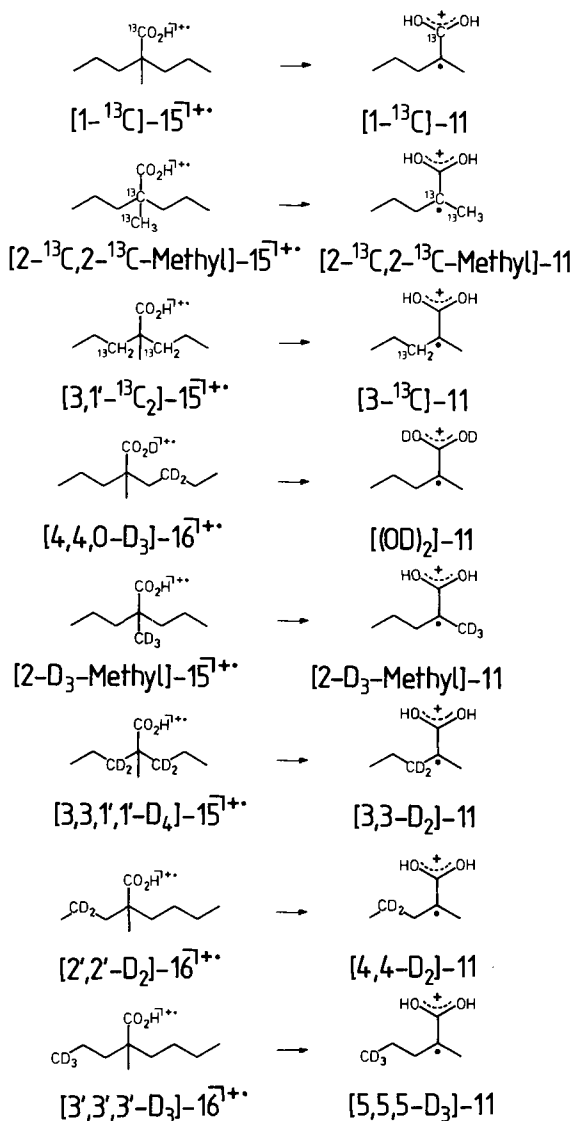
a) Die Zahlen sind angegeben in $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$. Ein (■) bedeutet ein ^{13}C -markiertes Zentrum.

Tab. 7. Unimolekulare Ethylradikal-Eliminierung aus der Enol-Form D-markierter 2-Methylpentansäure-Radikationen^{a)}

Neutralteil	 [(OD) $_2$]-11	 [D $_3$ -Methyl]-11	 [3,3-D $_2$]-11	 [4,4-D $_2$]-11	 [5,5,5-D $_3$]-11
C_2H_5	100	91.1	100	0.9	0.2
$\text{C}_2\text{H}_4\text{D}$	—	5.0	—	5.5	1.2
$\text{C}_2\text{H}_3\text{D}_2$	—	3.5	—	93.6	3.1
$\text{C}_2\text{H}_2\text{D}_3$	—	0.4	—	—	95.5

a) Die Zahlen sind bezogen auf $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$.

Schema 5



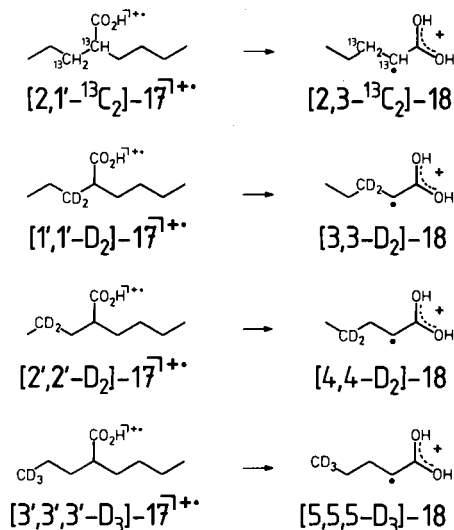
nen C-Atome nur 5% beträgt. Dies ist eine direkte Konsequenz der Tatsache, daß **11** in der Reaktionssequenz der Ethyl-Abspaltung als „spätes“ Zwischenprodukt auftritt und dementsprechend bevorzugt direkt zu 5-H^+ und $\text{C}_2\text{H}_5\cdot$ zerfällt. Bemerkenswert ist auch hier wiederum die Positionsstabilität der C-3-Methylengruppe, die genetisch C-4 bei **1** entspricht: In vollständiger Übereinstimmung mit den Vorhersagen beteiligt sich diese Gruppe weder an den H/D-Austauschreaktionen noch an der Neutralteilbildung.

Faßt man die Ergebnisse zusammen, so läßt sich feststellen, daß bei den hier untersuchten Carbonsäuren die ionisierte Carboxylgruppe zwei Funktionen hat: sie wirkt

einerseits als Ladungsträger und andererseits als H-Acceptor. Die eigentliche Chemie in der so erzeugten Alkylradikalseitenkette verläuft dann mehr oder weniger unabhängig vom Ladungszentrum. Sie stellt Radikalchemie par excellence dar^{9c)}.

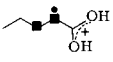
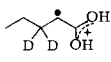
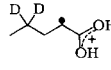
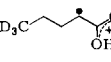
Wir haben diese Schlußfolgerung mittlerweile an vielen anderen Systemen getestet und sie vollständig bestätigt gefunden. Einige ausgewählte Beispiele mögen dies verdeutlichen. Für die Enolform des Radikalkations der Pentansäure **18** (erzeugt aus den in Schema 6 aufgeführten Vorläufern) wird folgendes Verhalten vorhergesagt: Die direkte Ethylabspaltung unter Beteiligung der terminalen C₂-Gruppe konkurriert mit einer durch die [1,4]-H-Wanderung eingeleiteten degenerierten Isomerisierung. Als Folge hiervon sollte die interne C-2/C-3-Gruppe ebenfalls als C₂H₅[•] abgespalten werden. Wasserstoff-Platzwechsel sollten nur zwischen C-2 und C-5 stattfinden, da nur hierbei ein günstiger Übergangszustand durchlaufen wird. Die Wasserstoffe der Methylen-gruppen von C-3 und C-4 hingegen müßten positionsstabil sein. Die Resultate in Tab. 8 bestätigen die Vorhersagen vollständig. Die doppelt ¹³C- und D-markierten Isotopomeren von **18** verlieren nur unmarkiertes und doppeltmarkiertes Ethylradikal, während aus dem D₃-markierten Ion nur doppelt und dreifach markierte Ethylradikale eliminiert werden (Tab. 8). Eine quantitative Analyse der Daten ergibt ferner, daß ca. 19% von **18** direkt zerfallen und 81% vor dem Zerfall eine degenerierte Isomerisierung erleiden.

Schema 6



Wendet man diese aus den Daten für [2,3-¹³C₂]-**18** hergeleiteten Resultate auf die D-markierten Verbindungen an, so läßt sich zeigen, daß bei der Umlagerung und dem Zerfall dieser Isotopomeren kinetische Isotopieeffekte (vorwiegend sekundäre) auftreten, deren Beträge zwischen 1.33 und 1.65 liegen und die Abspaltung von D-markiertem Ethyl diskriminieren. Dies ist im wesentlichen auf Effekte zurückzuführen, die bei der Umhybridisierung sp³ → sp² auftreten, und die beobachteten Effekte stimmen recht gut mit Literaturdaten überein¹⁴⁾.

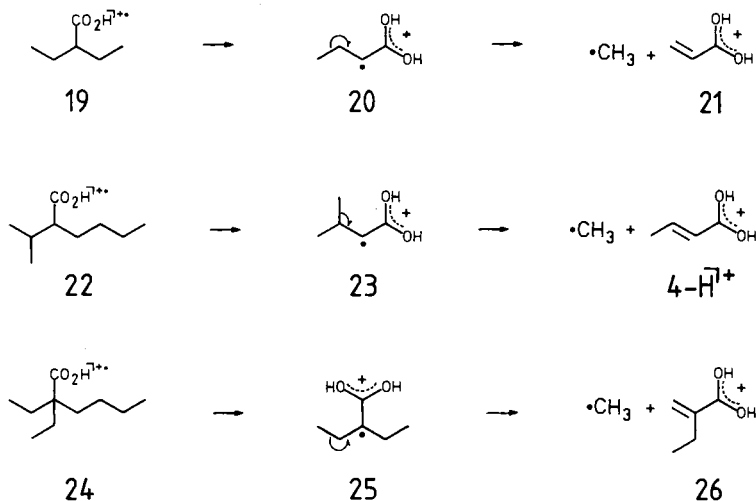
Tab. 8. Unimolekulare Ethylradikal-Eliminierung aus der Enolform D- und ^{13}C -markierter Pentansäure-Radikalkationen^{a)}

Neutralteil	 [2,3- $^{13}\text{C}_2$]-18	 [3,3- D_2]-18	 [4,4- D_2]-18	 [5,5,5- D_3]-18
C_2H_5		66.2	53.8	—
$\text{C}_2\text{H}_4\text{D}$		—	—	—
$\text{C}_2\text{H}_3\text{D}_2$		33.8	46.2	53.4
$\text{C}_2\text{H}_2\text{D}_3$		—	—	46.6
$^{12}\text{C}_2\text{H}_5$	59.0			
$^{13}\text{C}^{12}\text{CH}_5$	—			
$^{13}\text{C}_2\text{H}_5$	41.0			

a) Die Zahlen sind angegeben in $\Sigma_{\text{Ethyl}} = 100\%$. Ein (■) bedeutet ein ^{13}C -markiertes Zentrum.

Beispiele, bei denen aufgrund der vorgegebenen Konstitution der Radikalkationen Umlagerungen wenig favorisiert sind, haben wir ebenfalls getestet. Für die Enolform des Radikalkations der Buttersäure (20) wird direkter Bindungsbruch unter CH_3^\bullet -Eliminierung vorhergesagt; dies wird tatsächlich beobachtet, und alle Befunde stimmen mit den von McLafferty bereits früher für die ionisierte Buttersäure selbst publizierten Daten glänzend überein^{3a,b)}.

Schema 7



Entsprechend wird vorhergesagt, daß das Radikalkation der Enolform der 3-Methylbuttersäure (23) nur CH_3^\bullet verlieren soll. 23 zerfällt unimolekular tatsächlich ausschließlich zu CH_3^\bullet und 4-H^+ ¹⁵⁾. Ganz analog verhält sich das Radikalkation der Enolform der 2-Ethylbuttersäure (25); dieses Ion, das ebenfalls zu keiner Umlagerung befähigt ist, verliert unimolekular zu 94% ein Methylradikal (25 \rightarrow 26; Schema 7), und auch dieses Resultat bestätigt die oben getroffene Feststellung, daß die massenspektroskopie

schen Zerfälle metastabiler Radikalkationen von Carbonsäuren im wesentlichen durch die in der Alkylkette potentiell mögliche Radikalchemie bestimmt wird.

Für die Synthesen der D- und ^{13}C -markierten Verbindungen haben wir viele Verfahren erprobt. Die ökonomisch vorteilhaftesten sind in den Schemata 8–14 zusammengestellt und im experimentellen Teil beschrieben. Die kommerziell erhältlichen Verbindungen Hexansäure (1), γ -Butyrolacton (2), Crotonsäure (3), α -Methacrylsäure (5) und Cyclopropancarbonsäure (7) wurden durch präparative Gaschromatographie gereinigt; die Herstellung von (Z)-2-Butensäure (3) erfolgte nach Lit.¹⁶⁾ und die von 3-Butensäure (6) nach Lit.¹⁷⁾.

Für die großzügige Förderung dieser Arbeit danken wir dem *Fonds der Chemischen Industrie*, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Projekt Schw 221/6-2) und der *Schering AG*. Prof. A. Maquestiau, Universität Mons, danken wir für die Aufnahme der CA-Spektren (Tab. 1). T. Weiske dankt dem *Fonds der Chemischen Industrie* für ein Doktorandenstipendium.

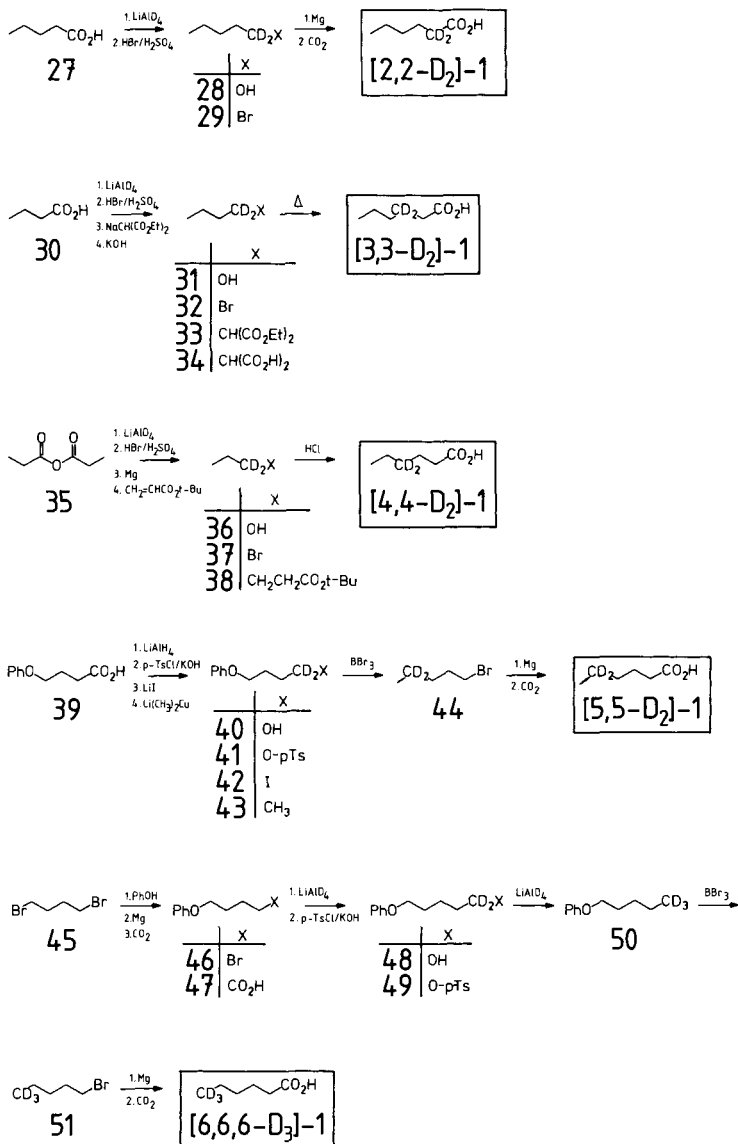
Experimenteller Teil

^1H -NMR-Spektren: Varian EM 360 bzw. 390 und Bruker WH 270 bzw. 400, Tetramethylsilan (TMS) bzw. Chloroform als interner Standard (δ -Skala). – Präparative Gaschromatographie: Gerät Hewlett Packard 5750; Säule 6 ft \times 1/4 Glas, 10% SP-1000/1% H_3PO_4 auf 100/120 Chromosorb WAW; Trägergas Helium; Trenntemperatur zwischen 140 und 200 °C. – Die MIKE-Spektren¹⁸⁾ wurden mit dem Varian Massenspektrometer MAT 311 A bei folgenden Bedingungen erhalten: Ionisierungsenergie 70 eV, Emissionsstrom 1 mA, Beschleunigungsspannung 3 kV, Temp. der Ionenquelle ca. 220 °C, Probenzufuhr direkt oder indirekt (je nach Dampfdruck). Zur Verbesserung des Signal/Rauschverhältnisses und zur Erhöhung der Reproduzierbarkeit wurden die Spektren in einem Mittelwertrechner des Typs Varian C-1024 aufsummiert und anschließend auf einem XY-Schreiber aufgezeichnet. Die aus dem Inhalt des Speicheradressenregisters über einen Digital/Analog-Wandler im Mittelwertrechner erzeugte Treppenstufenspannung mit 1024 Treppenstufen wurde auf einen Bereich von 0–5 V eingestellt und dem Eingang des Betriebsgerätes BMS des Massenspektrometers zugeführt. (Das Betriebsgerät BMS wird auch als "linked-scan" Einschub bezeichnet und liefert entweder eine feste Spannung des elektrostatischen Sektorfeldes (ESA) von 505.6 V oder verstärkt Eingangsspannungen zwischen 0 und 10 V mit variierbarer Verstärkung auf Ausgangsspannungen von 0 bis ca. 600 V, wobei die Verstärkungsart entweder linear oder aber wurzelförmig eingestellt werden kann.) Die bei jedem ESA-Scan am Sekundärelektronenverstärker SEV erzeugten und über Vor- und Hauptverstärker verstärkten, am Ausgang für den Kompensationsschreiber anliegenden Spannungen zwischen 0.1 und 100 mV wurden mit einem Verstärker vom Typ AM 502 der Firma Tektronix (Gleich- und Wechselspannungsverstärker mit stufenweise änderbarem Verstärkungsfaktor von 1 bis 10^5 und stufenlos regelbarer Verstärkung zwischen 0 und dem jeweils eingestellten Verstärkungsfaktor und der Möglichkeit zur Kompensation von Gleichspannungen) auf Spannungen im Bereich zwischen –1 und +2 V angehoben, um den Eingangsspannungsbereich des Mittelwertrechners optimal auszunutzen. Die nach dem Verstärker AM 502 auftretenden Spannungen wurden auf einem Oszilloskop vom Typ 1207 B der Firma Hewlett-Packard kontrolliert und gleichzeitig an den Eingang des Mittelwertrechners weitergeleitet. Die Scanfunktion des Mittelwertrechners wurde extern durch einen Mikrocomputer der Firma Texas Instruments vom Typ 990/U89 (2 k Byte RAM/4 k Byte ROM (Monitor + Assembler), 16 Bit CPU) über ein einfaches, selbstgebautes¹⁹⁾ Interface gesteuert. Das Programm dazu und zur späteren Massenbestimmung wurde in Assembler geschrieben und bei Bedarf über einen Kassettenrecorder in den Rechner geladen. Die Akkumulation der Spektren wurde am Oszilloskop des Mittelwertrechners verfolgt. Nach beendeter Datenacquisition wurde

das entstandene Summenspektrum mit einem XY-Schreiber der Firma Hewlett-Packard vom Typ 7046 A ausgeschrieben. Je nach Einzelfall wurden zwischen 100 und 3000 Spektren aufsummiert. Bei der Auswertung der Spektren wurden nur die Signalhöhen gemessen. Abweichungen von der Linearität zwischen eintreffendem Ionenstrom und erzeugter SEV-Spannung wurden nicht berücksichtigt.

Für Synthesen von D-markierten Verbindungen wurden LiAlD_4 , CD_3I , D_2O und CH_3OD verwendet, die laut Firmenangaben zu über 99% Deuterium enthielten. Bei Markierungen von

Schema 8



C—H-Bindungen lag die Einbaurrate zwischen 95 und 99%, wie die Auswertung von ^1H -NMR- und Massenspektren ergab. Bei in der Carboxylgruppe markierten Verbindungen, die durch Austausch mit CH_3OD bzw. D_3PO_4 und Spülen des Massenspektrometers mit D_2O hergestellt wurden, lag der Isotopengehalt mit 50–80% etwas niedriger. Bei der Synthese von ^{13}C -markierten Verbindungen ging man aus Kostengründen von $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$ und $^{13}\text{CH}_3\text{I}$ aus, die zu 91% mit ^{13}C angereichert waren.

Siedepunkte (Kugelrohrdestillation) sind unkorrigiert.

[1,1- D_2]-1-Pentanol (**28**) wurde nach Lit.²⁰) in einem 25-mmol-Ansatz durch LiAlD_4 -Reduktion von **27** mit 98% Ausb. erhalten. — ^1H -NMR (90 MHz, CCl_4): δ = 0.98 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.36 (m; 6H), 2.80 (s (br); 1H).

1-Brom-[1,1- D_2]pentan (**29**): 2.2 g **28** (24.4 mmol) wurden mit $\text{HBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$ nach *Organikum*-Vorschrift²¹) mit 67% Ausb. zu **29** umgesetzt. — ^1H -NMR (90 MHz, CCl_4): δ = 0.93 (t(br), J = 7 Hz; 3H), 1.37 (m; 4H), 1.81 (t, J = 7 Hz; 2H).

[2,2- D_2]Hexansäure ([2,2- D_2]-**1**): 2.5 g **29** (16.3 mmol) wurden wie üblich in die Grignard-Verbindung übergeführt und diese mit Trockeneis carboxyliert. Das Endprodukt wurde im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1.1 g (58%), Sdp. $120^\circ\text{C}/16$ Torr. — ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.31 (m; 4H), 1.62 (t(br), J = 7 Hz; 2H), 11.67 (s(br), 1H).

[1,1- D_2]-1-Butanol (**31**) wurde in einem 50-mmol-Ansatz durch Reduktion von **30** mit LiAlD_4 mit 99% Ausb. erhalten. — ^1H -NMR (90 MHz, CCl_4): δ = 0.92 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.32 (m; 4H), 3.50 (s(br); 1H).

1-Brom-[1,1- D_2]butan (**32**) wurde analog zur Herstellung von **29** mit 32% Ausb. aus **31** hergestellt. — ^1H -NMR (90 MHz, CCl_4): δ = 0.94 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.35 (m; 2H), 1.81 (t(br), J = 7 Hz; 2H).

[(1,1- D_2)Butyl]malonsäure-diethylester (**33**) wurde in einem 10-mmol-Ansatz aus **32** nach *Organikum*-Vorschrift²²) mit 37% Ausb. als wasserklare Flüssigkeit erhalten. Sdp. $140^\circ\text{C}/16$ Torr (Kugelrohr). — ^1H -NMR (90 MHz, CCl_4): δ = 0.91 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.27 (m; 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz; 6H), 3.16 (s; 1H), 4.13 (q, J = 7 Hz; 4H).

[(1,1- D_2)Butyl]malonsäure (**34**) wurde nach Lit.²³) mit 75% Ausb. aus 3.7 mmol **33** als schwach gelb gefärbtes, kristallines Produkt erhalten, das ohne weitere Reinigung decarboxyliert wurde. — ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.29 (m; 2H), 1.40 (t, J = 7 Hz; 2H), 3.43 (s; 1H), 11.42 (s(br); 2H).

[3,3- D_2]Hexansäure ([3,3- D_2]-**1**) wurde durch Erhitzen von 2.8 mmol **34** im Kugelrohr (220°C) mit 92% Ausb. erhalten. — ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.30 (m; 4H), 2.33 (s(br); 2H), 10.56 (s(br); 1H).

[1,1- D_2]-1-Propanol (**36**) wurde in einem 46-mmol-Ansatz durch Reduktion von **35** mit LiAlD_4 mit 67% Ausb. erhalten. — ^1H -NMR (60 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.60 (q, J = 7 Hz; 2H), 2.47 (s; 1H).

1-Brom-[1,1- D_2]propan (**37**) wurde aus 58 mmol **36** mit 40% Ausb. hergestellt. — ^1H -NMR (60 MHz, CCl_4): δ = 1.00 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.85 (q, J = 7 Hz; 2H).

[4,4- D_2]Hexansäure-tert-butylester (**38**) wurde nach Lit.²⁴) durch Cu^{I} -katalysierte Addition von 22 mmol der Grignard-Verbindung von **37** an Acrylsäure-tert-butylester mit 38% Ausb. als farblose Flüssigkeit erhalten. Sdp. $150^\circ\text{C}/18$ Torr. — ^1H -NMR (90 MHz, CCl_4): δ = 0.90 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.15–1.80 (m; 13H), 2.15 (t, J = 7 Hz; 2H).

[4,4- D_2]Hexansäure ([4,4- D_2]-**1**) wurde durch 48 h Kochen von 4.3 mmol **38** mit konz. Salzsäure und übliches Aufarbeiten mit 30% Ausb. erhalten. — ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3): δ =

0.88 (t, $J = 7$ Hz; 3H), 1.25 (q(br), $J = 7$ Hz; 2H), 1.60 (t(br), $J = 7$ Hz; 2H), 2.32 (t, $J = 7$ Hz; 2H).

4-Phenoxy-[1,1- D_2]-1-butanol (40) wurde aus 55.6 mmol **39** durch Reduktion mit LiAlD_4 mit 81% Ausb. als klare Flüssigkeit erhalten. Sdp. $120^\circ\text{C}/11$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ (m; 4H), 2.50 (s(br); 1H), 3.80 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.60–7.50 (m; 5H).

p-Toluolsulfonsäure-(4-phenoxy-[1,1- D_2]butylester) (41) wurde aus 44.6 mmol **40**, 44.7 mmol *p*-TsCl und 5 g gepulvertem KOH nach üblichem Verfahren hergestellt. Man erhielt 12.8 g (89% Ausb.) gelblich gefärbte Kristalle, die ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurden. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CCl_4): $\delta = 1.80$ (m; 4H), 2.40 (s; 3H), 3.87 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.61–7.00 (m; 3H), 7.00–7.35 (m; 2H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz; 2H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz; 2H).

1-Iod-4-phenoxy-[1,1- D_2]butan (42) wurde aus 39.8 mmol **41**, 44.8 mmol wasserfreiem LiI in absol. Aceton mit 95% Ausb. als klare Flüssigkeit erhalten. Sdp. $130^\circ\text{C}/1$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CCl_4): $\delta = 1.67$ –2.20 (m; 4H), 3.92 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.68–6.90 (m; 3H), 7.02–7.28 (m; 2H).

1-Phenoxy-[4,4- D_2]pentan (43) wurde nach Lit.²⁵⁾ aus 14.4 mmol **42** und einer $\text{Li}(\text{CH}_3)_2\text{Cu}$ -Lösung mit 92% Ausb. als klare Flüssigkeit erhalten. Sdp. $110^\circ\text{C}/18$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CCl_4): $\delta = 0.90$ (s(br); 3H), 1.25–1.90 (m; 4H), 3.82 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.65–6.88 (m; 3H), 7.00–7.26 (m; 2H).

1-Brom-[4,4- D_2]pentan (44) wurde nach Lit.²⁶⁾ aus 13 mmol **43** und 5.3 mmol BBr_3 mit 62% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CCl_4): $\delta = 0.90$ (s(br); 3H), 1.30–2.10 (m; 4H), 3.33 (t, $J = 7$ Hz; 2H).

[5,5- D_2]Hexansäure ([5,5- D_2]-1) wurde durch Grignard-Reaktion von 7.8 mmol **44** und Carboxylieren mit Trockeneis mit 61% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (s(br); 3H), 1.18–1.81 (m; 4H), 2.35 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 11.50 (s(br); 1H).

1-Brom-4-phenoxybutan (46) wurde nach Lit.²⁷⁾ aus 0.23 mol **45** und kochender Natriumphenolatlösung als wasserklare Flüssigkeit mit 45% Ausb. erhalten. Sdp. $103^\circ\text{C}/0.1$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 1.80$ –2.00 (m; 4H), 3.40 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 3.90 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.67–7.00 (m; 3H), 7.00–7.50 (m; 2H).

5-Phenoxyptensäure (47) wurde nach Lit.²⁸⁾ aus 83.8 mmol **46** durch Grignard-Reaktion und Carboxylieren mit 67% Ausb. erhalten. Sdp. $140^\circ\text{C}/0.1$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ –2.00 (m; 4H), 2.45 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 3.96 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.75–7.15 (m; 3H), 7.15–7.55 (m; 2H), 11.00 (s(br); 1H).

5-Phenoxy-[1,1- D_2]-1-pentanol (48) wurde mit 43% Ausb. durch LiAlD_4 -Reduktion von 52.6 mmol **47** erhalten. Sdp. $140^\circ\text{C}/0.1$ Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 1.30$ –1.80 (m; 6H), 2.73 (s(br); 1H), 3.87 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.65–7.40 (m; 5H).

p-Toluolsulfonsäure-(5-phenoxy-[1,1- D_2]pentylester) (49) wurde aus 21.4 mmol **48**, *p*-TsCl und KOH mit 89% Ausb. erhalten und ohne Reinigung direkt weiterverwendet. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 1.23$ –1.81 (m; 6H), 2.30 (s; 3H), 3.80 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.60–7.90 (m; 9H).

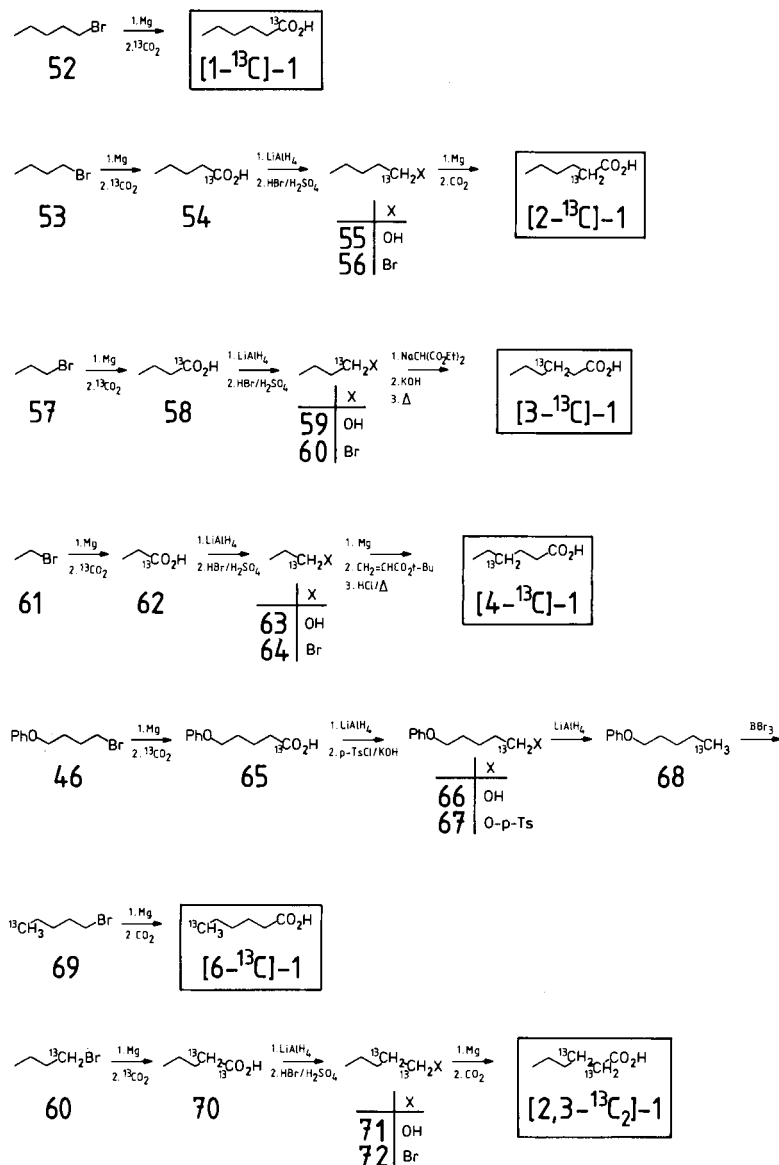
1-Phenoxy-[5,5,5- D_3]pentan (50) wurde nach Lit.²⁸⁾ durch LiAlD_4 -Reduktion von 19.1 mmol **49** mit 59% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 1.20$ –2.00 (m; 6H), 3.85 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 6.64–7.40 (m; 5H).

1-Brom-[5,5,5- D_3]pentan (51) wurde aus 11.3 mmol **50** mit 81% Ausb. analog zu **44** hergestellt. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4): $\delta = 1.20$ –2.10 (m; 6H), 3.30 (t, $J = 7$ Hz; 2H).

[6,6,6- D_3]Hexansäure ([6,6,6- D_3]-1) wurde aus 8.4 mmol **51** durch Carboxylieren der Grignard-Verbindung mit 39% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12\text{--}1.80$ (m; 6H), 2.32 (t, $J = 7$ Hz; 2H), 11.50 (s(br); 1H).

[1- ^{13}C]Hexansäure ([1- ^{13}C]-1): Die Grignard-Lösung aus 6.5 mmol **52** wurde in einer geschlossenen Apparatur²⁹ mit $^{13}\text{CO}_2$ (hergestellt aus 5 mmol $\text{Ba}^{13}\text{CO}_3$ /10 ml konz. Schwefelsäure) carb-

Schema 9



oxyliert. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man die Carbonsäure mit 99% Ausb. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.29–1.37 (m; 4H), 1.59–1.69 (m; 2H), 2.35 (q, J = 7.5 Hz; 2H).

$[2\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[2\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$): $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Pentansäure}$ (**54**) wurde durch Carboxylierung mit $^{13}\text{CO}_2$ der Grignard-Verbindung von 10 mmol **53** mit 93% Ausb. erhalten. Reduktion von 14.1 mmol **54** mit LiAlH_4 lieferte mit 98% Ausb. $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1-Pentanol}$ (**55**), aus dem mit HBr mit 61% Ausb. *1-Brom-[1- ^{13}C]Pentanol* (**56**) hergestellt wurde. 8.6 mmol **56** lieferten schließlich in 35% Ausb. $[2\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[2\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 1.30–1.39 (m; 4H), 1.59–1.69 (m; 2H), 2.35 (dt, J = 127 und 7.5 Hz).

$[3\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[3\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$): $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Butansäure}$ (**58**) wurde mit 91% Ausb. aus 20 mmol $^{13}\text{CO}_2$ und einer Grignard-Lösung von **57** erhalten. Reduktion mit LiAlH_4 lieferte mit 99% Ausb. $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Butanol}$ (**59**), aus dem mit 61% Ausb. *1-Brom-[1- ^{13}C]butan* (**60**) hergestellt wurde. Hieraus wurde, analog zur Sequenz **32** \rightarrow $[3,3\text{-D}_2]\text{-1}$, in einer Gesamtausbeute von 25% (bezogen auf **60**) $[3\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[3\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$) erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 1.29–1.39 (m; 4H), 1.64 (dm, J = 127 Hz; 2H), 2.34 (dt, J = 4.5 und 7.5 Hz; 2H).

$[4\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[4\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$): $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Propansäure}$ (**62**) wurde aus 30 mmol $^{13}\text{CO}_2$ und der Grignard-Lösung von **61** mit 70% Ausb. erhalten; Reduktion von **62** lieferte mit 53% Ausb. $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1-Propanol}$ (**63**), aus dem mit 62% Ausb. *1-Brom-[1- ^{13}C]propan* (**64**) hergestellt wurde. 7.1 mmol **64** wurden dann zur Grignard-Verbindung umgesetzt und anschließend, analog zur Sequenz **37** \rightarrow $[4,4\text{-D}_2]\text{-1}$, zu $[4\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[4\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$) umgesetzt. Diese wurde, bezogen auf **64**, mit 40% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (dt, J = 5.5 und 7.5 Hz; 3H), 1.33 (dm, J = 126 Hz; 2H), 1.39–1.69 (m; 4H), 2.35 (dt, J = 3.5 und 7.5 Hz; 2H).

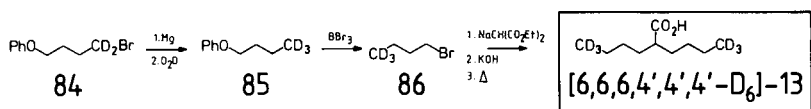
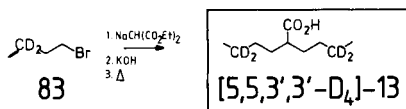
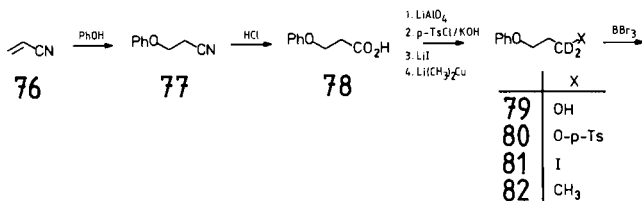
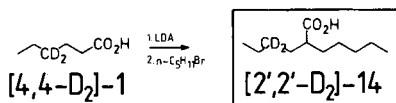
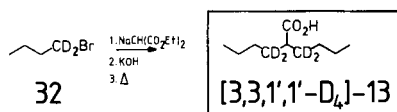
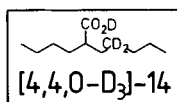
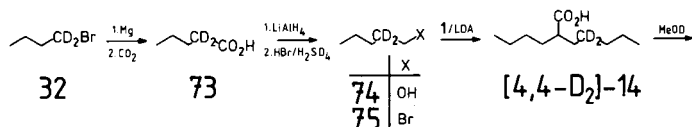
$[6\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[6\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$): *5-Phenoxy-[1- ^{13}C]pentansäure* (**65**) wurde, analog zur Herstellung von **47**, aus 33 mmol **46** mit 91% Ausb. erhalten und mit LiAlH_4 zu *5-Phenoxy-[1- $^{13}\text{C}]\text{-1-pentanol}$* (**66**) reduziert (95% Ausb.); **66** lieferte mit 79% Ausb. den *p-Toluolsulfonsäure-(5-phenoxy-[1- ^{13}C]pentylester)* (**67**), der durch LiAlH_4 -Reduktion mit 37% Ausb. zum *1-Phenoxy-[5- $^{13}\text{C}]\text{Pentanol}$* (**68**) umgesetzt wurde. 6 mmol **68** lieferten nach der Etherspaltung mit BBr_3 mit 83% Ausb. *1-Brom-[5- $^{13}\text{C}]\text{Pentanol}$* (**69**), aus dem durch Carboxylierung der Grignard-Verbindung $[6\text{-}^{13}\text{C}]\text{Hexansäure}$ ($[6\text{-}^{13}\text{C}]\text{-1}$) mit 27% Ausb. erhalten wurde. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (dt, J = 125 und 7.5 Hz; 3H), 1.27–1.39 (m; 4H), 1.64 (quint, J = 7.5 Hz; 2H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz; 2H).

$[2,3\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{Hexansäure}$ ($[2,3\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-1}$): $[1,2\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{Pentansäure}$ (**70**) wurde aus der Grignard-Lösung von 18 mmol **60** und 20 mmol $^{13}\text{CO}_2$ mit 71% Ausb. erhalten. Reduktion mit LiAlH_4 lieferte mit 96% Ausb. $[1,2\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-1-Pentanol}$ (**71**), das mit 87% Ausb. zu *1-Brom-[1,2- $^{13}\text{C}_2]\text{Pentanol}$* (**72**) umgesetzt wurde. Aus 11 mmol **72** erhielt man durch Carboxylierung der Grignard-Verbindung mit 48% Ausb. $[2,3\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{Hexansäure}$ ($[2,3\text{-}^{13}\text{C}_2]\text{-1}$). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 1.28–1.38 (m; 4H), 1.64 (dm, J = 127 Hz; 2H), 2.35 (ddt, J = 125, 4.5 und 7.5 Hz; 2H).

2-Butyl-[4,4-D₂]heptansäure ($[4,4\text{-D}_2]\text{-14}$): $[2,2\text{-D}_2]\text{Pentansäure}$ (**73**): 14 mmol **32** wurden in die Grignard-Verbindung übergeführt und mit Trockeneis carboxyliert. Man erhielt mit 49% Ausb. **73**; die Pentansäure wurde mit LiAlH_4 mit 77% Ausb. zu $[2,2\text{-D}_2]\text{-1-Pentanol}$ (**74**) reduziert; Bromierung mit HBr lieferte mit 83% Ausb. *1-Brom-[2,2-D₂]pentanol* (**75**). 4.2 mmol **75** wurden dann zur Alkylierung von 4.2 mmol **1** nach Lit.³⁰⁾ eingesetzt (4.2 mmol absol. Diisopropylamin in 4.2 ml absol. THF; 2.72 g 20proz. BuLi-Lösung in *n*-Hexan (\triangleq 8.4 mmol)). Man erhielt 0.6 g (67% Ausb.) an *2-Butyl-[4,4-D₂]heptansäure* ($[4,4\text{-D}_2]\text{-14}$). Sdp. 150°C/16 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 1.22–1.37 (m; 8H), 1.42–1.53 (m; 2H), 1.57–1.68 (m; 2H), 2.34 (tt, J = 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

2-Butyl-[4,4,0-D₃]heptansäure ([4,4,0-D₃]-14) wurde aus [4,4-D₂]-14 durch fünffachen Austausch mit CH₃OD mit 99% Ausb. erhalten. Laut Massenspektrum betrug die Einbaurate an OD ca. 78%.

Schema 10



2-Butyl-[2-D]hexansäure ([2-D]-13) wurde aus 4 mmol [2,2-D₂]-1 und 1-Brombutan nach Lit.³⁰⁾ mit 68% Ausb. als farblose Flüssigkeit erhalten. Sdp. 145°C/11 Torr. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz; 6H), 1.24–1.37 (m; 8H), 1.42–1.52 (m; 2H), 1.57–1.67 (m; 2H).

2-([1,1-D₂]Butyl)-[3,3-D₂]hexansäure ([3,3,1',1'-D₄]-13): 13 mmol 32 wurden mit 6.5 mmol Malonsäure-diethylester und 13 mmol Natriummethylat nach üblichen Bedingungen umgesetzt. Das Alkylierungsprodukt wurde mit KOH versetzt und die dialkylierte Malonsäure im Kugelrohr bei 15 Torr destilliert (170°C). Man erhielt [3,3,1',1'-D₄]-13 mit 66% Ausb. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz; 6H), 1.24–1.37 (m; 8H), 2.31 (s(br); 1H).

2-([2,2-D₂]Butyl)heptansäure ([2',2'-D₂]-14) wurde aus 5.1 mmol [4,4-D₂]-1, 10.2 mmol BuLi, 5.1 mmol Diisopropylamin und 5.1 mmol 1-Brompentan mit 76% Ausb. erhalten. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H), 1.20–1.36 (m; 8H), 1.42–1.52 (m; 2H), 1.57–1.67 (m; 2H), 2.34 (tt, *J* = 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

2-([3,3-D₂]Butyl)-[5,5-D₂]hexansäure ([5,5,3',3'-D₄]-13): **3-Phenoxypropannitril** (77) wurde aus 0.25 mol Phenol, 3.7 mol Acrylnitril und 4 ml 40proz. Triton B/CH₃OH-Lösung nach Lit.³¹⁾ mit 49% Ausb. erhalten. Sdp. 130°C/0.1 Torr. Verseifung von 77 mit 660 ml konz. Salzsäure (3 h Kochen unter Rückfluß) nach Lit.³²⁾ lieferte **3-Phenoxypropansäure** (78) mit 77% Ausb., Sdp. 160°C/1 Torr; Schmp. 95°C. – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 2.78 (t, *J* = 7 Hz; 2H), 4.18 (t, *J* = 7 Hz; 2H), 6.80–7.05 (m; 3H), 7.10–7.43 (m; 2H), 10.90 (s(br); 1H).

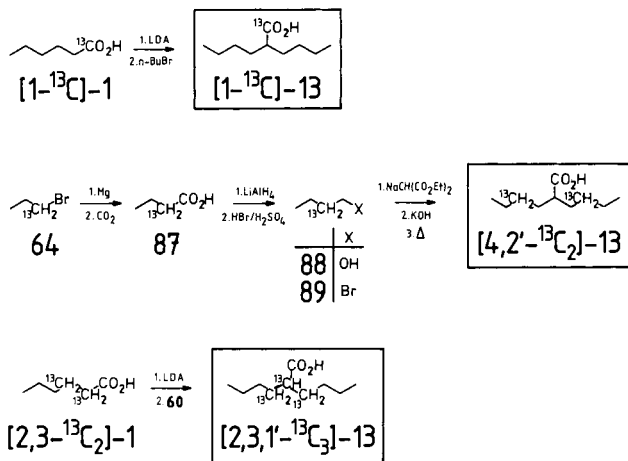
3-Phenoxy-[1,1-D₂]-1-propanol (79) wurde durch LiAlH₄-Reduktion von 25 mmol 78 mit 84% Ausb. erhalten; Umsetzen mit *p*-TsCl/KOH lieferte mit 97% Ausb. den *p*-Toluolsulfonsäure-(3-phenoxy-[1,1-D₂]propylester) (80), der mit LiI in absol. Aceton mit 92% Ausb. **1-Iod-3-phenoxy-[1,1-D₂]propan** (81) lieferte. Aus 19 mmol 81 erhielt man mit 75% Ausb. **1-Phenoxy-[3,3-D₂]butan** (82), das seinerseits nach Etherspaltung mit 72% Ausb. **1-Brom-[3,3-D₂]butan** (83) ergab. 10 mmol 83 wurden dann zur Dialkylierung von Malonsäure-diethylester eingesetzt. Nach Verseifen und Decarboxylieren erhielt man mit 47% Ausb. (bezogen auf 83) **2-([3,3-D₂]Butyl)-[5,5-D₂]hexansäure** ([5,5,3',3'-D₄]-13). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (s(br); 6H), 1.28 (t(br), *J* = 7.5 Hz; 4H), 1.42–1.53 (m; 2H), 1.57–1.68 (m; 2H), 2.34 (tt, *J* = 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

2-([4,4,4-D₃]Butyl)-[6,6,6-D₃]hexansäure ([6,6,6,4',4',4'-D₆]-13): **1-Phenoxy-[4,4,4-D₃]butan** (85) wurde durch Überführen von 25 mmol 84 in die Grignard-Verbindung und Zersetzen der etherischen Grignard-Lösung mit D₂O mit 81% Ausb. erhalten. Sdp. 130°C/16 Torr. Etherspaltung mit BBr₃ lieferte mit 47% Ausb. **1-Brom-[4,4,4-D₃]butan** (86), das seinerseits zur Herstellung von **2-([4,4,4-D₃]Butyl)-[6,6,6-D₃]hexansäure** ([6,6,6,4',4',4'-D₆]-13) verwendet wurde. Letztere wurde mit 55% Ausb. (bezogen auf 86) erhalten. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23–1.36 (m; 8H), 1.42–1.53 (m; 2H), 1.56–1.69 (m; 2H), 2.34 (tt, *J* = 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

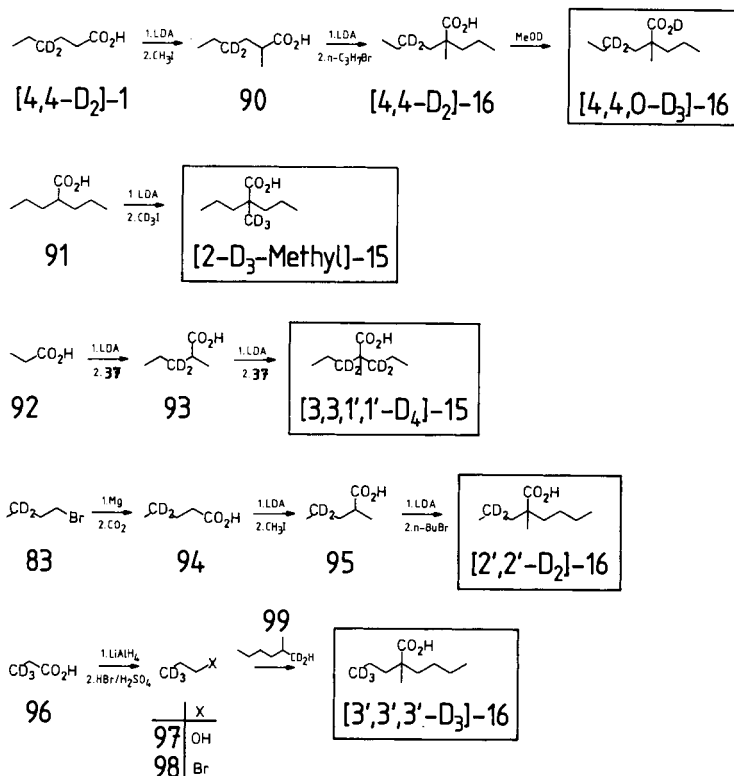
2-Butyl-[1-¹³C]hexansäure ([1-¹³C]-13) wurde aus 2.6 mmol [1-¹³C]-1, 2.6 mmol Diisopropylamin, 2.6 mmol 1-Brombutan und 5.2 mmol BuLi mit 65% Ausb. erhalten. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz; 6H), 1.23–1.37 (m; 8H), 1.42–1.54 (m; 2H), 1.57–1.68 (m; 2H), 2.34 (dt, *J* = 6.4, 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

2-([2-¹³C]Butyl)-[4-¹³C]hexansäure ([4,2'-¹³C₂]-13): **[2-¹³C]Butansäure** (87) wurde durch Carboxylieren der Grignard-Verbindung von 14 mmol 64 mit 95% Ausb. erhalten. Reduktion von 87 mit LiAlH₄ lieferte mit 80% Ausb. **[2-¹³C]-1-Butanol** (88), das mit 71% Ausb. zu **1-Brom-[2-¹³C]butan** (89) umgesetzt wurde. Aus 6 mmol 89 erhielt man nach Alkylierung, Verseifung und Decarboxylierung mit 59% Ausb. **2-([2-¹³C]Butyl)-[4-¹³C]hexansäure** ([4,2'-¹³C₂]-13). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (dt, *J* = 5.2 und 7.5 Hz; 6H), 1.38 (dm, *J* = 129 Hz; 8H), 1.41–1.51 (m; 2H), 1.56–1.69 (m; 2H), 2.34 (m; 1H).

Schema 11



Schema 12



2-([1-¹³C]Butyl)-[2,3-¹³C₂]hexansäure ([2,3,1'-¹³C₃]-13) wurde aus je 5 ml [2,3-¹³C₂]-1, **60**, Diisopropylamin und 10 mmol BuLi mit 58% Ausb. erhalten. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz; 6H), 1.22–1.83 (m; 12H), 2.33 (dm, *J* = 132 Hz; 1H).

2-Methyl-2-propyl-[4,4,0-*D*₃]hexansäure ([4,4,0-*D*₃]-16): 2-Methyl-[4,4-*D*₂]hexansäure (**90**) wurde aus je 5 mmol [4,4-*D*₂]-1, Methyljodid und 10 mmol Diisopropylamin/*n*-BuLi mit 76% Ausb. erhalten. Sdp. 105 °C/5 Torr. Alkylierung von 3.8 mmol **90** mit *n*-C₃H₇Br lieferte mit 82% Ausb. 2-Methyl-2-propyl-[4,4-*D*₂]hexansäure ([4,4-*D*₂]-16). Sdp. 155 °C/15 Torr. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 1.55 (t, *J* = 7 Hz; 3H), 1.56 (t, *J* = 7 Hz; 3H), 1.71 (s; 3H), 1.74–2.08 (m; 8H). Austausch des Carboxylprotons mit CH₃OD überführte [4,4-*D*₂]-16 in 2-Methyl-2-propyl-[4,4,0-*D*₃]hexansäure ([4,4,0-*D*₃]-16).

2-([*D*₃]Methyl)-2-propylpentansäure ([2-*D*₃-Methyl]-15) wurde durch BuLi/Diisopropylamin/CD₃I-Alkylierung von **91** mit 83% Ausb. erhalten (5-mmol-Ansatz). Sdp. 120 °C/15 Torr. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz; 6H), 1.15–1.37 (m; 4H), 1.41 (ddd, *J* = 4.5, 12.5 und 13.5 Hz; 2H), 1.60 (ddd, *J* = 4.5, 12.5 und 13.5 Hz; 2H).

2-Methyl-2-([1,1-*D*₂]propyl)-[3,3-*D*₂]pentansäure ([3,3,1',1'-*D*₄]-15): 2-Methyl-[3,3-*D*₂]pentansäure (**93**) wurde aus 5 mmol **92** in 73% Ausb. erhalten. Sdp. 96 °C/15 Torr. Erneute Alkylierung von **93** lieferte in 65% Ausb. 2-Methyl-2-([1,1-*D*₂]propyl)-[3,3-*D*₂]pentansäure ([3,3,1',1'-*D*₄]-15). Sdp. 120 °C/14 Torr. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7 Hz; 6H), 1.09 (s; 3H), 1.14–1.34 (m; 4H).

2-Methyl-2-([2,2-*D*₂]propyl)hexansäure ([2',2'-*D*₂]-16): [4,4-*D*₂]Pentansäure (**94**) wurde aus 10.5 mmol **83** durch Carboxylieren der Grignard-Verbindung mit 30% Ausb. erhalten. Sdp. 90 °C/15 Torr. Alkylieren von **94** lieferte mit 78% Ausb. 2-Methyl-[4,4-*D*₂]pentansäure (**95**); Sdp. 96 °C/15 Torr. Erneute Alkylierung lieferte 2-Methyl-2-([2,2-*D*₂]propyl)hexansäure ([2',2'-*D*₂]-16). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s(br); 3H), 0.91 (t, *J* = 7 Hz; 3H), 1.15 (s; 3H), 1.17–1.37 (m; 4H), 1.42 (d(br), *J* = 13.5 Hz; 1H), 1.39–1.51 (m; 1H), 1.61 (d(br), *J* = 13.5 Hz; 1H), 1.59–1.71 (m; 1H).

2-Methyl-2-([3,3,3-*D*₃]propyl)hexansäure ([3',3',3'-*D*₃]-16): [3,3,3-*D*₃]Propansäure (**96**) wurde aus 50 mmol Malonsäure-diethylester und 52 mmol CD₃I nach üblichem Verfahren via Alkylierung, Verseifung und Decarboxylierung mit 88% Ausb. erhalten. – ¹H-NMR (90 MHz, CCl₄): δ = 2.30 (s(br); 2H), 11.46 (s(br); 1H). Reduktion von **96** mit LiAlH₄ lieferte mit 65% Ausb. [3,3,3-*D*₃]-1-Propanol (**97**), aus dem mit 81% Ausb. 1-Brom-[3,3,3-*D*₃]propan (**98**) erhalten wurde. Alkylieren von 5 mmol 2-Methylhexansäure (**99**) mit **98** lieferte mit 68% Ausb. 2-Methyl-2-([3,3,3-*D*₃]propyl)hexansäure ([3',3',3'-*D*₃]-16). Sdp. 155 °C/15 Torr. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz; 3H), 1.12 (s; 3H), 1.13–1.34 (m; 6H), 1.36–1.47 (m; 2H), 1.55–1.67 (m; 2H).

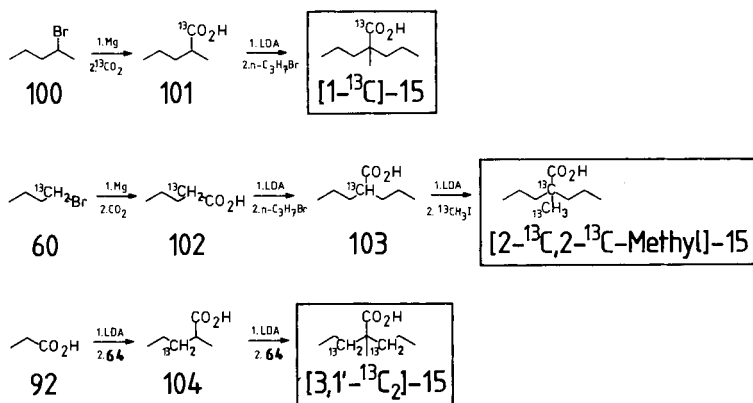
2-Methyl-2-propyl-[1-¹³C]pentansäure ([1-¹³C]-15): 2-Methyl-[1-¹³C]pentansäure (**101**) wurde aus 10 mmol **100** und 5 mmol Ba¹³CO₃ mit 79% Ausb. erhalten. Sdp. 96 °C/15 Torr. Alkylierung von **101** mit *n*-C₃H₇Br ergab mit 87% Ausb. 2-Methyl-2-propyl-[1-¹³C]pentansäure ([1-¹³C]-15). Sdp. 120 °C/14 Torr. – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz; 6H), 1.13 (d, *J* = 4.5 Hz; 3H), 1.17–1.47 (m; 6H), 1.61 (dddd, *J* = 3.5, 4.5, 12.5 und 13.5 Hz; 2H).

2-([¹³C]Methyl)-2-propyl-[2-¹³C]pentansäure ([2-¹³C, 2-¹³C-Methyl]-15): [2-¹³C]Pentansäure (**102**) wurde durch Überführen in die Grignard-Verbindung und Carboxylieren von 16.8 mmol **60** mit 62% Ausb. erhalten. Sdp. 86 °C/16 Torr. Alkylieren von 10.4 mmol **102** mit BuLi/HN(iC₃H₇)₂/*n*-C₃H₇Br ergab mit 83% Ausb. 2-Propyl-[2-¹³C]pentansäure (**103**); Sdp. 120 °C/10 Torr. Erneutes Alkylieren von 7 mmol **103** unter Verwendung von ¹³CH₃I lieferte mit 88% Ausb. 2-([¹³C]Methyl)-2-propyl-[2-¹³C]pentansäure ([2-¹³C, 2-¹³C-Methyl]-15). – ¹H-NMR

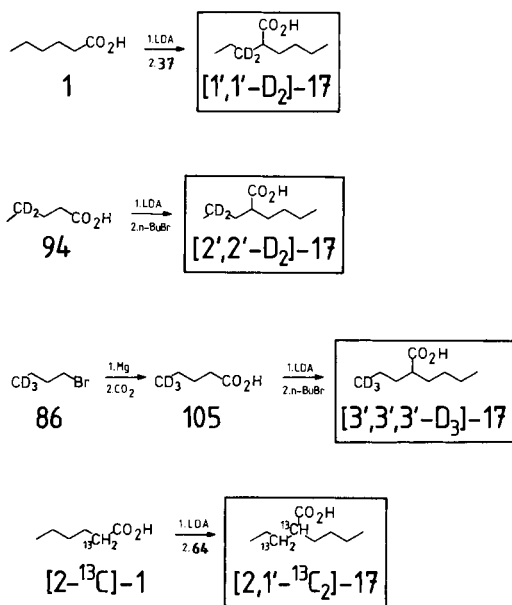
(270 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (t, $J = 7$ Hz; 6H), 1.14 (dd, $J = 4$ und 127 Hz; 3H), 1.19–1.51 (m; 6H), 1.55–1.70 (m; 2H).

2-Methyl-2-([1- ^{13}C]propyl)-[3- ^{13}C]pentansäure ([3,1'- $^{13}\text{C}_2$]-15): 2-Methyl-[3- ^{13}C]pentansäure (**104**) wurde aus 5 mmol **64** mit 80% Ausb. erhalten. Sdp. 96 °C/15 Torr. Erneute Alkylierung von **104** mit **64** lieferte mit 67% Ausb. 2-Methyl-2-([1- ^{13}C]propyl)-[3- ^{13}C]pentansäure ([3,1'- $^{13}\text{C}_2$]-15). – ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ –0.98 (m; 6H), 1.18 (t, $J = 4.5$ Hz; 3H), 1.24–1.50 (m; 4H), 1.47 (td(br), $J = 13$ und 130 Hz; 2H), 1.66 (td(br), $J = 13$ und 130 Hz; 2H).

Schema 13



Schema 14



2-([1,1- D_2]Propyl)hexansäure ([1',1'- D_2]-**17**) wurde durch Alkylieren von 5 mmol **1** mit 5 mmol **37** mit 90% Ausb. erhalten. Sdp. 150°C/15 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 7 Hz; 3H), 0.90 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.25–1.39 (m; 6H), 1.41–1.53 (m; 1H), 1.53–1.66 (m; 1H), 2.36 (dd(br), J = 4 und 10 Hz; 1H).

2-([2,2- D_2]Propyl)hexansäure ([2',2'- D_2]-**17**) wurde durch Alkylieren von 5.4 mmol **94** mit $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$ mit 82% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 0.88 (s(br); 3H), 1.24–1.67 (m; 4H), 1.40–1.52 (m; 2H), 1.57–1.69 (m; 2H), 2.36 (tt, J = 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

2-([3,3,3- D_3]Propyl)hexansäure ([3',3',3'- D_3]-**17**): [5,5,5- D_3]Pentansäure (**105**) wurde aus 14 mmol **86** über die Grignard-Verbindung und Carboxylieren mit 70% Ausb. erhalten. Alkylieren mit $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$ lieferte mit 83% Ausb. 2-([3,3,3- D_3]Propyl)hexansäure ([3',3',3'- D_3]-**17**). – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (t, J = 7.5 Hz; 3H), 1.38–1.52 (m; 6H), 1.55–1.67 (m; 4H), 2.35 (tt, J = 5.5 und 8.8 Hz; 1H).

2-([1- ^{13}C]Propyl)-[2- ^{13}C]hexansäure ([2,1- $^{13}\text{C}_2$]-**17**) wurde aus 5 mmol [2- ^{13}C]-**1** und 5 mmol **64** unter alkylierenden Bedingungen mit 81% Ausb. erhalten. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.84–0.94 (m; 6H), 1.23–1.84 (m; 10H), 2.35 (dm, J = 132 Hz; 1H).

2-(1-Methylethyl)hexansäure (**22**) wurde durch Alkylieren von 5 mmol 3-Methylbutansäure mit $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$ mit 87% Ausb. erhalten. Sdp. 120°C/15 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.86 (t, J = 7 Hz; 3H), 0.94 (d, J = 7 Hz; 6H), 1.18–1.38 (m; 4H), 1.43–1.63 (m; 2H), 1.87 (oktett, J = 7 Hz; 1H), 2.11 (ddd, J = 4, 7.5 und 10.5 Hz; 1H).

2,2-Diethylhexansäure (**24**) wurde aus 5 mmol 2-Ethylbutansäure mit $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$ mit 81% Ausb. erhalten. Sdp. 150°C/15 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CCl_4): δ = 0.80 (t, J = 7 Hz; 6H), 0.85 (t, J = 7 Hz; 3H), 1.02–1.38 (m; 4H), 1.50 (t, J = 7 Hz; 2H), 1.55 (q, J = 7 Hz; 4H), 12.00 (s(br); 1H).

- 1) ^{1a)} H. Schwarz, Nachr. Chem. Techn. Lab. **28**, 158 (1980). – ^{1b)} R. Bar-Shai, A. Bortinger, J. Sharvit und A. Mandelbaum, Isr. J. Chem. **20**, 137 (1980). – ^{1c)} H. Schwarz, Org. Mass. Spectrom. **15**, 491 (1980). – ^{1d)} H. Schwarz, Top. Curr. Chem. **97**, 1 (1981). – ^{1e)} J. C. Lorquet, Org. Mass Spectrom. **16**, 469 (1981).
- 2) G. Frenking, J. Schmidt und H. Schwarz, Z. Naturforsch., Teil B **37**, 355 (1982).
- 3) ^{3a)} D. J. McAdoo, D. N. Witiak und F. W. McLafferty, J. Am. Chem. Soc. **99**, 7265 (1977). – ^{3b)} D. J. McAdoo, D. N. Witiak, F. W. McLafferty und J. D. Dill, J. Am. Chem. Soc. **100**, 6639 (1978). – ^{3c)} D. J. McAdoo und D. N. Witiak, Org. Mass Spectrom. **13**, 499 (1978). – ^{3d)} P. H. Hemberger, J. C. Kleingeld, K. Levens, N. Mainzer, A. Mandelbaum, N. M. M. Nibbering, H. Schwarz, R. Weber, A. Weisz und C. Wesdemiotis, J. Am. Chem. Soc. **102**, 3736 (1980). – ^{3e)} N. Dinh-Nguyen, R. Ryhage, S. Stållberg-Stenhagen und E. Stenhagen, Ark. Kem. **18**, 393 (1961).
- 4) ^{4a)} Die hier mitgeteilten Ergebnisse stammen teilweise aus der Diplom-Arbeit von T. Weiske, Techn. Univ. Berlin 1981. – ^{4b)} Eine Studie über das zeitabhängige Fragmentierungsverhalten von n -Carbonsäuren – einschließlich **1** – mit einer Lebensdauer von 10^{-11} bis 10^{-6} s findet man bei: R. Weber, K. Levens, C. Wesdemiotis, T. Weiske und H. Schwarz, Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. **43**, 131 (1982).
- 5) Zur Methode: K. Levens und H. Schwarz, Angew. Chem. **88**, 589 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 509 (1976).
- 6) Zur Methode: W. J. Richter und H. Schwarz, Angew. Chem. **90**, 449 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 424 (1978).
- 7) Diese Unterschiede sind darauf zurück zu führen, daß die Protonierung von Methacrylsäure (**5**) nicht nur an der Carboxylgruppe sondern auch an der Doppelbindung erfolgt. Siehe hierzu: A. G. Harrison und H. Ichikawa, Org. Mass Spectrom. **15**, 244 (1980).
- 8) Für Beispiele hierzu siehe: H. Bosshardt und M. Hesse, Angew. Chem. **86**, 256 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 252 (1974).

- 9) ^{9a)} E. A. Hardwidge, C. W. Larson und B. S. Rabinovitsch, J. Am. Chem. Soc. **92**, 3278 (1970). – ^{9b)} M. A. Rudat und C. N. McEwen, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4349 (1981). – ^{9c)} C. N. McEwen und M. A. Rudat, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4355 (1981). – ^{9d)} A. L. J. Beckwith und K. U. Ingold in P. de Mayo (Hrsg.), Rearrangements in Ground and Excited States, Vol. 42-1, S. 162, Academic Press, New York 1980. – ^{9e)} M. M. Green, Tetrahedron **36**, 2687 (1980).
- 10) R. J. Liedtke und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6814 (1969).
- 11) Für überzeugende Beispiele von kinetischen H/D-Isotopieeffekten bei Zerfällen metastabiler Ionen siehe: ^{11a)} R. D. Bowen, D. H. Williams und H. Schwarz, Angew. Chem. **91**, 484 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 451 (1979). – ^{11b)} R. G. Cooks, J. H. Beynon, R. M. Caprioli und G. R. Lester, Metastable Ions, Elsevier, Amsterdam 1973. – ^{11c)} K. Levsen, Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry, Verlag Chemie, Weinheim 1978.
- 12) Für diese Art von [1,2]-Wanderung zu einem Radikalzentrum, bei der die wandernde Gruppe kationischer Natur ist, gibt es im Gegensatz zu [1,2]-Wanderungen unter Beteiligung von Radikalgruppen überzeugende Argumente. Siehe z.B.: B. T. Goldberg und L. Radom, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6331 (1976).
- 13) Daß bei den McLafferty-Umlagerungen von **13** und **14** tatsächlich die Enolform von **1** – also **8d** – entsteht, konnte durch umfangreiche CA-Experimente sichergestellt werden (Lit.-Zit.^{4a)}). Entsprechende Experimente stellten ebenfalls sicher, daß die C₂H₅-Eliminierung aus **8d** und **11** ebenfalls die protonierte Methacrylsäure 5-H⁺ liefert. Aus Platzgründen wird auf eine Wiedergabe des recht umfangreichen Datenmaterials verzichtet. Interessenten steht dieses auf Anfrage zur Verfügung.
- 14) R. W. Hoffmann, Aufklärung von Reaktionsmechanismen, S. 74, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- 15) Die Strukturen der resultierenden [M – CH₃]⁺-Ionen wurden durch CA-Spektroskopie bestimmt; sie entsprechen den in Schema 7 angegebenen Formen der jeweiligen O-protonierten Carbonsäuren.
- 16) ^{16a)} C. Rappe, Org. Synth. **53**, 123 (1973). – ^{16b)} C. Rappe, Ark. Kem. **21**, 503 (1963). – ^{16c)} C. Rappe, Acta Chem. Scand. **17**, 2766 (1963).
- 17) ^{17a)} M. Gaudemar, Bull. Soc. Chim. Fr. **1962**, 974. – ^{17b)} K. H. Thiele, J. Köhler und P. Zdunnek, Z. Chem. **7**, 307 (1967).
- 18) MIKES (Akronym für Mass Analyzed Ion Kinetic Energy Spectroscopy); diese Technik gestattet es direkt, von *partiell* markierten Substraten Massenspektren der metastabilen Ionen zu erhalten, die – *ohne* daß Korrekturrechnungen erforderlich sind – denen eines „künstlich“ auf 100% angereicherten Isotopomeren entsprechen. Zur Methode und für weiterführende Literatur siehe: ^{18a)} Lit.-Zit.^{5,11)}. – ^{18b)} J. H. Beynon, R. G. Cooks, J. W. Amy, W. E. Baillinger und T. Y. Ridly, Anal. Chem. **45**, 1023 A (1973). – ^{18c)} U. P. Schlunegger, Angew. Chem. **87**, 731 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 678 (1975). – ^{18d)} H. Schwarz, Nachr. Chem. Techn. Lab. **29**, 687 (1981).
- 19) Technische Details werden Interessenten auf Anfrage zur Verfügung gestellt.
- 20) A. Heusler, P. Ganz und I. Gäumann, J. Labelled Compd. **11**, 37 (1975).
- 21) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Aufl., S. 239, Berlin 1977.
- 22) Lit.-Zit.²¹⁾, S. 600.
- 23) Lit.-Zit.²¹⁾, S. 517.
- 24) J. Munch-Petersen, Org. Synth. **41**, 60 (1961).
- 25) ^{25a)} J. Normant, Synthesis **1972**, 63. – ^{25b)} G. Whitesides, W. F. Fischer, J. S. Filippo, R. W. Bashe und H. O. House, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4871 (1969). – ^{25c)} S. Jacobson, A. Jart, T. Kindt-Larsen, I. G. K. Andersen und J. Munch-Petersen, Acta Chem. Scand. **17**, 2423 (1963).
- 26) H. Meerwein in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. VI/3, S. 158, Thieme, Stuttgart 1965.
- 27) R. F. Brown und G. H. Schmid, J. Org. Chem. **27**, 1290 (1962).
- 28) J. Strating und H. J. Backer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **69**, 638 (1950).
- 29) W. Franke, G. Frenking, H. Schwarz und R. Wolfschütz, Chem. Ber. **114**, 3878 (1981).
- 30) P. L. Creger, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1397 (1970).
- 31) G. B. Bachman und H. A. Levine, J. Am. Chem. Soc. **70**, 600 (1948).
- 32) J. D. Loudon und R. K. Razdan, J. Chem. Soc. **1954**, 4299.

[132/82]