

**Nachweis transienter Radikale****Untersuchung von reaktiven Zwischenstufen bei chemischen Reaktionen in Lösung mit Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie: Radikalkation-Kettenreaktionen\*\***

*Sven Meyer, Rainer Koch und Jürgen O. Metzger\**

*Professor Helmut Schwarz  
zum 60. Geburtstag gewidmet*

Einfache Methoden zum direkten Nachweis von reaktiven Zwischenstufen bei synthetisch wichtigen Reaktionen in Lösung, möglichst unter den gleichen Bedingungen wie bei der präparativen Umsetzung, sind für die Aufklärung und das Verständnis des Reaktionsmechanismus von größtem Interesse. Die Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS)<sup>[1]</sup> und die Atmospheric-Pressure-Chemical-Ionization-Massenspektrometrie (APCI-MS)<sup>[2]</sup> ermöglichen die direkte massenspektrometrische Untersuchung von Lösungen. Wir haben kürzlich berichtet, dass transiente Radikale bei präparativ wichtigen Tributylzinn-vermittelten Radikal-

---

[\*] Prof. Dr. J. O. Metzger, Dipl.-Chem. S. Meyer, Dr. R. Koch  
Institut für Reine und Angewandte Chemie  
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg  
Carl-von-Ossietzky-Straße 9-11, 26111 Oldenburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 441-798-3329  
E-mail: juergen.metzger@uni-oldenburg.de

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Heinz Neumüller-Stiftung Oldenburg für die finanzielle Förderung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

kettenreaktionen mit ESI-MS direkt untersucht werden können.<sup>[3]</sup> Dazu wurde ein einfaches Mikroreaktionssystem online an die ESI-Quelle gekoppelt. Die transienten Kohlenstoff-Radikale wurden durch MS/MS-Messungen eindeutig nachgewiesen und massenspektrometrisch charakterisiert. Wir berichten nun über Untersuchungen von präparativ wichtigen Radikalkation-Kettenreaktionen und den direkten Nachweis der dabei auftretenden transienten Radikalkationen.

Bauld et al. zeigten 1981, dass Triarylaminiumsalze wie das kommerzielle Tris(*p*-bromphenyl)aminiumhexachlorantimonat ( $1^+\text{SbCl}_6^-$ ) geeignete Substrate zum Radikalkation oxidieren und damit in katalytischen Mengen Radikalkation-Kettenreaktionen initiieren können.<sup>[4]</sup> Präparativ interessante, durch Radikalkationen initiierte Cycloadditionen von Alkenen zu Cyclobutanen und Diels-Alder-Reaktionen wurden kürzlich zusammenfassend beschrieben.<sup>[5]</sup> Wir haben nun einige wichtige und intensiv mit den unterschiedlichsten Methoden bearbeitete Cycloadditionen beispielhaft mit Mikroreaktor-ESI-MS untersucht. Die mit  $1^+\text{SbCl}_6^-$  initiierte hoch stereo- und regioselektive Dimerisierung von *trans*-Anethol (**2**) zu dem Kopf-Kopf-*trans,anti,trans*-Cyclobutan **3** verläuft nach kinetischen Untersuchungen nach einem Radikalkation-Kettenmechanismus (Schema 1).<sup>[5,6]</sup> Präparativ wird diese Reaktion so durchgeführt, dass bei 0°C eine Lösung von **2** in Dichlormethan mit 5 Mol-% einer Lösung von  $1^+\text{SbCl}_6^-$  versetzt wird, wobei in weniger als 10 Minuten das Dimer **3** in 45 % Ausbeute an isoliertem Produkt entsteht.<sup>[7]</sup>

Das Aminiumsalz  $1^+\text{SbCl}_6^-$  oxidiert das Substrat **2** zum Radikalkation  $2^{\bullet+}$ , das an ein weiteres Äquivalent **2** unter Bildung des dimeren Radikalkations  $3^{\bullet+}$  addiert; dieses Addukt wird anschließend durch Substrat **2** zum Produkt **3** reduziert. Beide Radikalkationen konnten bisher in dieser Reaktion nicht direkt nachgewiesen werden. Das Radikalkat-

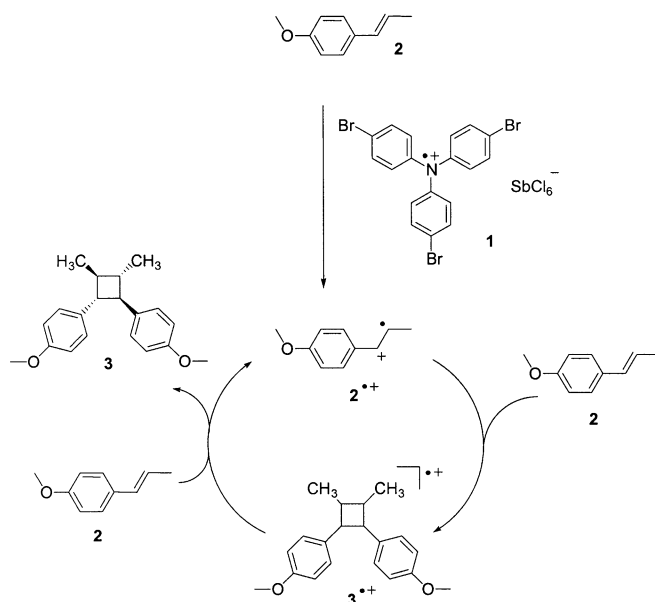
ion  $2^{\bullet+}$  wurde allerdings bei der Pulsradiolyse von Anethol (**2**) direkt UV-spektroskopisch,<sup>[8–10]</sup> bei der photoinduzierten Elektronenübertragung von **2** auf Triplett-Chinone durch CIDNP (chemisch induzierte dynamische Kernspinpolarisation)<sup>[11]</sup> sowie im Zeolith Na-ZSM-5 durch EPR-Spektroskopie und CIDNP<sup>[12]</sup> und weiterhin durch Cyclovoltammetrie<sup>[13]</sup> nachgewiesen und charakterisiert. Trotz vieler Versuche konnte das Radikalkation  $3^{\bullet+}$  bisher mit keiner Methode in Lösung direkt nachgewiesen werden.<sup>[8,9]</sup>

Zur massenspektrometrischen Untersuchung dieser Reaktion wurden Lösungen von **2** (1.0 mM) und von  $1^+\text{SbCl}_6^-$  (0.1 mM) jeweils in Dichlormethan hergestellt.<sup>[14]</sup> Die beiden Lösungen wurden mit einer dualen Spritzenpumpe in einem Mikromischer<sup>[15]</sup> gemischt, und die reagierende Lösung wurde direkt und kontinuierlich in das Massenspektrometer<sup>[16]</sup> geleitet. Zunächst wurde die Reaktionslösung mit APCI-MS untersucht. Das APCI-Massenspektrum zeigt das Substrat  $[2+H]^+$  ( $m/z$  149) und das Produkt  $[3+H]^+$  ( $m/z$  297) neben dem Radikalkation  $1^+$  ( $m/z$  481/483). Damit ist gezeigt, dass eine reagierende Lösung in die Quelle des Massenspektrometers eingespeist und ionisiert wird.<sup>[17]</sup> Vergleichend wurden **2** und **3** separat mit APCI-MS untersucht, wobei analog die entsprechenden Quasimolekülonen beobachtet wurden.<sup>[17]</sup> Bemerkenswerterweise enthält das APCI-Massenspektrum auch Signale der Radikalkationen  $2^{\bullet+}$  und  $3^{\bullet+}$ , die durch den APCI-Prozess neben den Quasimolekülonen  $[2+H]^+$  und  $[3+H]^+$  gebildet werden. Die Radikationen  $2^{\bullet+}$  und  $3^{\bullet+}$  lassen sich durch APCI-MS/MS massenspektrometrisch eindeutig charakterisieren (Abbildung 1).

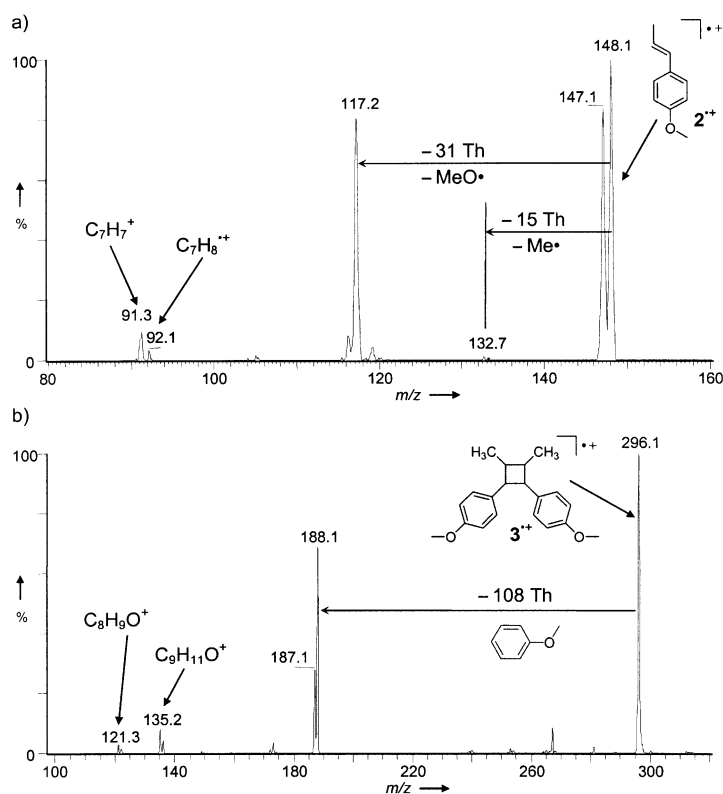
In der reagierenden Lösung von  $1^+\text{SbCl}_6^-$  und **2** müssen unter Annahme des Radikalkation-Kettenmechanismus die beiden transienten Radikalkationen  $2^{\bullet+}$  und  $3^{\bullet+}$  unter Quasistationaritätsbedingungen in geringer Konzentration vorliegen. Da die ESI-Methode anders als APCI normalerweise die in der Lösung vorgebildeten Ionen freisetzt, ist zu erwarten, dass die Ionen  $2^{\bullet+}$  und  $3^{\bullet+}$  trotz der Anwesenheit anderer Spezies durch ESI-MS/MS in der reagierenden Lösung nachweisbar sind.

Das ESI-Massenspektrum (Abbildung 2 a) der Reaktionslösung zeigt dementsprechend ein intensives Signal des Radikalkations  $1^+$  ( $m/z$  481/483). Substrat **2** und Produkt **3** dagegen existieren nicht als vorgebildete Ionen und sollten auch im ESI-Prozess nicht ionisiert werden; daher sind keine intensiven Signale für  $2^{\bullet+}$  ( $m/z$  148) und  $3^{\bullet+}$  ( $m/z$  296) zu beobachten. Allerdings treten bei diesen  $m/z$ -Werten sehr schwache Ionenströme auf (Abbildung 2 a). Durch Anwendung der MS/MS-Technik,<sup>[1]</sup> die die Trennung des interessierenden Ions von allen anderen Ionen und die massenspektrometrische Charakterisierung durch Stoßaktivierung ermöglicht, konnte die Anwesenheit beider Radikalkationen  $2^{\bullet+}$  (Abbildung 2 b) und  $3^{\bullet+}$  (Abbildung 2 c) durch Vergleich mit den MS/MS-Spektren der durch APCI erzeugten Spezies von  $2^{\bullet+}$  (Abbildung 1 a) und  $3^{\bullet+}$  (Abbildung 1 b) eindeutig nachgewiesen werden. Der Zerfall der unter ESI-MS/MS-Bedingungen untersuchten Ionen mit  $m/z$  148 und  $m/z$  296 stimmt mit dem Zerfall der mit APCI-MS/MS charakterisierten Ionen  $2^{\bullet+}$  bzw.  $3^{\bullet+}$  sehr gut überein.<sup>[18]</sup>

Um auszuschließen, dass nicht doch geringe Mengen der Ionen  $2^{\bullet+}$  und  $3^{\bullet+}$  durch den ESI-Prozess entstehen, wurden



**Schema 1.** Reaktionszyklus der durch  $1^+\text{SbCl}_6^-$  initiierten Dimerisierung von *trans*-Anethol (**2**) zum *trans,anti,trans*-1,2-Bis-(4-methoxyphenyl)-3,4-dimethylcyclobutan (**3**) über die reaktiven Zwischenstufen  $2^{\bullet+}$  und  $3^{\bullet+}$ .<sup>[5,6]</sup>

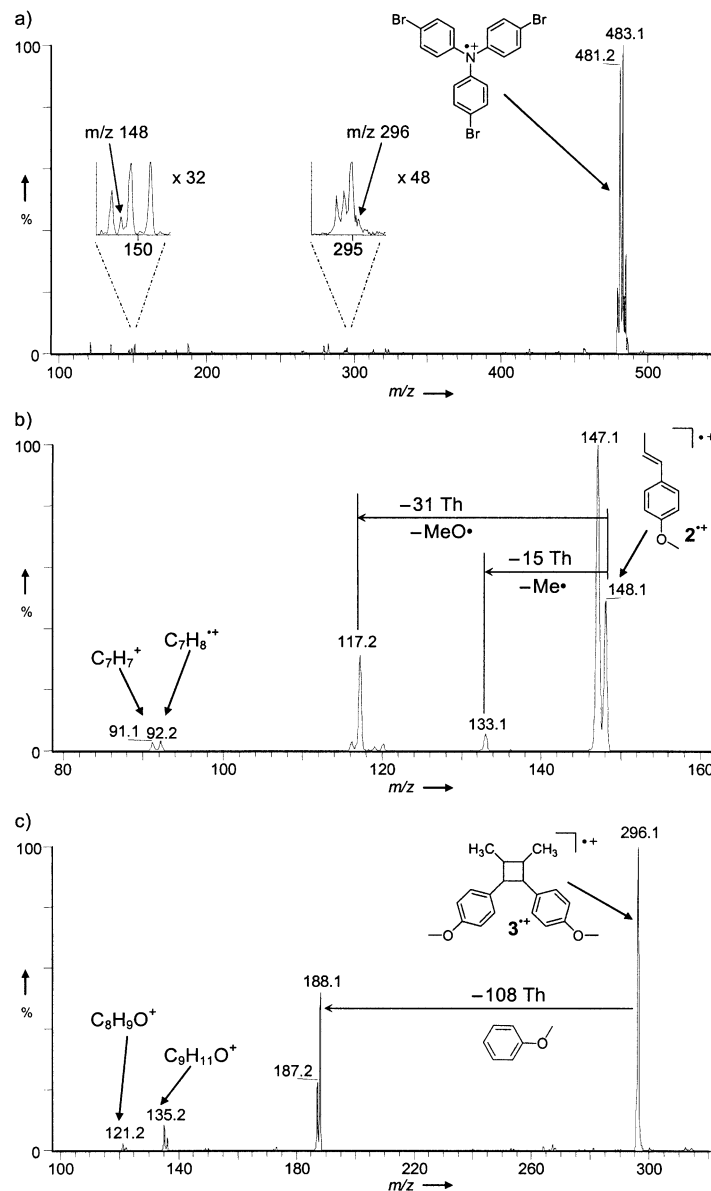


**Abbildung 1.** a) MS/MS-Spektrum des Anethol-Radikalkations  $2^{+\bullet}$  (m/z 148), erzeugt durch APCI aus der Lösung von **2** in Dichlormethan. Durch Stoßaktivierung von  $2^{+\bullet}$  tritt als Hauptfragmentierung der Verlust eines Wasserstoffatoms (-1 Th) zum Ion m/z 147 auf. Weiterhin sind die Abspaltung eines Methyl-Radikals (-15 Th) und die Abspaltung eines Methoxy-Radikals (-31 Th) zu den Tochterionen m/z 133 und m/z 117 als charakteristische Fragmentierungen zu beobachten. Außerdem entstehen durch weitere Zerfallsprozesse  $C_7H_7^+$  (m/z 91) und  $C_7H_8^{+\bullet}$  (m/z 92). b) MS/MS-Spektrum des Radikalkations  $3^{+\bullet}$  (m/z 296), erzeugt durch APCI aus der Lösung von **3** in Dichlormethan.  $3^{+\bullet}$  fragmentiert bei der Stoßaktivierung hauptsächlich zum Ion m/z 188 und m/z 187, das dem Neutralverlust von Methoxybenzol  $C_7H_8O$  (-108 Th) bzw.  $C_7H_9O^+$  (-109 Th) entspricht. Durch weitere Fragmentierungen entstehen die Ionen  $C_8H_9O^+$  (m/z 121) und  $C_9H_{11}O^+$  (m/z 135).<sup>[18]</sup>

Kontrollexperimente in Abwesenheit von  $1^{+\bullet}SbCl_6^-$  durchgeführt. Die verwendete *trans*-Anethol-Lösung wurde mit ESI-MS/MS auf die Anwesenheit der Radikalkationen  $2^{+\bullet}$  und  $3^{+\bullet}$  untersucht; ebenso wurde Produkt **3** vermessen. In den entsprechenden MS/MS-Experimenten konnten  $2^{+\bullet}$  und  $3^{+\bullet}$  nicht beobachtet werden. Im ESI-Prozess wird also weder **2** zu  $2^{+\bullet}$  noch **3** zu  $3^{+\bullet}$  oxidiert. Damit ist eindeutig bewiesen, dass die im oben beschriebenen Experiment in der reagierenden Lösung nachgewiesenen Radikalkationen  $2^{+\bullet}$  und  $3^{+\bullet}$  (Abbildung 2b,c) im Verlauf der Radikalkation-Kettenreaktion entstehen und nicht in einem massenspektrometrischen Ionisationsprozess in der ESI-Quelle gebildet werden.

In der Literatur wurde umfangreich diskutiert, ob das Radikalkation  $3^{+\bullet}$  als distonisches Ion oder als Cyclobutan-Radikalkation vorliegt.<sup>[5]</sup> Unter unseren Bedingungen kann ausschließlich das Cyclobutan-Radikalkation nachgewiesen werden. Hinweise auf ein distonisches offenes Radikalkation, das eine Fragmentierung zu m/z 148 ( $2^{+\bullet}$ ) zeigen müsste,<sup>[20]</sup> sind nicht zu finden.

Bestätigt werden diese Beobachtungen durch quantenmechanische Rechnungen. Sie ergeben einen exothermen ( $88 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) Verlauf der Addition von **2** an  $2^{+\bullet}$ , wobei das Radikalkation  $3^{+\bullet}$  (Abbildung 3) um  $52 \text{ kJ mol}^{-1}$  stabiler berechnet wird als ein denkbare 1,4-Butandiyl-Radikalkation (UMP2/6-311 + G(d,p)//UB3LYP6-31G(d)).<sup>[21]</sup> Die Barriere für den Ringschluss des 1,4-distonischen Radikalkations



**Abbildung 2.** a) Positiv-ESI-Massenspektrum der Reaktionslösung von **2** und  $1^{+\bullet}SbCl_6^-$  in Dichlormethan (Reaktionszeit ca. 7 Sekunden). In dem Spektrum ist ein intensives Signal des Radikalkations  $1^{+\bullet}$  (m/z 481/483) zu beobachten. Die transienten Radikalkationen  $2^{+\bullet}$  (m/z 148) und  $3^{+\bullet}$  (m/z 296) sind wegen des chemischen Rauschens nicht eindeutig zu beobachten. Die Verstärkung des Signals im entsprechenden Massenbereich zeigt aber, dass beide Massen mit Signalen sehr geringer Intensität belegt sind. b) ESI-MS/MS-Spektrum des Ions mit m/z 148 der gleichen Reaktionslösung. Es zeigt die gleiche Fragmentierung wie das authentische Radikalkation  $2^{+\bullet}$  im APCI-MS/MS-Spektrum (Abbildung 1 a). c) ESI-MS/MS-Spektrum des Ions mit m/z 296 der gleichen Reaktionslösung. Es zeigt die gleiche Fragmentierung wie das authentische Radikalkation  $3^{+\bullet}$  im APCI-MS/MS-Spektrum (Abbildung 1 b).

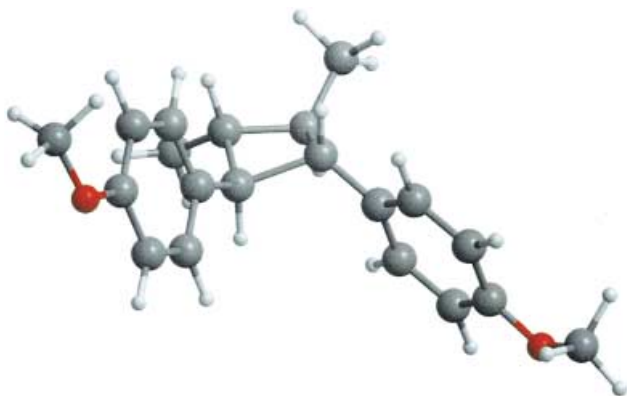


Abbildung 3. UB3LYP6-31G(d)-optimierte Struktur von  $3^+$ .

zu  $3^+$  ist mit etwa  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  hinreichend niedrig, um die Cyclisierung eines hypothetisch gebildeten 1,4-Butandiyli-Radikalkations zu gewährleisten. Eine eindeutige Aussage, ob die Cycloaddition konzertiert oder schrittweise verläuft,<sup>[5]</sup> lassen diese Ergebnisse nicht zu.

Gegenüber dem neutralen Cyclobutan-Derivat **3** ist die neu geknüpfte, diaryl-substituierte C-C-Bindung in  $3^+$  um etwa  $0.1 \text{ Å}$  von  $1.571 \text{ Å}$  auf  $1.669 \text{ Å}$  verlängert. Die Ladung wird durch die aromatischen Substituenten sehr gut delokalisiert, sodass die NBO-Analyse keine Zentren deutlich erhöhter positiver Ladung identifizieren kann.

Mit der beschriebenen Methode ist es erstmals möglich, transiente Radikalkationen in synthetisch interessanten Radikalkation-Kettenreaktionen unter Bedingungen, die mit der präparativen Reaktion vergleichbar sind, einfach und eindeutig direkt nachzuweisen. Die Reaktionen wurden mit APCI- und ESI-MS, online gekoppelt mit einem Mikroreaktorsystem, untersucht. Die transienten Radikalkationen wurden massenspektrometrisch durch ESI-MS/MS-Messungen nachgewiesen und charakterisiert. Über die Anwendung auf Radikalkettenreaktionen hinaus ist die Methode von allgemeiner Bedeutung: Sie kann prinzipiell zum Nachweis transientser Spezies bei allen Reaktionen in Lösung angewendet werden – vorausgesetzt, dass diese Intermediate ionisch oder ionisierbar sind.

Eingegangen am 3. Juni 2003 [Z52044]

**Stichwörter:** Cycloadditionen · Massenspektrometrie · Mikroreaktoren · Radikalkationen · Reaktive Zwischenstufen

- [1] *Electrospray Ionization Mass Spectrometry—Fundamentals, Instrumentation, and Applications* (Hrsg.: R. B. Cole), Wiley, New York, **1997**.
- [2] a) A. G. Harrison, *Chemical Ionization Mass Spectrometry*, 2nd ed., CRC, Boca Raton, **1992**, S. 53–55; b) W. D. Lehmann, *Massenspektrometrie in der Biochemie*, Spektrum, Heidelberg, **1996**, S. 48–52.
- [3] J. Griep-Raming, S. Meyer, T. Bruhn, J. O. Metzger, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2863–2866; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2738–2742.
- [4] D. J. Bellville, D. D. Wirth, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 718–720.
- [5] „The Electron-Transfer Chemistry of Carbon-Carbon Multiple Bonds“: N. L. Bauld, D. Gao in *Electron Transfer in Chemistry, Vol. II, Teil 1* (Hrsg.: V. Balzani, J. Mattay), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 133–205.
- [6] a) N. L. Bauld, D. J. Bellville, R. Pabon, R. Chelsky, G. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2378–2382; b) K. T. Lorenz, N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1157–1160.
- [7] N. L. Bauld, R. Pabon, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 633–634.
- [8] F. D. Lewis, M. Kojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8664–8670.
- [9] O. Brede, F. David, S. Steenken, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 23–32.
- [10] S. Tojo, S. Toki, S. Taramuku, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6241–6243.
- [11] a) G. Eckert, M. Goetz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11999–12009; b) M. Goetz, G. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 140–154.
- [12] H. D. Roth, H. Weng, D. Zhon, P. S. Lakkaraja, *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 626–635.
- [13] C. Demaille, A. J. Bard, *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 842–848.
- [14]  $2 \text{ µmol}$  ( $1.6 \text{ mg}$ )  $1^+\text{SbCl}_6^-$  und  $20 \text{ µmol}$  ( $3.0 \text{ mg}$ ) **2** wurden jeweils in  $20 \text{ mL}$  frisch destilliertem Dichlormethan gelöst und unter Lichtausschluss aufbewahrt. Die beiden Lösungen wurden mit einer dualen Spritzenpumpe bei gleicher Flussgeschwindigkeit in einem Mikromischer vermischt und kontinuierlich direkt in die Ionenquelle des MS eingeleitet. Die Flussgeschwindigkeit kann zwischen  $2.5$  und  $100 \text{ µL min}^{-1}$  variiert werden, sodass sich bei direkt an die Spraykapillare angeschlossenen Mikroreaktor Reaktionszeiten zwischen  $0.7$  und  $28 \text{ s}$  erreichen lassen.
- [15] Mikromischer Alltech PEEK Mixing Tee. Durch Verwendung einer Fused-Silica-Transferkapillare wurde der Mikromischer an die APCI-Quelle angeschlossen. Der Anschluss an die ESI-Quelle erfolgte direkt an die Edelstahl-Spraykapillare.
- [16] Für die Messungen wurde das Massenspektrometer LCQ (Thermo Finnigan, San José, USA) eingesetzt. Die Standard-ESI-Quelle des LCQ wurde mit einer Edelstahlkapillare ( $110 \text{ µm}$  Innendurchmesser,  $240 \text{ µm}$  Außendurchmesser,  $120.5 \text{ mm}$  Länge, Metal Needle Kit, Thermo Finnigan) ausgerüstet.
- [17] Siehe Hintergrundinformationen.
- [18] Das ESI-Massenspektrum der reagierenden Lösung (Abbildung 2a) zeigt ein Signal  $m/z$  295, das mit seinem  $^{13}\text{C}$ -Isotopologen zu dem interessierenden Signal des Radikalkations  $3^+$   $m/z$  296 beiträgt. Dieser Beitrag wurde durch Vergleich der relativen Intensitäten von  $m/z$  188 und  $m/z$  187 im APCI-MS/MS-Spektrum (Abbildung 2b) und im ESI-MS/MS-Spektrum (Abbildung 3c) zu ca. 30% berechnet. Die Abspaltung von Methoxybenzol ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}$ ) bei der stoßaktivierten Fragmentierung von Radikalkation  $3^+$  ist im Einklang mit der Eliminierung von Benzol aus den Radikalkationen von 1,2-Diphenylethan.<sup>[19]</sup> Überraschend ist aber zum einen die zusätzliche Abspaltung von  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}^+$ , und zum andern, dass kein Tochterion  $m/z$  148, also keine Cycloreversion beobachtet wird. Wir haben deshalb das Radikalkation  $3^+$  auch durch EI aus **3** erzeugt. Auch unter diesen Bedingungen sind im MS/MS-Spektrum die Tochterionen  $m/z$  188 und  $m/z$  187 eindeutig zu beobachten. Mit geringer Intensität wird auch  $m/z$  148 gebildet.
- [19] D. Kuck, A. Bruder, D. V. Ramana, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1997**, *167/168*, 55–68.
- [20] G. S. Groenewold, E. K. Chess, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 539–543.
- [21] Sämtliche Geometrien wurden spin-unrestricted auf B3LYP6-31G(d) optimiert. Dabei wurde beachtet, dass sich keine spin-kontaminierten  $S^2$ -Werte ergaben. MP2/6-311+G(d,p)-Einzelpunktrechnungen, ebenfalls unrestricted, mit den DFT-Geometrien lieferten noch zuverlässigere Energiewerte, wobei die Unterschiede relativ gering ausfielen. Zum Einsatz kamen das Programmpaket Gaussian 98 sowie die darin enthaltene Populationsanalyse NBO 3.1.