

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. HEUSLER & H. LOELIGER, *Helv.* 52, 1495 (1969).
 [2] ROBERT J. CONVERTY, USP. 2985673; P. SARTORI & M. WEIDENBRUCH, *Chem. Ber.* 100, 2049 (1967); R. PARTCH, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 3662 (1967).
 [3] T. ROGERS & L. D. KISPERT, *J. chem. Physics* 46, 3193 (1967).
 [4] J. MARUANI, C. A. McDOWELL, H. NAKAJAMA & P. RAGHUNATHAN, *Mol. Physics* 14, 349 (1968) und darin zitierte Arbeiten.

155. Die Oxydation von Alkoholen mit Bleitetraacylaten; Einfluss der Acylreste bei der thermischen Reaktion¹⁾

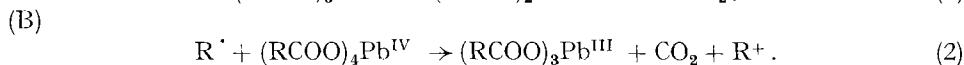
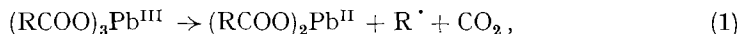
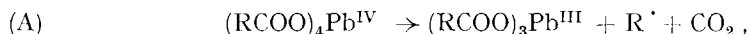
von K. Heusler

WOODWARD Forschungsinstitut und CIBA Aktiengesellschaft, Basel

(20. VI. 69)

Summary. The competitive thermal oxidation of a 6 β -hydroxy steroid (to a 6 β ,19-ether) and the thermal oxidative decarboxylation of various carboxylic acids by lead⁴⁺ was investigated. The alcohol oxidation is faster than acetate and benzoate oxidation, about as fast as the oxidative decarboxylation of higher primary carboxylic acids (propionic, butyric acid), and much slower than the oxidative decarboxylation of secondary and tertiary carboxylic acids.

Eine Reihe von Publikationen der letzten Jahre lassen den Schluss zu, dass die thermische Zersetzung von Blei(IV)-carboxylaten bzw. die oxydative Decarboxylierung von Carbonsäuren mit Bleitetraacetat durch eine Ein-Elektronen-Übertragung vom Carboxylat auf Blei⁴⁺ eingeleitet wird und unter Abspaltung von CO₂ primär zu einem Kohlenstoffradikal führt²⁾. Diese Reaktion kann bei primären und sekundären Carboxylaten durch Sauerstoff inhibiert und durch Peroxide beschleunigt werden [3] [4]. Die entstehenden Kohlenstoffradikale werden durch Blei⁴⁺- (oder Blei³⁺)-Salze zu Carbonium-Ionen weiter oxydiert. Zusatz von Kupfer²⁺-Ionen beschleunigt bei primären und sekundären Kohlenstoffradikalen diese Reaktion [5]. Diese Befunde widerlegen die von MOSHER & KEHR [6] postulierte 2-Elektronenoxydation von Blei(IV)-carboxylaten unter Decarboxylierung und direkter Bildung von Carbonium-Ionen. Da es sich beim Primärschritt der Decarboxylierung um eine Radikalkettenreaktion handelt [3] [4], hängt die Reaktionsgeschwindigkeit in erster Linie vom Initiations-schritt (A) und vom Propagierungsschritt (B) ab.

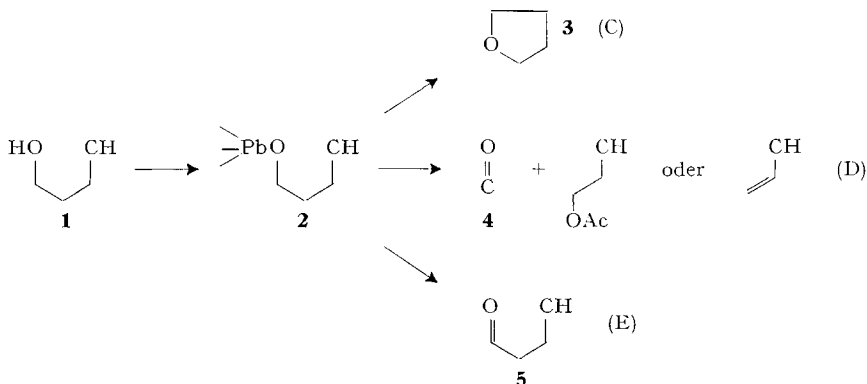


¹⁾ Ein Teil der hier mitgeteilten Ergebnisse ist bereits in einer vorläufigen Mitteilung [1] beschrieben worden.

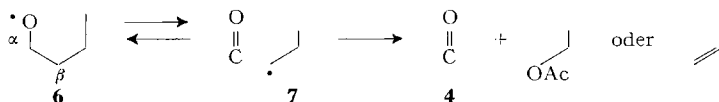
²⁾ Dieser Reaktionsablauf gilt auch für die photochemische Zersetzung der Bleitetraacylate [2] [3].

KOCHI [4] betrachtet, insbesondere bei primären Carboxylaten die letzte Reaktion (B2) als geschwindigkeitsbestimmend. Dies ist auch die Stufe, in der die Cu^{2+} -Ionen in die Reaktion eingreifen. Bei Blei(IV)-Salzen von sekundären und besonders tertiären Carbonsäuren steigt die Geschwindigkeit der Decarboxylierung stark an.

Bei der Oxydation von Alkoholen mit Bleitetraacetat beobachtet man hauptsächlich drei Reaktionen mit den entsprechenden Reaktionsprodukten:

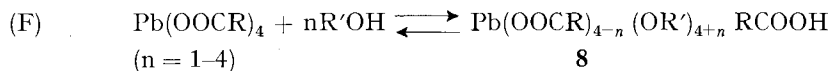


Die ersten beiden Reaktionen, nämlich die Ätherbildung (C) und die Fragmentierung (D), verlaufen über eine Ein-Elektronenoxydation, d. h. über Oxyradikale als Zwischenprodukte [7] [8]. Den direkten Beweis dafür lieferte die Beobachtung [9], dass die eigentliche Fragmentierungsstufe ($6 \rightarrow 7$) reversibel ist, was zu Inversion der Konfiguration am α - und/oder β -Kohlenstoffatom führen kann. Die Rückreaktion ($7 \rightarrow 6$) ist nur auf der Oxydationsstufe des Radikals, nicht aber auf derjenigen eines Carbonium-Ions möglich.



Wie bei der Peresterspaltung die Stabilisierung des durch Decarboxylierung gebildeten Radikals eine Beschleunigung der Gesamtreaktion bewirkt, so führt die Stabilisierung des Radikals **7** (z. B. Benzyl oder Allyl-Radikale) zu einer starken Beschleunigung der Fragmentierungsreaktion [8] [10]. Auch hier spielen im Übergangszustand polare Einflüsse eine Rolle [8] [10].

Da gemischte Blei-acylate-alkoholate vom Typ **2** in einer Gleichgewichtsreaktion (F) aus Bleitetraacetat und Alkohol gebildet werden, muss, zum mindesten im Initia-



tionsschritt, die Elektronenübertragung vom Alkoholat und vom Acylat auf das zentrale Pb^{4+} -Kation in Konkurrenz treten. *A priori* müsste man annehmen, dass die Übertragung eines Elektrons vom Acylat-Sauerstoff (wegen der niedrigen Elektronendichte) eine wesentlich höhere Energie erfordern würde als die Übertragung von einem Alkoholat-Sauerstoffatom auf Blei. Auf Grund dieser Überlegung müsste man anneh-

men, dass in allen Blei-acylat-alkoholat-Komplexen **8** die Bildung von Oxyradikalen $R'O\cdot$ schneller erfolgt als die Bildung von Acyloxyradikalen ($RCOO\cdot$) bzw. von CO_2 und Alkylradikalen ($R\cdot$). Die in Tabelle 1 zusammengestellten Daten zeigen eindeutig, dass dies allgemein nicht der Fall ist.

Tabelle 1. *Thermische Pb(OAcyl)₄-Oxydationen^{a)}*

Lösungs- mittel	Blei ⁴⁺ -acylat	Mol- verhältnis ^{b)} 6βOH (9): Pb ⁴⁺	Reaktions- dauer ^{c)} Std.	6β,19- Äther ^{d)} (10)	6-Keton ^{d)}	6β-ol (9) ^{d)}
Benzol	Acetat	1:4,4	30	90,2	6,5	–
	Benzoat	1:3,1	15	80,6	15,0	2,4
	Propionat	1:3,92	48	25,8	29,0	45,0
	Butyrat	1:3,97	48	21,3	26,5	49,0
	Isobutytrat	1:3,4	48	3,5	13,8	79,4
	Hexahydrobenzoat	1:2,5	22	1,5	7,9	90,6
	Pivalat	1:3,04	52 (50–80°)	0,9	65,2	24,8
Cyclohexan	Trichloracetat	1:5	2	5,7	20,3	69,5
	Propionat	1:3,92	48	64,1	27,6	2,2
	Butyrat	1:3,97	24	50,1	26,8	18,7
	Isobutytrat	1:3,95	48	10,3	11,5	29,8
	Hexahydrobenzoat	1:2,5	30	9,8	7,0	78,8
	Trichloracetat	1:5	2	8,0	20,2	72,0

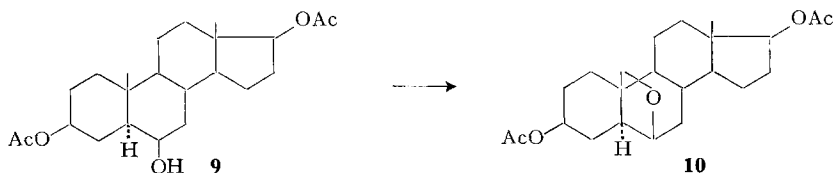
^{a)} Ca. 80–100 mg 6β-ol **9** in 20–25 ml Lösungsmittel, Filtration, Ausschütteln mit Wasser, Trocknen und Eindampfen. Bei Benzol-löslichen Pb-Salzen: Filtration durch Aluminiumoxid.

^{b)} + ca. 1 Äq. der entspr. Säure (bezogen auf Pb⁴⁺).

^{c)} Siedendes Lösungsmittel, bis zum vollständigen Verschwinden von Pb⁴⁺.

^{d)} Gas-chromatographische Analyse des Rohprodukts (%).

In den Versuchen wurde die Konkurrenz der Ätherbildung **9** → **10** (vgl. [11]) mit der Decarboxylierung verschiedener Bleitetraacylate untersucht. Trotzdem die Bildung von Oxyradikalen in der Reaktion **9** → **10** als Primärschritt angenommen wer-



den muss, bestehen u. E. keine Hinweise dafür, dass die Reaktion **9** → **10** im Sinne einer Kettenreaktion abläuft. Es scheint sogar, dass im Falle der 6β-Hydroxysteroiden **9**, die zu denjenigen Verbindungen gehören, in denen die an der Ätherbildung beteiligten Zentren gegenseitig fixiert sind, in der zum 6β,19-Äther führenden Reaktionsfolge keine freien Kohlenstoffradikale auftreten [12]. Das bedeutet, dass die Oxydation, die zur Ätherbildung führt, sehr schnell verläuft und vermutlich mit dem Pb³⁺ → Pb²⁺-Übergang gekoppelt ist, so dass während der Ätherbildung keine ausreichende Konzentration an Blei³⁺-carboxylat auftritt, die solche Zwischenstufen als Kettenträger wirksam machen könnte. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Äther-

bildung **9** → **10** dürfte also die Oxyradikalbildung (d.h. die Elektronenübertragung vom Alkoholat auf das Blei⁴⁺-Kation) darstellen, die in den hier untersuchten Fällen nicht durch anschliessende stark exotherm verlaufende Folgereaktionen beschleunigt ist.

Da das molare Verhältnis zwischen Bleitetraacylat und Alkohol in unseren Versuchen mehr oder weniger konstant gehalten wurde, ist die Ätherausbeute ein direktes Mass für das Geschwindigkeitsverhältnis von Oxyradikalbildung und Decarboxylierung. Die Frage, ob die 6-Ketone ebenfalls über Oxyradikale entstanden sind und deshalb mit dem Äther genauer berücksichtigt werden sollten, glauben wir im Falle von **9** verneinen zu können³⁾ 4). Diese Oxydation kommt durch eine 2-Elektronen-Übertragung im Bleialkoholat (analog dem Zerfall der Chromsäureester) zustande und ist (wie Tabelle 2 zeigt) durch Pyridin katalysiert (vgl. auch [1] [13] [14]). Diese Katalyse ist beim Bleitetraacetat am ausgeprägtesten, beim Tetrabenzoat kann aber die Ein-Elektronen-Oxydation nicht unterdrückt werden. Beim Pivalat ist die Katalyse der Decarboxylierungsreaktion durch Pyridin [4] so gross, dass diese auch bei 50° wesentlich schneller verläuft als die 2-Elektronenoxydation des Alkohols⁵⁾.

Aus dem Vergleich der Ätherausbeuten im oberen Teil der Tabelle 1 ist ersichtlich, dass die Geschwindigkeit der Decarboxylierung in der Reihe Acetat < Propionat, Butyrat < Isobutyrat, Hexahydrobenzoat < Pivalat, Trichloroacetat zunimmt⁶⁾. Diese Reihenfolge entspricht der zunehmenden Stabilität der durch Decarboxylierung gebildeten Radikale, gleichzeitig aber auch dem abnehmenden Ionisationspotential dieser Radikale. Diese Befunde bestätigen also die Folgerungen von KOCHI [4] aus kompetitiven Decarboxylierungsversuchen⁷⁾.

Die niedrige Decarboxylierungsgeschwindigkeit des Bleitetraabenzoats ist sowohl auf Grund der langsamen Decarboxylierung des Benzoyloxyradikals (diese Reaktion

- 3) Bei niedrigmolekularen, weniger sterisch gehinderten primären oder sekundären Alkoholen kann die Carbonylbildung auch durch Disproportionierung der Oxyradikale erfolgen (vgl. eine spätere Mitteilung).
- 4) Dass kein direkter Zusammenhang zwischen Oxyradikalbildung und Ketonausbeute besteht, zeigen vor allem auch Versuche, in denen die Oxyradikale durch Bestrahlung der Bleialkoholate erzeugt wurden [1].
- 5) Diese Folgerung gilt nur dann, wenn die Base die Bildung des Blei-acylat-alkoholats verglichen mit der in Tabelle 1 angegebenen Reaktion nicht wesentlich verändert. Zwei Einflüsse, nämlich die Verschiebung des Gleichgewichtes (F) durch Base nach rechts und die veränderten sterischen Verhältnisse durch Komplexierung des Blei⁴⁺ mit Pyridin [14] wirken einander entgegen.
- 6) Die Ketonausbeuten schwanken bei den Versuchen der Tabelle 1 innerhalb relativ enger Grenzen. Dies zeigt, dass in allen Fällen, auch bei den sterisch stärker gehinderten Blei⁴⁺-Carboxylaten Bleialkoholate gebildet werden. Die hohe Ketonausbeute beim Pivalat muss auf die niedrigere Reaktionstemperatur zurückgeführt werden, bei der die Ein-Elektronen-oxydation des Alkohols nur sehr langsam verläuft.
- 7) Diese Reaktivitätsreihe der Blei⁴⁺-Carboxylate entspricht nicht der Geschwindigkeitsreihe bei der thermischen Zersetzung von Perestern. Dort besteht (wenigstens in der Gasphase) *kein* Unterschied in der Zersetzungsgeschwindigkeit des Peracetats, Perpropionats und Perbutyrats [15]. Die grössere Reaktionsgeschwindigkeit sekundärer und tertiärer Perester kommt daher, dass bei diesen an Stelle des zweistufigen Zerfalls (Peroxid-Spaltung und anschliessende Decarboxylierung) ein synchroner Zerfallsmechanismus tritt, bei dem zwei Bindungen gleichzeitig gespalten werden [16]. Dass dabei im Übergangszustand polare Effekte wirksam sind, konnte von RÜCHARDT gezeigt werden [17]. Sowohl Radikalstabilität als auch Carboniumionenstabilität beeinflussen deshalb die Zerfallsgeschwindigkeit. Dieser mechanistische Unterschied scheint also bei der Pb⁴⁺-Decarboxylierung nicht zu existieren.

Tabelle 2. *Thermische Pb(OAcyl)₄-Oxydation in Benzol + Pyridin*^{a)}

Pb ⁴⁺ -Acylat	Molverhältnis 6βOH (9) : Pb ⁴⁺	Reaktionsdauer Std.	6β,19-Äther ^{b)} (10)	6-Keton ^{b)}	6β-ol (9) ^{b)}
Acetat	1:3,1	15	2,8	95,4	–
Benzoat	1:3,86	16	50,1	46,7	–
Pivalat	1:3,35	48 (50°)	–	27,9	70,4

^{a)} Gas-chromatographische Analyse des Rohprodukts.

^{b)} 80–100 mg 6β-ol 9 in 20–25 ml Benzol + 0,1 ml Pyridin, Rückfluss.

ist endotherm (4 kcal/Mol), während bei der Decarboxylierung des Acetoxyradikals 12–14 kcal frei werden [18]) als auch auf Grund der hohen Ionisierungsenergie des Phenylradikals zu erwarten. Sie liegt (für Gasphasenreaktion) bei 9,89 eV, verglichen mit 9,95 eV für das Methyl-, 8,78 eV für das Äthyl-, 7,9 eV für das Isopropyl- und 7,4 eV für das *t*-Butyl-Radikal [19].

In siedendem Cyclohexan ist zwar die Reihenfolge der zunehmenden Decarboxylierung dieselbe wie in Benzol; die Ätherausbeuten sind aber durchwegs höher, während die Ausbeuten an Keton praktisch unverändert sind. Die Gründe für die unterschiedlichen Resultate in Benzol und Cyclohexan sind zwar noch nicht erklärbar⁸⁾. Es muss beim Vergleich jedoch berücksichtigt werden, dass die Reaktion in Benzol in einem homogenen Medium durchgeführt wurde, während in Cyclohexan die Blei⁴⁺-Salze nur teilweise löslich waren. Es kann aber angenommen werden, dass die Alkoholat-Acylat-Komplexe wesentlich leichter löslich sind, so dass die aus dem Gleichgewicht (F) gebildeten Komplexe in Lösung in Cyclohexan eine andere Zusammensetzung haben als in Benzol. Insbesondere ist die Konzentration an gelösten Blei⁴⁺-Salzen wesentlich kleiner. Dies könnte für den Propagierungsschritt (B2) der Decarboxylierung von entscheidender Bedeutung sein. Wir werden im Zusammenhang mit photochemischen Oxydationen von Alkoholen mit Bleitetraacylaten auf den Einfluss des Lösungsmittels auf die Alkoxyradikalbildung durch Pb⁴⁺-Oxydation zurückkommen [21].

Aus den oben beschriebenen Versuchen geht hervor, dass im allgemeinen für präparative (Ein-Elektron-)Oxydation von Alkoholen mit Blei⁴⁺-Salzen nur Blei-Tetraacetat und -benzoat geeignet sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. HEUSLER, *Tetrahedron Letters* 1964, 3975.
- [2] K. HEUSLER, H. LABHART & H. LOELIGER, *Tetrahedron Letters* 1965, 2847; K. HEUSLER & H. LOELIGER, *Helv.* 52, 1495 (1969).
- [3] J. K. KOCHI, J. D. BACHA & T. W. BETHEA, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 6538 (1967).
- [4] J. K. KOCHI, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 3609 (1965).
- [5] J. D. BACHA & J. K. KOCHI, *Tetrahedron* 24, 2215 (1968); J. K. KOCHI & J. D. BACHA, *J. org. Chemistry* 33, 2746 (1968).
- [6] W. MOSHER & C. KEHR, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3172 (1953).
- [7] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Angew. Chemie* 76, 518 (1964); *Angew. Chemie, int. Ed.* 3, 525 (1964).

⁸⁾ Lösungsmittelleffekte bei Oxyradikal-Reaktionen [20] haben gezeigt, dass die Solvatisierung durch Aromaten und Olefine die Reaktionsgeschwindigkeit stark beeinflusst. Komplexierung der Blei⁴⁺-acylate mit Benzol könnte in ähnlicher Weise die Decarboxylierungsgeschwindigkeit beeinflussen. Vgl. dazu den Einfluss des Lösungsmittels auf die photochemische Oxydation von Alkoholen [21].

- [8] D. HAUSER, K. HEUSLER, J. KALVODA, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **47**, 1961 (1966).
 [9] K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **46**, 354 (1963); K. HEUSLER & J. KALVODA, *Tetrahedron Letters* **1963**, 1001; *Helv.* **46**, 2732 (1963).
 [10] J. D. BACHA & J. K. KOCHI, *J. org. Chemistry* **30**, 3272 (1965).
 [11] A. BOWERS, I. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *Chemistry & Ind.* **1960**, 1299; A. BOWERS, E. DENOT, L. C. IBANEZ, M. E. CABEZAS & H. J. RINGOLD, *J. org. Chemistry* **27**, 1862 (1962).
 [12] K. HEUSLER, vgl. eine spätere Mitteilung.
 [13] V. M. MICOVIĆ & M. LJ. MIHAILOVIĆ, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 970 (1952); M. LJ. MIHAILOVIĆ, Z. MAKSIMOVIĆ, D. JEREMIĆ, Z. ČEKOVIĆ, A. MILANOVIĆ & LJ. LORENC, *Tetrahedron* **21**, 1395 (1965).
 [14] R. E. PARTCH, *Tetrahedron Letters* **1964**, 3071; R. E. PARTCH & J. MONTHENY, *ibid.* **1967**, 4427.
 [15] M. SZWARC, «Peroxide Reaction Mechanisms», p. 153, J. O. EDWARDS Ed., Interscience Publ., New York, London 1962.
 [16] P. D. BARTLETT & R. HIATT, *Journ. Amer. chem. Soc.* **80**, 1398 (1958).
 [17] C. RÜCHHARDT, *Fortschr. chem. Forschung* **6**, 251 (1966).
 [18] C. WALLING, «Free Radicals in Solution», p. 493, J. Wiley & Sons, New York 1967.
 [19] R. W. KISER, «Tables of Ionisation Potentials», U. S. Atomic Energy Comm. TID-6142 (1960).
 [20] C. WALLING & A. PADWA, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1593 (1963).
 [21] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Helv.* **52**, in Vorbereitung (1969).

156. Über die Synthese von 2-(*p*-Biphenyl)-isopropylloxycarbonyl-(Bpoc)-Aminosäuren und den Zerfall von Aralkyl-phenyl-carbonaten

von P. Sieber und B. Iselin

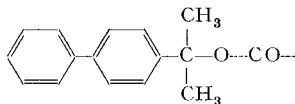
Entwicklungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

(23. VI. 69)

Summary. The syntheses of a number of new Bpoc-amino acids and the preparation of some activated esters of Bpoc-amino acids are described. In recent work on the total synthesis of calcitonin hormones the Bpoc residue has been found to be very useful for the selective protection of α -amino groups of complicated intermediate peptide fragments.

The reagent preferentially used for the introduction of the Bpoc group into amino acids, [2-(*p*-biphenyl)-isopropyl]-phenyl-carbonate (I), is stable at 0°, but undergoes at higher temperatures a decomposition which is accelerated by phenol. Based on the reaction products formed – [2-(*p*-biphenyl)-isopropyl]-phenyl-ether (II), 2-(*p*-biphenyl)-propene (III), and phenol – a scheme is proposed for this thermal decomposition, and the possibility of a correlation between the stability of carbonates $R_3C-O-CO-OC_6H_5$ and the rate of the acidolytic cleavage of urethanes $R_3C-O-CO-NHR'$ depending on the substituents R is discussed.

Im Verlaufe einer Untersuchung über Aralkylloxycarbonyl-Aminoschutzgruppen [1], die sich neben anderen säurelabilen Schutzgruppen, z. B. dem *t*-Butylloxycarbonyl (Boc)¹-Rest [2], leicht und selektiv abspalten lassen, haben wir die Gruppe



¹) Abkürzungen nach IUPAC-IUB Tentative Rules, *Biochemistry* **5**, 2485 (1966); weitere Abkürzungen: s. exper. Teil.