

- [97] P. Brewster, F. Hiron, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. P. A. D. S. Rao, *Nature* 166, 179 (1950).
- [98] R. Rauleder, Dissertation, Universität Bochum 1975.
- [99] M. Kobayashi, K. Koga u. S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 20, 1898 (1972).
- [100] W. Kirmse u. W. Gruber, *Chem. Ber.* 106, 1365 (1973).
- [101] W. Kirmse u. D. Krause, unveröffentlicht.
- [102] M. Chérest, H. Felkin, J. Sicher, F. Šipoš u. M. Tichý, *J. Chem. Soc.* 1965, 2513.
- [103] J. L. Coke, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 135 (1967).
- [104] E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5118 (1969).
- [105] a) D. J. Cram u. J. E. McCarty, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2866 (1957); b) D. J. Cram, *ibid.* 71, 3863 (1949); 74, 2129, 2137 (1952).
- [106] P. D. Bartlett u. S. J. Bank, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1288 (1965); P. D. Bartlett u. G. D. Sargent, *ibid.* 87, 1297 (1965).
- [107] B. Brinkmann, Dissertation, Universität Marburg 1969; G. E. Gream, D. Wege u. M. Mular, *Aust. J. Chem.* 27, 567 (1974).
- [108] R. Malherbe u. H. Dahn, *Helv. Chim. Acta* 55, 245 (1972); 57, 2492 (1974).
- [109] R. D. Guthrie, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 6718 (1967).
- [110] W. Kirmse, G. Arend u. R. Siegfried, *Angew. Chem.* 82, 174 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 165 (1970); W. Kirmse u. G. Arend, *Chem. Ber.* 105, 2738, 2746 (1972); W. Kirmse u. R. Siegfried, *ibid.* 105, 2754 (1972).
- [111] P. Yates u. R. J. Crawford, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1561 (1966); R. A. Blattel u. P. Yates, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1069, 1073.
- [112] C. J. Collins, I. T. Glover, M. D. Eckart, V. F. Raanen, B. M. Benjamin u. B. S. Benjaminov, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 899 (1972).
- [113] W. Kirmse u. H. Schütte, *Chem. Ber.* 101, 1674 (1968).
- [114] W. Kirmse u. O. Schnurr, unveröffentlicht.
- [115] W. Kirmse, W. J. Baron u. U. Seipp, *Angew. Chem.* 85, 994 (1973); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12, 924 (1973).
- [116] I. Ugi, R. Huisgen, K. Clusius u. M. Vecchi, *Angew. Chem.* 68, 753 (1956).
- [117] W. Kirmse u. U. Seipp, *Chem. Ber.* 107, 745 (1974).
- [118] D. Y. Curtin, B. H. Klanderman u. D. F. Tavares, *J. Org. Chem.* 27, 2709 (1962).
- [119] P. v. R. Schleyer, W. F. Sliwinski, G. W. Van Dine, U. Schöllkopf, J. Paust u. K. Fellenberger, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 125 (1972).
- [120] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 781 (1969).
- [121] W. Kirmse u. F. Scheidt, *Chem. Ber.* 103, 3711 (1970).
- [122] W. Kirmse u. H. Jendralla, unveröffentlicht; H. Jendralla, Diplomarbeit, Universität Bochum 1974.
- [123] W. Kirmse u. T. Olbricht, *Chem. Ber.* 108, 2606 (1975).
- [124] W. Kirmse u. F. Scheidt, *Angew. Chem.* 83, 251 (1971); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 263 (1971).
- [125] A. Kemp-Jones, N. Nakamura u. S. Musamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 109.
- [126] W. Kirmse u. T. Olbricht, *Chem. Ber.* 108, 2616 (1975).
- [127] R. Huisgen, *Angew. Chem.* 67, 439 (1955).
- [128] H. Druckrey, *Xenobiotica* 3, 271 (1973).
- [129] C. C. Irving, *Methods Cancer Res.* 7, 204 (1973).
- [130] P. P. Roller, D. R. Shimp u. L. K. Keefer, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2065.
- [131] L. N. Ferguson, *Chem. Soc. Rev.* 4, 289 (1975).
- [132] R. R. Herr, H. K. Jahnke u. A. D. Argoudelis, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 4808 (1967).
- [133] W. J. Zeller u. S. Ivankovic, *Naturwissenschaften* 59, 82 (1972); K. W. Stahl, F. E. Köster u. E. Schlimme, *Synthesis* 1974, 426.

Elektro-Deblockierung – Elektrochemische Abspaltung von Schutzgruppen^{}**

Von V. G. Mairanovsky^{*}

Viele Schutzgruppen lassen sich durch elektrochemische Reaktionen entfernen. In diesem Aufsatz werden theoretische und präparative Aspekte der Methode anhand von Beispielen diskutiert. Die Abspaltung erfordert oft hohe Potentiale. Durch Verwendung modifizierter Schutzgruppen („innere Aktivierung“) oder durch Zusatz von Katalysatoren (Elektronenüberträgern), die den Elektronenübergang entgegen dem Standardpotential-Gradienten ermöglichen („äußere Aktivierung“), kann der Anwendungsbereich der elektrochemischen Methode erweitert werden.

1. Einleitung

Bei vielen Synthesen, besonders in der Peptid- und Kohlenhydratchemie, werden reaktive Zentren eines Moleküls zeitweise blockiert, um sie vor unerwünschten Veränderungen während einer chemischen Reaktion zu bewahren^[2]. Die Abspaltung einer Schutzgruppe nach der Reaktion ist allerdings bisweilen problematisch. Man arbeitet gewöhnlich mit mehr oder weniger aggressiven Reagentien, oft bei höherer Temperatur und in Gegenwart von Säuren oder Basen, die Zersetzung oder Racemisierung bewirken können.

Wie Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, lassen sich viele Schutzgruppen, die bei der Synthese organischer Verbindungen verwendet werden, durch elektrochemische Reaktionen entfernen. Diese Methode zeichnet sich durch milde Bedin-

gungen und die Möglichkeit aus, die Stärke des Reagens (Elektrode) durch einfache Potentialänderung stufenlos zu variieren. Für derartige Umsetzungen sind im Prinzip alle Reaktionen zur kathodischen Spaltung (Elektroreduktion) chemischer Bindungen geeignet.

2. Elektrolysebedingungen – Einfluß von Lösungsmittel und pH-Wert

Obwohl die ersten Beispiele für die kathodische Spaltung chemischer Bindungen (C—O in Hydroxyketonen^[3], C—N in Aminoketonen und Aminonitrilen^[4, 5], C—S in Thionen^[6]) in Lösungen mit hohem Gehalt an Protonendonoren beobachtet wurden, scheinen aprotische Lösungsmittel in vielen Fällen besser geeignet zu sein^{***}. Dank ihrer hohen Beständigkeit gegenüber der Elektroreduktion kann man bei so stark

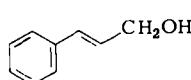
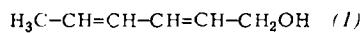
[*] Dr. V. G. Mairanovsky
All-Unions-Institut für Vitaminforschung
117246, Moskau (UdSSR)

[**] Ergänzte Fassung eines Vortrags bei der 8. All-Unions-Konferenz über organische Elektrochemie (vgl. auch [†]).

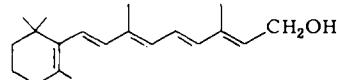
[***] Offensichtlich beobachteten *Givens* und *Pearson* als erste die elektrochemische Spaltung einer C—O-Bindung in einem aprotischen Medium, und zwar bei der Elektroreduktion von 9,10-Anthracenediol in Dimethylformamid [7].

negativen Potentialen arbeiten, wie sie zur Abspaltung der meisten Schutzgruppen erforderlich sind. Überdies wird durch den niedrigen Gehalt der Lösung an Protonendonoren auch das Ausmaß konkurrierender Protonolysereaktionen verringert.

Die Möglichkeit der Konkurrenz zweier chemischer Reaktionen – der Spaltung einer Bindung und der Protonierung nach Elektronenübergang – wurde offensichtlich erstmals bei der Reduktion β,γ -ungesättigter Alkohole beobachtet: bei Sorbinalkohol (1), Zimtalkohol (2) und Vitamin A (3)^[18].

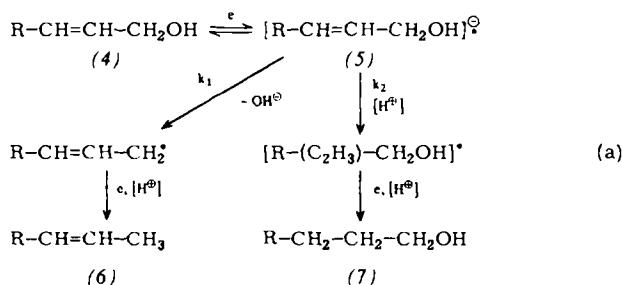


(2)



(3)

Die Halbstufenpotentiale für die kathodische Reduktion ungesättigter Alkohole vom Typ (4) zu den ungesättigten Kohlenwasserstoffen (6) und den gesättigten Alkoholen (7) sind praktisch gleich. Daraus schlossen wir, daß die beiden Reaktionen ein gemeinsames Zwischenprodukt haben, und zwar das Radikal anion (5) [Gl. (a)]^[18].



Die überwiegende Bildung des Kohlenwasserstoffs (6) bei der Elektrolyse von (4) in Dimethylformamid (DMF) wurde darauf zurückgeführt, daß die Spaltung der C—O-Bindung im Radikal anion (5) unter den herrschenden Bedingungen schneller als die Protonierung verläuft (DH = Protonendonator):

$$V_1 = k_1 [(5)]$$

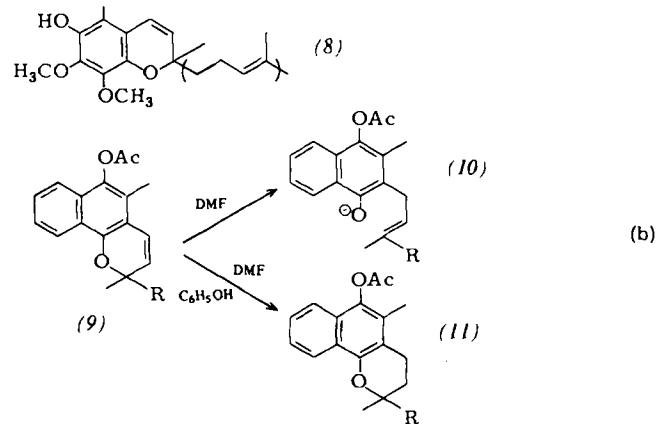
$$V_2 = k_2 [(5)] [\text{DH}]$$

Demnach war zu erwarten, daß bei Erhöhung der Protonenaktivität der Lösung V_2 zunehmen und damit die Ausbeute des erwünschten „Spalt-Produkts“ (6) abnehmen sollte; bei $V_2 > V_1$ sollte die Bildung des gesättigten Alkohols (7) überwiegen.

Ein solcher Mechanismus kommt in der Tat häufig vor (siehe auch^[19]). So fand man bei der Elektroreduktion von Ubichromenol (8) (innerer Ether eines substituierten Zimtalkohols und zugleich cyclisches Ubichinon-Isomer) und von Naphthochromenol (9) [auf ähnliche Weise abgeleitetes Vitamin-K-Derivat; Reaktion (b)] in DMF sehr große Mengen des entsprechenden Hydrochinon-Derivats^[10, 11], während in Gegenwart von Protonendonoren als Hauptprodukt in ebenfalls hoher Ausbeute das Chromanol-Derivat entstand^[12].

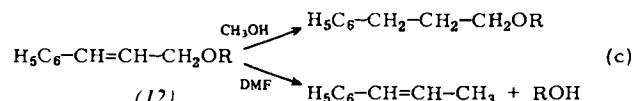
Auch α,β -ungesättigte Sulfone^[13, 14], Pyridincarbonitrile^[15], Benzoin und Furoin^[16], Chlormalon- und Chlorfumarsäure^[17], 2,2-Dichlornorbornan und seine Chlor-Brom-Analo-

ga^[18] sowie 4-(Chlorstyryl)pyridine^[19] und andere Verbindungen wurden auf diese Weise reduziert.



Ein direkter Beweis, daß die Anwendung aprotonischer Lösungsmittel bei der elektrochemischen Abspaltung von Schutzgruppen vorteilhaft ist, ergab sich beim Vergleich der Reduktion von Cinnamylethern (12) in Methanol^[20] und in DMF: In Methanol kann der Cinnamylrest offensichtlich nicht als Schutzgruppe verwendet werden (statt der Spaltung der C—O-Bindung ist die Hydrierung der olefinischen Doppelbindung zu erwarten), wohl aber in DMF^[21, 22].

In einigen Fällen (z. B. bei der Abspaltung der Tosyl- oder Benzoylgruppe) braucht man allerdings nicht in aprotonischen Lösungsmitteln zu arbeiten. Protonierungs- und Spaltungsreaktionen konkurrieren hier nicht miteinander (siehe Abschnitt 3.1 und 3.2). Im Gegensatz dazu erfordert die Elektroreduktion der C—N-Bindung in α -Aminoketonen die vorherige Protonierung des Stickstoffatoms^[23–27].



Sehr wichtig ist die Konstanthaltung des pH-Wertes während der Elektrolyse. Beispielsweise kann die Erhöhung des pH-Wertes im Katholyten nicht nur die Richtung der Reaktion verändern, sondern auch eine unerwünschte Abspaltung von Schutzgruppen, Racemisierung etc. bewirken. Überwachung und Regelung des pH-Wertes während der Elektrolyse sind schwierig. Weil sich die pH-Meter-Anzeige nach Anschalten des Stroms um einige Hundert mV ändern kann, muß entweder die Elektrolyse für die Zeit der pH-Messung unterbrochen werden^[28], oder man muß komplizierte Versuchsanordnungen benutzen, bei denen die Lösungen im Elektrolysergefäß und in der Zelle des pH-Meters elektrisch voneinander isoliert sind^[29].

In der Annahme, daß dieser Effekt vor allem auf dem Potentialabfall ($i \cdot R$) zwischen den Elektroden des pH-Meters beruht, verringerten wir den Abstand zwischen ihnen. Mit einem speziellen pH-Geber konnten wir die Störungen sogar in nicht-wässrigen Lösungsmitteln nahezu vollständig eliminieren. Von den üblichen Vorrichtungen unterscheidet er sich dadurch, daß sich das Ende der Elektrolytbrücke der Bezugselektrode nahezu an der Membran einer Glaselektrode befindet (Abb. 1).

Ein mit einem solchen pH-Geber konstruiertes pH-Stat-System^[30] haben wir bei den meisten unserer Versuche zur

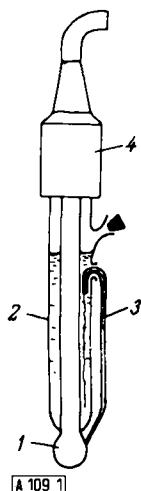


Abb. 1. pH-Geber (Einstab-Glaselektrodenzelle) für die pH-Überwachung während der Elektrolyse. 1: Glaselektrode; 2: Gehäuse der Kalomelelektrode; 3: Elektrolytbrücke; 4: Halter.

Elektro-Deblockierung verwendet; dabei wurde meistens beim „pH-Wert“ des Lösungsmittels (DMF) gearbeitet. Außerdem wurde der Säure- und Stromverbrauch automatisch registriert, so daß wir die Anzahl der umgesetzten Elektronen und Protonen kontinuierlich bestimmen konnten (Einzelheiten siehe^[30]).

Die Konstanthaltung des pH-Wertes erfordert intensives Röhren der Lösung. Manchmal wurden auch Puffer (z. B. Phenol) zugesetzt, um den Wirkungsgrad des Systems zu erhöhen.

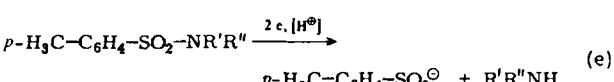
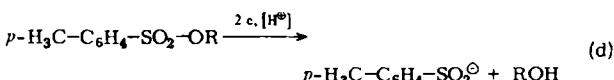
Ansonsten unterschieden sich die Elektrolysebedingungen nicht von den üblichen (Quecksilber- oder Blei-Kathode, Glasfritte oder Aluminiumoxid-Diaphragma, Potentiostat, Durchleiten eines inerten Gases etc.). In einigen Fällen konnten wir auf das Diaphragma verzichten; die Elektrolyse war trotzdem nicht von großen pH-Änderungen begleitet, weil sich die basischen und sauren Produkte, die an der Kathode bzw. Anode entstanden, teilweise neutralisierten.

Zur Vorbeugung der Alkalisierung des Katholyten bei der Elektrolyse im nichtwässrigen Medium haben *Saveant* und *Su Khac Binh*^[111] vorgeschlagen, die Elektrolyse ohne Diaphragma mit einer platinierten Pt-Anode unter Einleiten von Wasserstoff durchzuführen.

3. Elektrochemische Abspaltung von Schutzgruppen

3.1. Abspaltung der Tosylgruppe

1965 fanden *Horner* und *Neumann*^[31], daß die Reduktion von Estern oder Amiden der *p*-Toluolsulfinsäure (TosOH) an einer Quecksilber-Kathode in Methanol in Gegenwart von Tetramethylammoniumchlorid zu Alkoholen bzw. Aminen und *p*-Toluolsulfinsäure führt. Die Ausbeuten betragen 55–98 %. Der Prozeß wurde ohne Potentialkontrolle durchgeführt; für die Spaltung der S—O- bzw. S—N-Bindung wurde



das an der Kathode gebildete Tetramethylammoniumamalgam verantwortlich gemacht. Später^[32, 33] wurde eine direkte elektrochemische Reduktion vorgeschlagen [Gl. (d) und (e)].

Anders als bei den üblichen Verfahren zur Tosylspaltung traten keine Nebenreaktionen auf; es kam auch nicht zu einer größeren Abnahme der optischen Reinheit, wie Untersuchungen an Menthol-, Borneol- und Cholesterin-Derivaten ergaben.

Nach unseren Untersuchungen^[34] kann die Tosyl-Schutzgruppe (Tos) von Aminosäuren sowie aromatischen oder aliphatischen Aminen und Alkoholen in 70–90 % Ausbeute auch in einem aprotischen Lösungsmittel abgespalten werden [(Alkyl)₄NI-Lösung in DMF]. Die Leichtigkeit der S—O- und S—N-Spaltung nimmt dabei wie angegeben ab: Tos—O—Ar > Tos—O—Alkyl, Tos—NH—Ar > Tos—NH—Alkyl > Tos—NH—CH(Alkyl)—COOH^[+].

Alle diese Versuche zeigen, daß es möglich ist, *O*-Tosylgruppen durch Elektrolyse abzuspalten, ohne daß *N*-Tosylgruppen von Aminosäuren und aliphatischen Aminen dabei angegriffen werden. *Mann* et al. zeigten, daß die Detosylierung auch in einem anderen aprotischen Lösungsmittel (Acetonitril) gelingt^[35, 36].

Daß bei der Elektrolyse in verschiedenen Lösungsmitteln die gleichen Produkte entstehen, bedeutet noch nicht, daß auch die Mechanismen dieser Reaktionen übereinstimmen. Auch die nachgewiesene Korrelation zwischen Substituentenkonstanten und polarographischen Halbstufenpotentialen in verschiedenen Medien (DMF, Dimethylsulfoxid, Acetonitril^[37], Pyridin, Benzonitril^[38], DMF in wäßrigem Ethanol^[39]) scheint für derartige Schlußfolgerungen nicht aussagekräftig genug zu sein.

Es gibt sogar Hinweise auf einen Einfluß der Versuchsbedingungen (einschließlich der Natur des Anions im Leitsalz und des Kathodenmaterials^[35]) auf den Verlauf der Elektroreduktion von Arensulfonsäureestern; der Reaktionsmechanismus kann nicht mit Sicherheit abgeleitet werden.

Bei der Elektroreduktion von Alkyltosylaten (Tos—O—Alkyl) in Acetonitril entsteht auch Toluol. Daraus schlossen die Autoren^[35] auf zwei Parallelreaktionen: Außer der S—O-Bindung (Endprodukte sind Alkohol und Sulfinsäure) wird auch die C—S-Bindung gespalten (Endprodukte können Alkohol und Toluol sein).

Eine Reaktion vom zweiten Typ überwiegt, wenn Arensulfonamide in wäßrigen, gepufferten Lösungen reduziert werden^{[40]!**}.



Zwei derartige Parallelreaktionen (Wege A und B) ließen sich auch bei der homogenen Elektronenübertragung auf Arensulfonate und Arensulfonamide nachweisen, so z. B. bei der Reduktion von *N*-Tosylaminosäuren oder -peptiden mit Natrium in flüssigem Ammoniak^[42], bei der Reduktion von Tosyl-

[*] Die Halbstufenpotentiale ($-E_{1/2}$ -Werte bezogen auf die gesättigte Kalomelektrode) schwanken innerhalb der vier Gruppen um folgende Werte: 1.99 ± 0.03 ; 2.20 ± 0.06 ; 2.55 ± 0.08 ; 2.67 ± 0.04 V. Bei den *N*-Tosyl- α -aminosäuren wurde im Polarogramm eine Wasserstoffstufe beobachtet, deren $-E_{1/2}$ -Wert zwischen 2.1 und 2.3 V liegt (vgl. auch *V. G. Mairanovsky u. N. F. Loginova, Bioorg. Khim.*, im Druck).

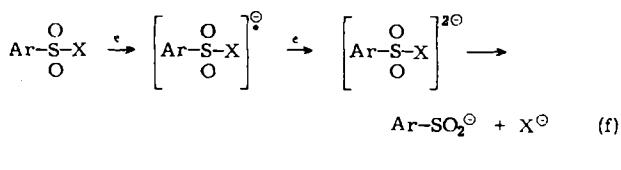
[**] Es gibt Hinweise, daß bei der Elektroreduktion von *N*-Tosylaminosäuren in sauer/alkoholischem Medium keine freien Aminosäuren entstehen [41].

laten mit Naphthalinnatrium^[43] oder der Reduktion von Tosylamiden mit Aren-Radikalanionen in Dimethoxyethan^[44].

Bei der Elektroreduktion von Ditosylaten ($\text{ToS}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{ToS}$, $n=2-6$) in DMF^[45] und von Arensulfonamiden in Acetonitril^[36] wurde jedoch keine Spaltung der C-S-Bindung beobachtet. Wir konnten bei Elektroreduktionsversuchen in DMF ebenfalls kein Toluol nachweisen^[34].

Wir wollen uns hier nicht mit den möglichen Ursachen dieser Unterschiede befassen^[*], sondern den häufiger vorkommenden Fall detailliert besprechen, daß die Reaktion nach Weg B überwiegt^[31, 34, 36, 45, 46].

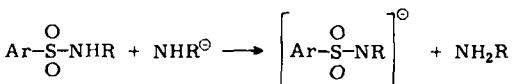
Es ist angenommen worden, daß die S-X-Bindung in Arensulfonaten, Arensulfonamiden und Arylalkylsulfonen nach der Übertragung des zweiten Elektrons gespalten wird [eecc-Mechanismus, Gl. (f)]^[**].



$\text{X} = \text{OR}$ [46], $\text{NR}'\text{R}''$ [36], Alkyl [47]

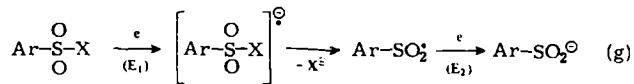
DH = Protonendonator (Lösungsmittel oder Leitsalz)

Überdies kann man mit dieser Gleichung erklären, warum bei der Reduktion von *N*-Tosylaminosäuren nur eine Ein-Elektronenstufe auftritt^[36]; die Abnahme der Stufenhöhe wird der Desaktivierung von 50 % der Ausgangsverbindung durch Reaktion mit dem entstehenden Anion X^\ominus (hier NHR^\ominus) zugeschrieben.

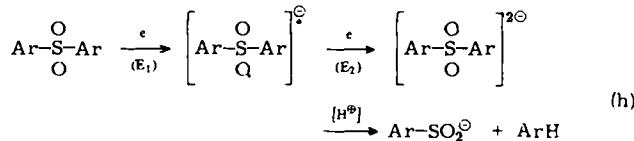


Trotzdem kann Gl. (f) nicht überzeugen, denn danach müßten die beiden Elektronen bei genau dem gleichen Potential übertragen werden^[46, 47] (normale Zwei-Elektronenstufe im Polarogramm). In der Tat ist es auf der Grundlage von Gl. (f) schwer zu erklären, warum bei Diarylsulfonen ($\text{X}=\text{Ar}$) zwei getrennte Ein-Elektronenübergänge^[46] auftreten, bei Arylalkylsulfonen ($\text{X}=\text{Alkyl}$) dagegen nicht. Zugleich lassen sich aus Gl. (f) Halbstufenpotentiale ableiten, die für die Reduktion der Radikalionen $[\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{Alkyl}]^\ominus$ nicht ausreichen. So errechnet sich für $[\text{H}_5\text{C}_6-\text{SO}_2-\text{CH}_3]^\ominus$ $E_{1/2} = -2.36 \text{ V}$ ^[47] gegen die gesättigte Kalomelelektrode (oder man erhält sogar noch weniger negative Werte), während für $[\text{H}_5\text{C}_6-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5]^\ominus$, das leichter reduzierbar sein sollte, $E_{1/2} = -2.52 \text{ V}$ gemessen wurde^[**]. Die Ergebnisse von Experimenten zur homogenen Elektronenübertragung entgegen dem Standardpotential-Gradienten sprechen ebenfalls gegen Gl. (f) (siehe Abschnitt 4.2 und Tabelle 1).

Eine bessere Erklärungsmöglichkeit bietet Gl. (g) (eecc-Mechanismus):

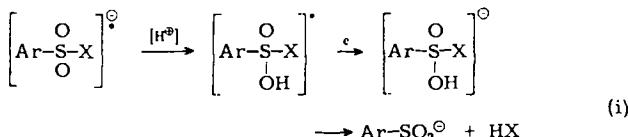


Hier ist $\text{E}_2 > \text{E}_1$ ^[*]; demnach ist im Polarogramm eine Zwei-Elektronenstufe zu erwarten. Das Radikalion $[\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{X}]^\ominus$ dissoziert schnell, wenn $\text{X}=\text{OR}$, $\text{NR}'\text{R}''$ oder Alkyl ist; mit $\text{X}=\text{C}_6\text{H}_5$ dissoziert es innerhalb der polarographischen Zeitskala überhaupt nicht.

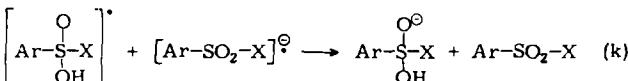
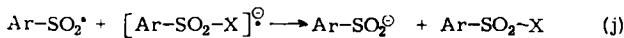


In Gl. (h) ist $\text{E}_2 < \text{E}_1$; man kann im Polarogramm zwei Ein-Elektronenstufen beobachten.

Im Gegensatz zu einigen anderen Fällen [siehe Abschnitt 2, Gl. (a)-(c)] bilden sich bei der Elektroreduktion von Tosyl-Derivaten in einem protonischen Lösungsmittel (Methanol^[31]) ausschließlich Spaltprodukte, weil die schrittweise Protonierung des Radikalions $[\text{Ar}-\text{SO}_2-\text{X}]^\ominus$ im Gegensatz zu Gl. (a) ebenfalls zur Spaltung führt [Gl. (i)].



Man sollte darüber hinaus auch Volumenreaktionen wie (j) und (k) einbeziehen.



Die Methode zur elektrochemischen Abspaltung von Tosylgruppen ist bereits bei der Synthese von *cis*- und *trans*-4-Mercapto-L-prolin angewendet worden^[48]. Die Säureempfindlichkeit des Pyrrolidinringes im Prolin sowie die Unbeständigkeit der Schutzgruppe am Schwefelatom unter den Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse schränkten die Anwendung chemischer Methoden zur Abspaltung der Tosylgruppe ein. Japanische Forscher^[49, 50] zeigten einen Weg zur Kostensenkung bei diesen elektrochemischen Reaktionen – eine Quecksilberelektrode wurde durch eine Bleielektrode ersetzt, und statt mit Tetraalkylammonium-Ionen wurde mit K^\oplus und Na^\oplus gearbeitet – und konnten *N*-Tosylaminosäuren in wäßrigem Methanol im Zehn-Gramm-Maßstab von der Tosylgruppe befreien^[50]. Die Autoren betonen besonders, daß der pH-Wert von 11 strikt eingehalten werden muß; sie verwendeten dazu eine automatische Titriervorrichtung. Bei Elektrolysen ohne Konstanthaltung des pH-Wertes fiel die Ausbeute auf weniger als die Hälfte, und es kam zur Racemisierung^[50].

Cox und Ozment^[112] sowie Horner und Meyer^[113] haben am Beispiel der Diarylsulfone einen Reduktionsmechanismus gezeigt, der sich vom vorgeschlagenen Mechanismus [Gl. (g) und (i)] dadurch unterscheidet, daß er die Abspaltung des Radikalions nicht einschließt.

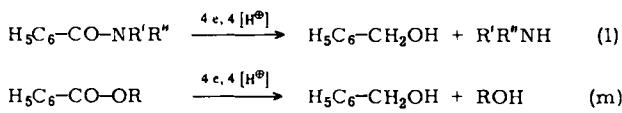
[*] $\text{E}_2 > \text{E}_1$ bedeutet, daß das Potential E_2 weniger negativ als E_1 ist.

[**] ϵ = Elektronenübergang, c = chemisches Stadium.

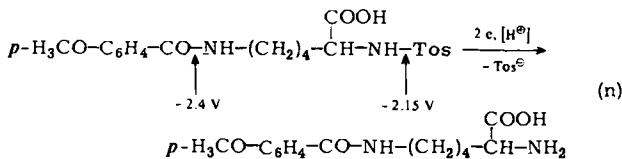
[***] Dieser $E_{1/2}$ -Wert ist [46] entnommen und auf die gesättigte Kalomelektrode bezogen worden.

3.2. Abspaltung der Benzoylgruppe

Die ersten Mitteilungen über die polarographischen Eigenchaften von Amiden und Estern der Benzoësäure ($Bz-NH_2$ bzw. $Bz-OR$) erschienen Ende der vierziger Jahre^[51, 52]. Horner et al. wiesen im Zusammenhang mit dem Problem der Abspaltung von Schutzgruppen darauf hin, daß es möglich ist, Benzoyl-Derivate elektrochemisch zu reduzieren^[31, 33]. Bei der Elektrolyse von Amiden und Estern in 1 M Tetramethylammoniumbromid in Methanol erhielten sie Amine bzw. Alkohole in 60–90 % Ausbeute sowie Benzylalkohol (in etwa äquivalenten Mengen).

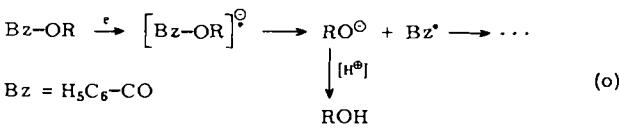


Benzoyl-Derivate sind etwas schwerer als Tosyl-Derivate zu reduzieren^{[33] [*]}; Gl. (n) zeigt die Möglichkeit der selektiven Abspaltung der Tosyl- in Gegenwart der *p*-Anisoylgruppe (*p*-Methoxybenzoylgruppe)^[33].



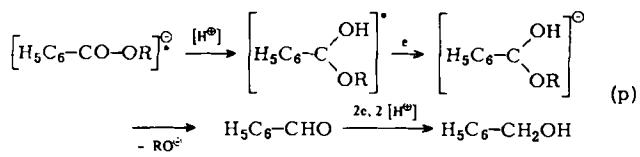
Horners Befunde über die elektrochemische Spaltung von C—N-Bindungen werden durch neuere polarographische Untersuchungen an Benzamid und seinen Derivaten in protonischen Lösungsmitteln bestätigt^[53–57].

Im Gegensatz zu Literaturangaben^[58] fanden wir, daß Methylbenzoat und Benzamid auch in aprotischen Medien reduziert werden können; der erste Schritt ist eine Ein-Elektronenübertragung^[21], die zu recht stabilen Radikal-anionen führt^[59]. Bei der Elektrolyse von β -D-Methyl-2-benzoyl-4,6-O-benzyliden-galaktopyranosid (13) [siehe Gl. (q)] in DMF beim Potential der ersten Stufe (Erzeugung eines Benzoyl-Radikal-anions) wurde allerdings beobachtet, daß die zweite Benzoatstufe nach und nach verschwand; das zeigt eine Umwandlung des Radikal-anions in der Lösung an. Ein solches Verhalten ist typisch für ece-Prozesse. Die Bildung des debenzoylierten Kohlenhydrats (14) weist darauf hin, daß einer der chemischen Schritte die Spaltung einer C—O-Bindung ist [Gl. (o)].

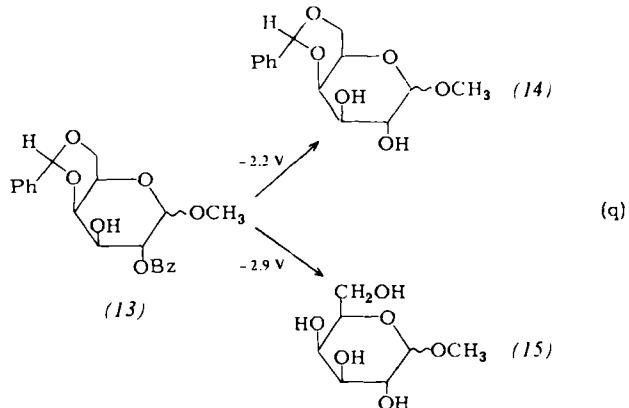


Wie das Tosyl-Radikal kann das Benzoyl-Radikal Bz^\bullet bei der Elektroreduktion ein Elektron entweder von der Elektrode oder vom Benzoat-Radikal-anion $[Bz-OR]^\ominus$ übernehmen; im Prinzip kann das Radikal auch noch andere Reaktionen eingehen (Dimerisierung, H^\bullet -Abstraktion aus dem Lösungsmittel usw.). Die Reaktionen der Benzoyl-Derivate ändern sich wie diejenigen der Tosyl-Derivate beim Übergang zu protonischen Lösungsmitteln nicht (vgl. [33]). Das bedeutet,

dass die C—O-Bindung auch nach der Protonierung gespalten werden könnte [vgl. Gl. (p) mit Gl. (i) und (k)].

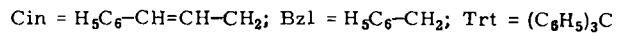
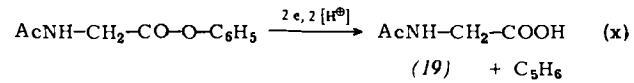
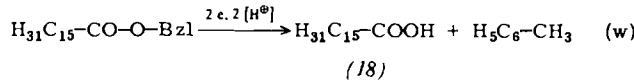
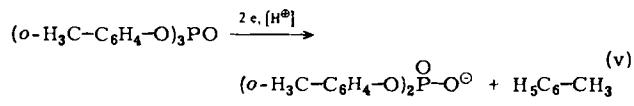
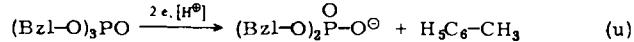
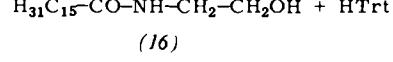
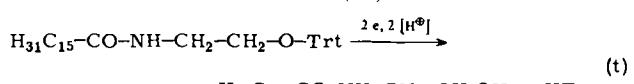
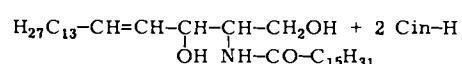
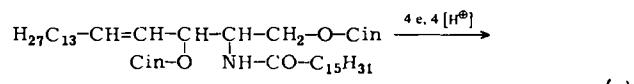
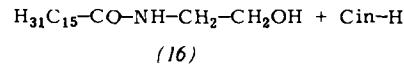
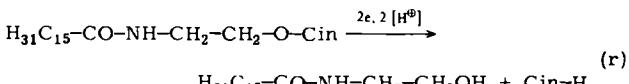


Die elektrochemische Abspaltung der Benzoyl-Schutzgruppe aus dem Kohlenhydrat (13) verläuft in DMF mit guten Ausbeuten; die Benzylidengruppe wird nicht angegriffen^[60]. Wenn beide Gruppen gleichzeitig abgespalten werden sollen, muß man bei stärker negativem Potential arbeiten^[60].



3.3. Abspaltung der Trityl-, Benzhydryl-, Benzyl-, Phenyl- und Cinnamylgruppe

Die Trityl- (Triphenylmethyl-), Benzhydryl- (Diphenylmethyl-), Benzyl- und Phenylgruppe werden zum Schutz von Hydroxyl-, Amino- und Carboxylgruppen sowie Phosphorsäure-



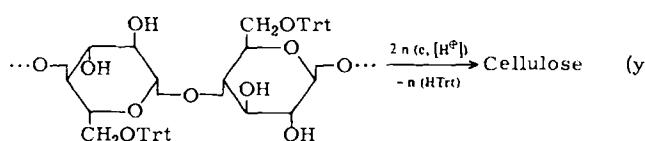
Cin = $H_5C_6-CH=CH-CH_2$; BzI = $H_5C_6-CH_2$; Trt = $(C_6H_5)_3C$

[*] Wir fanden, daß das in DMF nicht der Fall ist (siehe Tabelle 2).

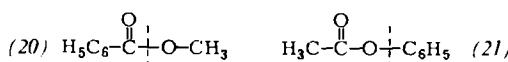
reestern verwendet; wir schlugen die Cinnamylgruppe (Cin, siehe Abschnitt 4.1) für die Blockierung der Hydroxylgruppe vor^[61].

Nach polarographischen Messungen sind Cinnamyl-^[21, 8] und Tritylether^[62], Benzyl- und Phenylphosphate^[63, 64] sowie Trityl-, Benzhydryl-, Benzyl- und Phenoylester von Carbonsäuren^[65, 66] in wasserfreiem oder 95proz. wäßrigem DMF mit 0.04 M Tetraethylammoniumiodid als Leitsalz elektrochemisch aktiv. Alle diese Schutzgruppen lassen sich unter den Bedingungen der präparativen Elektrolyse abspalten. In den Gleichungen (r)–(x) sind Beispiele solcher Umwandlungen angegeben, z. B. an Derivaten von *N*-(2-Hydroxyethyl)palmitamid (16) und *erythro*-*N*-Palmitoyl-sphingosin (17); die Ausbeuten betragen 70–90 %^[61–65].

Auch die Darstellung von Cellulose aus 6-O-Tritylcellulose^[1] kann als Beispiel der elektrochemischen Abspaltung der Trityl-Schutzgruppe dienen [Gl. (y)]. Die Elektrolyse wurde in DMF mit 0.1 M Tetraethylammoniumiodid durchgeführt. Die in diesem System kaum lösliche Cellulose fiel sogleich nach ihrer Freisetzung aus; Zersetzungprodukte wurden nicht beobachtet. Die Elektro-Deblockierung ist auf dem Gebiet der Synthese modifizierter Polysaccharide sehr vielversprechend.



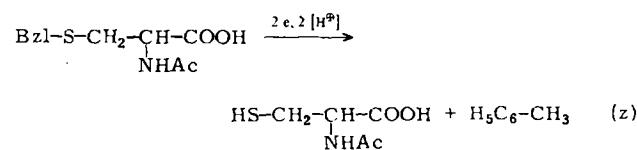
Die Reduktion von Ethern [Gl. (r)–(t)] verläuft nach dem in Gl. (a) angegebenen Mechanismus (siehe Abschnitt 2). Die Reste anderer ungesättigter Alkohole als die in^[8, 9] untersuchten eignen sich ebenfalls als Schutzgruppen.



Interessant ist das unterschiedliche Verhalten der Ester aromatischer und aliphatischer Carbonsäuren, z. B. der Isomere Methylbenzoat (20) und Phenylacetat (21)^[66]. Die Spaltstelle ist jeweils eingezzeichnet. Verbindung (21) wird bei einem um ca. 0.6 V stärker negativen Potential als (20) reduziert, wobei die Ein-Elektronenstufe (Bildung des Radikalions) nicht von den folgenden Schritten zu trennen ist. Das unterschiedliche Verhalten von (20) und (21) kann auf quantenmechanischer Basis erklärt werden (Lage des LUMO, Ausmaß der Ladungsdelokalisierung im Radikalion etc.). Wie eine Abschätzung der Bindungsenergien zeigt^[66], wird in (21) nicht diejenige Bindung gespalten, die im Grundzustand des Moleküls am wenigsten stabil ist.

Benzyl-Derivate aliphatischer Alkohole werden bis zum Entladungspotential von Tetraethylammoniumiodid in DMF (ca. –2.9 V gegen die gesättigte Kalomelelektrode)^[1] nicht gespalten. Gleichzeitig fanden wir, daß Alkyl-benzylsulfide^[68] aufgrund der elektrochemischen Spaltung der C—S-Bindung^[**] polarographisch aktiv sind. So entsteht *N*-Acetylcy-

stein bei der Elektrolyse von *N*-Acetyl-*S*-benzylcystein in 82 % Ausbeute [Gl. (z)].



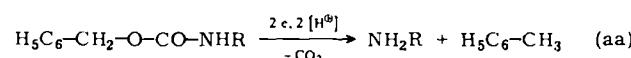
Die elektrochemische Methode zur Abspaltung der *S*-Benzyl-Schutzgruppe ist besonders aussichtsreich bei der Synthese komplizierter Peptide, denn chemische Methoden führen oft zu unerwünschten Nebenreaktionen (siehe z. B.^[71]).

Nach *Horners* und *Neumanns* Befunden^[31], die von anderen Autoren bestätigt worden sind^[48, 49], läßt sich die *S*-Benzyl-Schutzgruppe nicht durch Elektroreduktion in Methanol entfernen. Offenbar können andere Reaktionen vom Typ (t)–(y), die hohe kathodische Potentiale erfordern, in diesem Lösungsmittel nicht durchgeführt werden. Bei den Reaktionen (r) und (s) besteht die Gefahr, daß in Methanol eine Protonierung des intermediären Radikalions etwa nach Gl. (a) konkurriert.

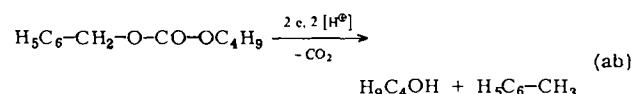
3.4. Abspaltung der Benzyloxycarbonylgruppe

Die Benzyloxycarbonylgruppe (Z) ist eine der wichtigsten Gruppen zum Schutz der Aminofunktion, z. B. bei Peptidsynthesen^[72]. Nicht immer können chemische Methoden zur Abspaltung angewendet werden, so z. B. bei der Synthese komplizierter polyfunktioneller Verbindungen (s. u.).

Durch Elektrolyse in Methanol läßt sich die *N*-Benzylcarbonylgruppe nicht entfernen^[31, 48, 49]. Wir kamen dagegen durch Elektroreduktion in DMF bei stark negativem Potential zum Ziel (70–80 % Ausbeute)^[73]. Die Reaktion, die sich im Polarogramm durch einen Stromanstieg vor der Entladung des Leitsalzes zu erkennen gibt, kann nach Gl. (aa) formuliert werden (die CO₂-Reduktion ist dabei nicht berücksichtigt).



Durch Elektrolyse kann die Z-Gruppe auch von Hydroxyl- und Mercaptogruppen abgespalten werden. So erhält man bei der Reduktion von Z-geschütztem Butanol äquivalente Mengen Butanol (70 %) und Toluol^[68].

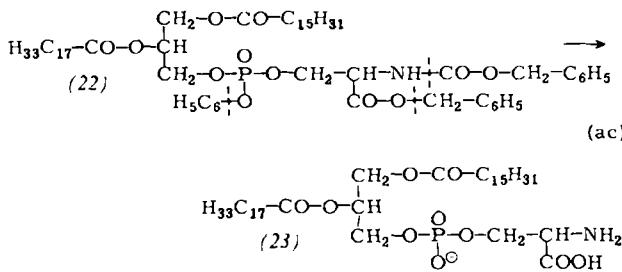


Bei der Reduktion von *S*-Benzylcarbonylcystein entsteht Cystein; die Leichtigkeit der Abspaltung der Schutzgruppe nimmt wie folgt zu: Amin < Alkohol < Thiol (E_{1,2} der Z-Derivate von *n*-Butylamin, *n*-Butanol und Cystein: –2.9, –2.7 bzw. –2.62 V gegen die gesättigte Kalomelelektrode). Die Abspaltung der *N*-Benzylcarbonylgruppe von Aminosäuren in DMF verlief ohne nennenswerte Racemisierung^[1].

Die elektrochemische Methode zur Abspaltung der Benzylcarbonylgruppe wurde bei der Synthese von Glycerinphosphatiden angewendet, die ungesättigte Fettsäuren enthielten^[64, 74] und bei denen sich die katalytische Hydrierung natürlich verbot. Ein Beispiel ist die Synthese des Phosphatidylse-

[*] Alkyl-benzylether werden in DMF mit (n-C₄H₉)₄N⁺ClO₄⁻ als Leitsalz erst kurz vor dessen Entladung reduziert [67]; so hat z. B. Benzyl-butylether in dieser Lösung ein Halbstufenpotential von ca. –3.1 V.

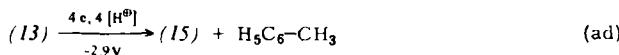
[**] Die Elektroreduktion von Diaryl-, Alkylaryl-, Dibenzyl- [69] und Arylbenzhydrylsulfiden [70] ist ebenfalls gelungen.



rin-Derivats (23) aus Verbindung (22)^[74], die im letzten Schritt durch Elektroreduktion bei -2.9 V von allen drei Schutzgruppen befreit wird.

3.5. Abspaltung der Benzylidengruppe

Diese Gruppe, die in der Kohlenhydratchemie häufig zum Schutz von Hydroxylgruppen herangezogen wird, entfernt man üblicherweise durch saure Hydrolyse oder katalytische Hydrierung. Wir fanden, daß Benzyliden-Derivate von Kohlenhydraten in DMF bei einem Potential polarographisch reduziert werden können, bei dem die Entladung des Leitsalzes beginnt (0.04 M Tetraethylammoniumiodid)^[60]. Bei der präparativen Elektrolyse von β -D-Methyl-4,6-O-benzylidengalaktopyranosid (13) entstanden das Methylgalaktosid (15) sowie Toluol [Gl. (ad), vgl. Gl. (q)].



Bei Kohlenhydraten werden die C—O-Bindungen zu Schutzgruppen gewöhnlich bei weniger negativen Potentialen als bei geschützten aliphatischen Alkoholen geöffnet^[60].

4. Elektro-Deblockierung unter Aktivierung

Wie aus den bisherigen Abschnitten hervorgeht, erfordert die elektrochemische Abspaltung von Schutzgruppen recht hohe kathodische Potentiale (von ca. -2.0 bis ca. -3.0 V gegen die gesättigte Kalomelektrode). Durch Kunstgriffe sollte es möglich sein, auch bei weniger negativen Potentialen zu arbeiten und somit den Anwendungsbereich der Methode zu erweitern.

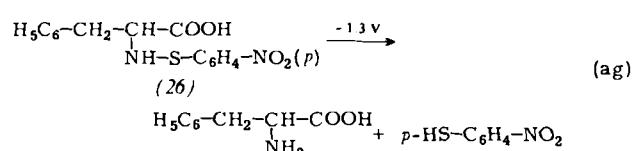
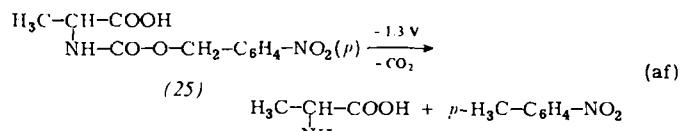
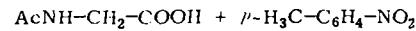
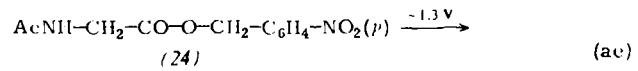
4.1. Gezielte Modifizierung von Schutzgruppen („innere Aktivierung“)

Dieses Problem läßt sich im Prinzip lösen, indem man die Elektronenaffinität der Schutzgruppe durch Einführung oder Vergrößerung eines konjugierten Systems erhöht. Wenn das intermediäre Radikalanion $[\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}]^\ominus$ [Gl. (a)] relativ stabil ist, sollte die Leichtigkeit, mit der die Schutzgruppe abgespalten wird, in erster Näherung der Leichtigkeit der Reduktion des entsprechenden ungesättigten Kohlenwasserstoffs entsprechen. Die Abhängigkeit des letztgenannten Wertes von den Parametern des π -Elektronensystems (aromatisch^[75, 76] oder linear konjugiert^[77]) ist durch quantenmechanische Relationen erfassbar. Ein Beispiel ist die Verwendung des Cinnamylrestes $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ statt des Benzylrestes $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$ ^[61] zum Blockieren der Hydroxylgruppe: Der Cinnamylrest wird bei -2.5 V (gegen die gesättigte

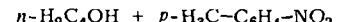
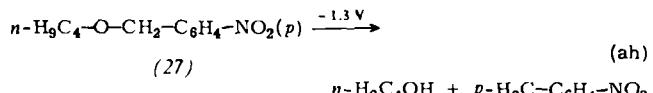
Kalomelektrode) glatt entfernt, der Benzylrest bleibt bis zur Entladung des Leitsalzes haften [siehe jedoch Fußnote^[1] in Abschnitt 3.3].

Eine Variante dieser Aktivierungsmethode besteht in der Einführung von Elektronenacceptoren (A) an definierter Stelle der Schutzgruppe^[78]. Wir gingen vom aktivierenden Effekt einer Nitrogruppe auf die reduktive Halogenabspaltung aus, wie er bei Nitrohalogenalkanen^[79] und später bei Nitrohalogenbenzolen^[80-85] beobachtet wurde, und prüften die Nitrogruppe^[78, 86] als aktivierenden Substituenten A.

Die elektrochemische Abspaltung der nitrosubstituierten Schutzgruppen beim Potential der ersten polarographischen Stufe der Nitrogruppe gelang zuerst bei N-Acetylglycin-p-nitrobenzylester (24), N-(p-Nitrobenzoyloxycarbonyl)alanin (25) und N-(o-Nitrophenylsulfenyl)phenylalanin (26). Um die Zersetzung der Substanz durch anwesende Basen zu vermeiden, wurde die Elektrolyse unter pH-Kontrolle beim „pH-Wert“ von DMF bei nur -1.3 V ausgeführt. In allen Fällen ließen sich die Schutzgruppen abspalten, und die Aminosäuren wurden in guten Ausbeuten gewonnen [Gl. (ae)–(ag)].



Ein ähnlicher Effekt wurde bei der O-Benzylgruppe nachgewiesen^[1, 67]. Wie bei der Aktivierung durch Vergrößerung eines konjugierten Systems (Benzyl → Cinnamyl, s.o.) wird durch Einführung eines p-Nitrosubstituenten das zur Abspaltung der Schutzgruppe erforderliche Potential in einen gut zugänglichen Bereich verschoben; beim Butyl-Derivat (27) verschiebt sich $E_{1/2}$ um mehr als 1.8 V. Die Butanolausbeute beträgt 60 %. Die Elektrolyse wurde beim „pH-Wert“ von DMF durchgeführt.

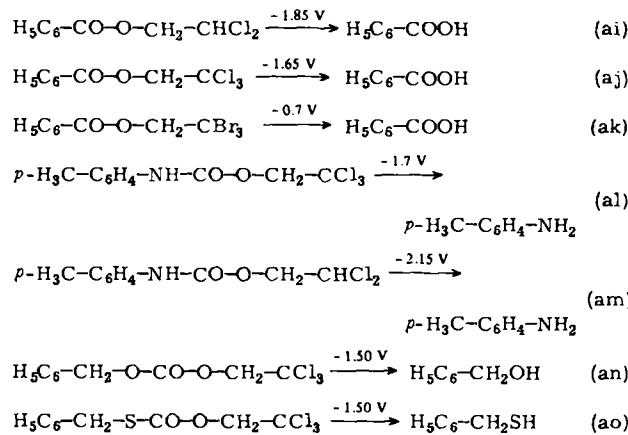


Der Mechanismus der Reaktionen (ae)–(ah) unterscheidet sich im Prinzip nicht von demjenigen der früher untersuchten Reduktionen von Nitrohalogenarennen^[81, 82]. Unsere Experimente unter Anwendung der cyclischen Voltammetrie zeigten jedoch, daß die hier auftretenden Radikalanionen $[\text{X}-\text{Ar}-\text{NO}_2]^\ominus$ viel stabiler sind (Geschwindigkeitskonstante der Zersetzungsreaktion $< 0.1\text{ s}^{-1}$). Beim Potential der ersten Stufe der Nitrogruppe fällt der Strom langsam ab. Dies hängt offensichtlich mit der Beteiligung von Radikalanionen [z. B. $[\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2]^\ominus$] in Gl. (ah)] bei homogenen Elektronenübertragungsreaktionen zusammen, die zu einer neutralen Verbindung (Nitrotoluol) führen. Als Elektronenacceptoren

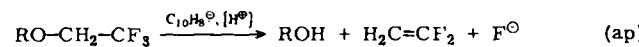
können der Ausgangsstoff (27) sowie der in der Lösung als Verunreinigung vorhandene Sauerstoff und weitere Verunreinigungen fungieren.

Außer der Nitrogruppe können andere Elektronenacceptor-Substituenten (Carbonyl- und Nitrilgruppen, Halogen etc.) als aktivierende Gruppen herangezogen werden. Die aktivierende Wirkung einer Nitrilgruppe gibt sich durch die leichtere Halogenabspaltung aus Halogenarencarbonitriilen zu erkennen; beispielsweise beträgt $E_{1/2}$ von Chlorbenzol in DMF ca. -2.8 V, von *p*-Chlorbenzonitril -1.93 V (gegen die gesättigte Kalomelelektrode; nach Daten aus^[87]). Das gleiche gilt für die *p*-Cyanotoluolsulfonylgruppe, die bei wesentlich weniger negativem Potential als die Toluolsulfonylgruppe abgespalten wird^[36].

Die Aktivierung durch Halogene zeigt sich besonders bei Halogenethoxy- und Halogenethoxycarbonylgruppen^[88]. In den Gleichungen (ai)–(ao) sind Beispiele für die leichte Abspaltung solcher Schutzgruppen durch Elektroreduktion in Methanol mit 0.1 M LiClO₄ als Leitsalz angegeben. Die Potentiale beziehen sich auf die gesättigte Kalomelelektrode, die Ausbeuten betragen 50–100%^[88].



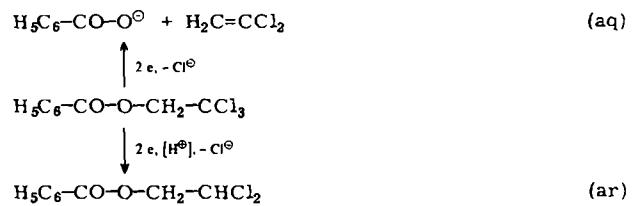
In diesen Fällen werden Aktivator und Schutzgruppe gemeinsam abgespalten. Es sei angemerkt, daß die Umwandlungen (ai)–(ao) der Elektroreduktion von vicinalen Halogenethanen mit verschiedenen Halogenen^[89] und von Halogenalkoholen ähneln^[90]. Vergleichbar ist auch die homogene Reduktion von 2,2,2-Trifluorethylethern mit Naphthalinatrium^[91].



Möglicherweise läßt sich das von Feoktistov et al.^[89] vorgeschlagene Schema der „konjugierten Halogenspaltung“ auch auf die Reaktionen (ai)–(ao) übertragen, d. h. sie verliefen nach einem konzertierten Mechanismus.

Bei mechanistischen Betrachtungen muß die von Semmelhack und Heinsohn^[88] beobachtete geringfügige Bildung von Dichlor- aus Trichlorverbindungen berücksichtigt werden [bei Reaktion (aj) und (an) 6 bzw. 26%]. Der Gehalt an Dichlorverbindungen schwankt wenig je nach Lösungsmittel (CH₃OH oder DMF) und Art der zugesetzten Säure (Essigsäure oder Trifluoressigsäure).

Diese Beobachtungen zeigen, daß hier die Spaltung der C—O-Bindung [Gl. (aq)] und die Protonierung des Radikalions [Gl. (ar)] keine konkurrierenden Reaktionen ein und derselben Spezies sind [vgl. Gl. (a)]. Im Gegenteil: Unter

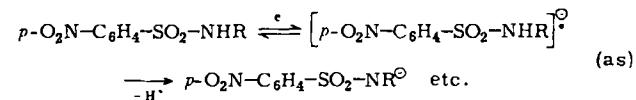


Berücksichtigung von Feoktistos Ergebnissen^[92–93] an Polyhalogenethanen kann eine alternative Erklärung vorgeschlagen werden. Ob die Reaktion nach Gl. (aq) oder (ar) verläuft, hängt von der Konformation der beteiligten Spezies ab. [Nach^[92–94] kann Gl. (ar) der Reduktion des *gauche*-Konformers zugeschrieben werden.]

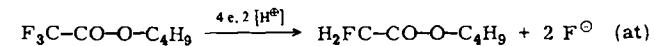
Unabhängig von der Methode (Einführung eines konjugierten Systems oder eines Elektronenacceptors) bietet die Modifizierung einer Schutzgruppe die Möglichkeit, das für die Abspaltung erforderliche Potential zu senken. Die Öffnung der Bindung muß praktisch irreversibel sein und schnell im Vergleich zur konkurrierenden Desaktivierung des Radikalions durch Protonierung etc. verlaufen. Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt sind, wird die Schutzgruppe aufgrund ihrer gesteigerten Elektronenacceptor-Eigenschaften u. U. überhaupt nicht mehr abgespalten. So ließen sich *p*- und *o*-Nitro-toluolsulfonyl-Derivate von Glycin und *n*-Butanol im präparativen Maßstab unter pH-Kontrolle (beim „pH-Wert“ von DMF) elektrochemisch nicht zerlegen^[11].

Wie Vergleichsversuche ergaben (Aufbewahren der Verbindung in basischer DMF-Lösung), hängt die Bildung von Butanol (bis zu 20%; Gas-Flüssigkeitschromatographie) bei der Elektrolyse von Butyl-*p*-nitrotoluolsulfonat ohne pH-Kontrolle mit der Bildung starker Basen im Kathodenraum zusammen.

Asirvatham und Hawley^[96] fanden bei der Elektroreduktion von *p*-Nitrobenzolsulfonamiden in DMF keine Spaltung der S—N-Bindung. Die Autoren schlugen vor, daß bei primären und sekundären Amiden ein Wasserstoffatom abgespalten wird:



Die polarographische Aktivität von Trifluoracetaten könnte der Spaltung einer C—O-Bindung unter Entstehung von Trifluorethanol und dem freien Alkohol in einem Vier-Elektronenprozeß zugeschrieben werden^[86], doch hängt sie, wie die präparative Elektrolyse beim „pH-Wert“ von DMF ergab, nicht mit der Abspaltung der Trifluoracetylgruppe zusammen, sondern beruht auf partieller Defluorierung^[1, 97].



Man ersieht daraus, daß die Einführung eines Substituenten A, der den Elektronenübergang auf ein Molekül erleichtert, zugleich die Spaltung der Bindung zur Schutzgruppe verlangsamen kann, weil die negative Ladung nun nicht mehr bevorzugt auf diese Bindung übergeht. Statt zur Abspaltung der Schutzgruppe kommt es manchmal zu einer anderen Reaktion.

Utley et al. haben die Möglichkeit der kathodischen Abspaltung der methoxycarbonyl-aktivierten O-Benzyl-Schutzgruppe gezeigt^[114]. Über ESR-spektroskopische Untersuchungen zur Darstellung von Radikalionen und zur Kine-

tik ihrer Spaltung nach den Reaktionen (ae) bis (ah) und (as) wird in [115] berichtet. Durch Einführen des Elektronenacceptor-Substituenten A wird die Geschwindigkeitskonstante für die Spaltung der Bindung verringert. Eine quantenmechanische Beschreibung des Effekts wird in [116] vorgeschlagen.

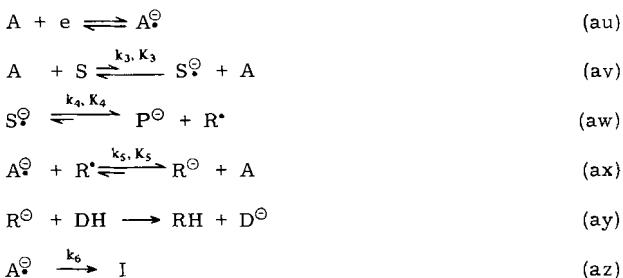
4.2. Anwendung von Katalysatoren als Elektronenüberträger („äußere Aktivierung“)

Die Rolle eines „inneren Aktivators“, d. h. eines Elektronen-acceptor-Substituenten, besteht vor allem darin, daß er den Übergang von Elektronen auf das System erleichtert. Der anschließende Prozeß kann als sehr schnelle (10^{-12} – 10^{-14} s) intramolekulare Ladungsverteilung angesehen werden, die für die notwendige hohe Elektronendichte an der zu spaltenden Bindung sorgt. Schließlich wird sie geöffnet.

In Analogie zu diesem Fall (siehe Abschnitt 4.1) untersuchten wir die Möglichkeit eines homogenen Elektronenüberganges von einem äußeren Aktivator A. Dieser muß eine hohe Elektronenaffinität zum Substrat S haben, darf aber keine chemische Verbindung mit ihm bilden. Offensichtlich wird die Geschwindigkeit des Ladungsüberganges nun beträchtlich abnehmen, denn sie hängt jetzt von der Differenz der Standardpotentiale ($E_0 = E_0^S - E_0^A$) ab und wird von der Diffusionsgeschwindigkeit in der Lösung begrenzt. Wenn die Bindung irreversibel gespalten wird und sowohl Elektronenübergang als auch Spaltung der Bindung schnell gegenüber konkurrierenden Umwandlungen des Radikalions A^\ominus sind, ist die Reaktion thermodynamisch und kinetisch begünstigt (vgl. [1, 98]).

Wir realisierten diese Überlegungen bei der Elektro-Deblockierung des Substrats (S) *N*-(*p*-Nitrobenzyloxycarbonyl)alanin (25); als Aktivator (A) diente 4-Nitrobiphenyl in Form seines Radikalions A^\ominus . Die Reaktion verläuft analog Gl. (af). Wir führten den Elektronenübergang ohne Strom entgegen dem Standardpotential-Gradienten durch ($\Delta E_0 = -0.1$ V; $E_{1/2}^S = -1.14$ V, $E_{1/2}^A = -1.05$ V) und erhielten die freie Aminosäure in quantitativer Ausbeute^[1]. Bei eingeschaltetem Strom (d. h. bei kontinuierlicher Erzeugung von A^\ominus) sollte ein katalytischer Strom ähnlich wie in den Systemen Chinon/Hydrochinon/ H_2/Pd , Nitroverbindung/Campher/ IO_4^\ominus etc. auftreten (siehe Zusammenstellung in^[99]).

Dieses 1973 vorhergesagte Phänomen^[1] wurde inzwischen von drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander bestätigt^[100–102, 98, 67]; derartige Vorgänge spielten sich offenbar^[98] auch bei den Versuchen von Margel und Levy^[103] ab^[1].



[*] Möglicherweise hatten Sease und Reed 1970 einen ähnlichen Vorgang in Betracht gezogen (siehe Hinweis auf das Autorreferat von Reeds Dissertation in [100]). Zu unserem Bedauern waren uns die Arbeiten [101] und [102] erst zugänglich, nachdem wir die Beiträge [98] und [67] zur Veröffentlichung eingereicht hatten.

Die Umwandlung des Substrats S kann durch die Gleichungen (au)–(az) beschrieben werden^[1, 98, 100, 101].

Dabei sind A und A^\ominus die elektroneutrale Form bzw. das Radikal anion des Aktivators, P^\ominus und RH sind Produkte, DH ist ein Protonendonator (Lösungsmittel, Elektrolyt etc.) und I das Produkt einer konkurrierenden Desaktivierung von A^\bullet . Bei

$$\Delta E_0 = E_0^S - E_0^A = \frac{RT}{F} \ln K_3 < 0$$

ist die Gleichgewichtskonstante K_3 klein, und der Wert von K_4 (thermodynamischer Faktor) muß hoch sein; außerdem muß die kinetische Bedingung $k_3 > k_6$ erfüllt sein.

Im Prinzip läßt sich aus dem katalytischen Strom die Geschwindigkeitskonstante des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes ermitteln – dies ist entweder die Spaltung der Bindung (k_4) oder der Elektronenübergang entgegen dem Potentialgradienten (k_3). Man kann k_3 (wenn k_3 groß, aber sehr viel kleiner als k_4 ist) nach Kouteckys Angaben^[104] bestimmen^[1], für die neuerdings eine bequeme analytische Näherungsfunktion entwickelt wurde^[105]. Britton und Fry lösten das Problem in einem analogen Fall [ein irreversibler Schritt vom Typ (av)+(aw), $k_3 \ll k_4$] durch Chronoamperometrie mit schrittweiser Potentialänderung^[106]. Wir diskutierten kürzlich den Gesamtprozeß (au)–(az) für willkürliche Verhältnisse von k_3 und k_4 sowie mehrere Werte für K_3 ^[107]. Die Lösung für mittlere polarographische Ströme wurde mit Hilfe eines Computers erhalten, der $(I_k/I_d) = f(k_3, k_4, K_3)$ in graphischer Form ausdrückte (I_k = kinetischer Grenzstrom, I_d = Diffusionsstrom). Wir können diese Ergebnisse hier nicht im einzelnen analysieren^[107], doch sei angemerkt, daß sich früher angegebene Lösungen^[104, 105] nicht zur Bestimmung von k_3 und k_4 eignen, wenn diese Konstanten die übliche Größenordnung haben.

Nicht nur die Spaltung einer Bindung [Gl. (aw)] kann als schneller irreversibler Schritt fungieren, sondern auch die Protonierung, beispielsweise bei der aktivierte Hydrierung eines schwer hydrierbaren konjuguierten Kohlenwasserstoffs S mit Hilfe des leicht reduzierbaren Aktivators A [Gl. (ba)–(bf)]^[98].



In der Literatur sind mehrere Aspekte derartiger Reaktionen diskutiert worden^[98, 100–102].

Angaben über die homogene katalytische Elektronenübertragung entgegen dem Standardpotential-Gradienten für die Abspaltung von Schutzgruppen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Elektro-Deblockierung wird beim Reduktionspoten-

[*] Unter Berücksichtigung der Stöchiometrie (ein Molekül S regeneriert zwei Moleküle A) fanden wir für große Werte von k_5 , daß k_4 halb so groß wie Kouteckys Konstante ist [98].

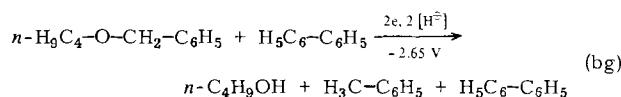
Tabelle 1. Elektronenübertragungsreaktionen entgegen dem Potentialgradienten zur Abspaltung von Schutzgruppen (in DMF, Bedingungen siehe Originalliteratur). Z(NO₂) = *p*-Nitrobenzyloxycarbonyl, Z = Benzyloxycarbonyl, Tos = *p*-Toluolsulfonyl, Bzl = Benzyl.

Versuch Nr.	Schutzgruppe	Substrat (S)	Aktivator (A)	ΔE_0 [V]	Produkt Ausb. [%]	Lit.
1	N-Z(NO ₂)	Z(NO ₂)-Alanin	4-Nitrobiphenyl	0.1	Alanin 100	[1]
2	N-Z	Z-Glycin	Biphenyl	< -0.38	Glycin 100	[98]
3	N-Z	Z-Butylamin [a]	Biphenyl	< -0.38	[b]	[98]
4	O-Tos	Ethyltoluolsulfonat	Anthracen	< -0.23	[b]	[101]
5	N-Tos	N,N-Dimethyltoluolsulfonamid	Pyren	< -0.33	[b]	[101]
6	N-Tos	N-tert-Butyltoluolsulfonamid	Methylbenzoat	< -0.25	[b]	[98]
7	N-Tos	Tos-Glycin	Methylbenzoat	< -0.32	Glycin 100	[98]
8	N-Tos	Tos-Glycin	Stilben	< -0.38	[b]	[98]
9	N-Tos	Tos-Glycin	Anthracen	< -0.63	[b]	[98]
10	O-Bzl	Benzyl-isopropylether	1-Methylnaphthalin	—	Toluol 93	[102]
11	O-Bzl	Benzyl-butylether	Biphenyl	< -0.43	Butanol 100 Toluol 90	[67]

[a] Benzyl-*N*-butylcarbamat.

[b] Polarographisches Experiment.

tial des jeweiligen Aktivators durchgeführt; dadurch läßt sich das erforderliche Potential (um mehr als 0.6 V) senken.



Die innere Aktivierung durch Einführung einer konjugierten Doppelbindung ist in Abschnitt 4.1 am Beispiel der Abspaltung der *O*-Benzylgruppe besprochen worden. Tabelle 1, Nr. 11, zeigt die Anwendung äußerer Aktivatoren für diesen Zweck. Die Umwandlung [Gl. (bg)] verläuft nach der ersten Ordnung und ergibt Butanol in 100 und Toluol in 90 % Ausbeute^[67]. Auf diese Weise kann man Elektronen in einem Potentialbereich übertragen, in dem sich der Elektrolyt schon an der Kathode zersetzt.

Ein anderes Beispiel wird durch Abbildung 2 illustriert.

Hier zeigt sich eine Möglichkeit (siehe Beispiel 6 und 7 in Tabelle 1), den „chemischen Faktor“, d.h. die unterschiedliche Stabilität der Radikalionen S[⊖] [d.h. die Differenz

der Konstanten k₄, Gl. (aw)] für die selektive Abspaltung von Schutzgruppen zusätzlich zum elektrochemischen Faktor (Differenz der Reduktionspotentiale) auszunutzen. Trotz des höheren Halbstufenpotentials (Tabelle 2) wird die *N*-Tosylgruppe (-2.6 V) in DMF vor der *O*-Benzoylgruppe (-2.3 V) abgespalten, da sich die Tosylgruppe leichter vom entsprechenden Radikalionen S[⊖] löst. Horner und Singer fanden bei der elektrochemischen Abspaltung der *N*-Tosyl- (-2.2 V) und der *N*-Benzoylgruppe (-2.3 V) in Methanol^[33], daß die Tosylgruppe zuerst entfernt wird, doch war in diesem Fall offensichtlich der elektrochemische Faktor ausschlaggebend [vgl. mit Gl. (n)].

Die gezielte Modifizierung von Schutzgruppen und die Anwendung von Aktivatoren (Elektronenüberträgern) erlauben es, das Potential zu verschieben, bei dem die Elektro-Deblockierung stattfindet. Diese Verfahrensweisen erweitern den Anwendungsbereich elektrochemischer Methoden in der präparativen organischen Chemie.

In der jüngsten Literatur werden verschiedene Aspekte der Elektronenübertragungsreaktionen entgegen dem Standardpotential-Gradienten beschrieben^[117–119].

Tabelle 2. Abspaltung von Schutzgruppen durch direkte Elektroreduktion (Einzelheiten siehe Text). Angegeben sind Durchschnittswerte des Halbstufenpotentials E_{1/2} in V gegen die gesättigte Kalomelektrode (in DMF, Leitsalz Alk₄N[⊕]X[⊖]). Wenn nichts angegeben ist, eignet sich entweder die Schutzgruppe nicht für die zu schützende Gruppe oder die Möglichkeit der Elektroreduktion ist noch nicht untersucht worden.

Schutzgruppe Y	R—NH—Y	R—O—Y	Geschütztes Molekül	R—S—Y	R—CO—O—Y	(RO) ₂ P(O)—O—Y
Tosyl	2.6	2.2				
Tosyl	2.2 [a]	2.0 [a]				
Benzoyl	2.5	2.3				
Benzoyl	2.3 [a]					
Trityl	[b]	2.9	2.6	2.6		
Benzhydryl	[b]	3.0		2.6		
Benzyl	[b]	3.1	2.8	2.7		2.6
Phenyl	[b]	[b]	2.7	2.7		2.7
Cinnamyl	[c]	2.5		2.2		
Benzoyloxycarbonyl	2.9	2.7	2.6			
Benzyliden		2.9				
<i>o</i> -Nitrophenylsulfenyl	1.1	1.0				
<i>p</i> -Nitrobenzyl		1.1			1.2	
<i>p</i> -Nitrobenzoyloxycarbonyl	1.2	1.1				
2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl	1.7 [d]	1.5 [d]	1.5 [d]			
2,2,2-Dichlorethoxycarbonyl	2.2 [d]					
2,2,2-Trichlorethoxy				1.7 [d]		
2,2-Dichlorethoxy				1.9 [d]		
2,2,2-Tribromethoxy				0.7 [d]		

[a] In Methanol.

[b] Keine Abspaltung der Schutzgruppe bis zum Entladungspotential des Leitsalzes.

[c] Reduktion des Moleküls ohne Abspaltung der Schutzgruppe.

[d] In Methanol. Angegeben ist das Potential, bei dem die Elektroreduktion ausgeführt wurde.

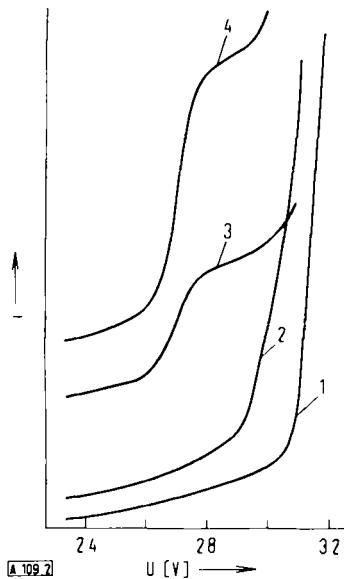


Abb. 2. Katalytischer polarographischer Strom in einem System mit Elektronenübertragung entgegen dem Standardpotential-Gradienten. 1: 0.04 M $(C_4H_9)_2NClO_4$ in DMF; 2: $1.6 \cdot 10^{-3}$ M Benzyl-N-butylcarbamat (*N*-Benzyl-oxykarbonyl-*n*-butylamin) (S); 3: $4.1 \cdot 10^{-4}$ M Biphenyl (A); 4: Mischung von A und S (schematisch); siehe Tabelle 1, Nr. 3. Die Potentialangaben beziehen sich auf die gesättigte Kalomelelektrode.

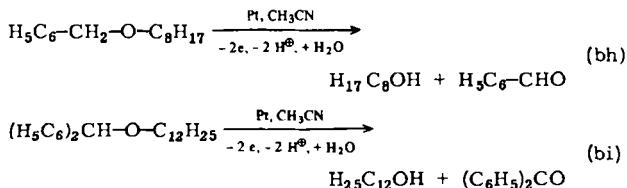
5. Schlußbetrachtung

Eine Vielzahl von Schutzgruppen (siehe Tabelle 2) kann auf elektrochemischem Weg entfernt werden. Die wesentlichen Vorteile der Methode sind

- a) milde Bedingungen bei der elektrochemischen Abspaltung;
- b) hohe Selektivität; das erforderliche Potential kann durch „innere“ oder „äußere Aktivierung“ in einen günstigen Bereich verschoben werden;
- c) einheitliche experimentelle Technik im Gegensatz zu chemischen Methoden, d. h. die Technik ist für alle abzuspaltenden Schutzgruppen gleich. Sie gestattet es, mehrere verschiedene Schutzgruppen im letzten Syntheseschritt gemeinsam zu entfernen (vgl. Abschnitt 3.4) und schafft die Voraussetzungen, um Standardmethoden auszuarbeiten.

Der Potentialbereich für die Abspaltung von Schutzgruppen reicht von ca. -1 bis ca. -3 V (gegen die gesättigte Kalomelelektrode). Generell wird die Abspaltung der gleichen Schutzgruppe (Y) in der Reihenfolge $> N-Y < -O-Y < -S-Y < -CO-O-Y$ erleichtert, d. h. mit zunehmender Nucleophilie der geschützten Gruppe. Durch „äußere Aktivierung“ kann das Potential für die Deblockierung wesentlich verringert werden (um mindestens 0.5 V gegenüber den Werten in Tabelle 2).

Die in Tabelle 2 zusammengestellten Schutzgruppen sind universell. Als Beispiel einer speziellen Schutzgruppe sei hier noch die Nitrogruppe aufgeführt, die den Guanidinrest von Arginin schützt^[108] und sich ebenfalls durch Elektroreduktion abspalten lässt^[109].



Die Möglichkeit, nicht nur kathodische, sondern auch anodische Reaktionen zum Entfernen von Schutzgruppen heranzuziehen, kann bisher nur an wenigen Beispielen illustriert werden: Der elektrooxidativen Spaltung von Benzyl- und Benzhydrylethern^[110].

Die Ausbeuten an Alkoholen betragen 60–70 %.

Weinreb et al.^[120] haben die anodische Spaltung der Benzyl-Schutzgruppe diskutiert.

Eingegangen am 28. Oktober 1975 [A 109]

- [1] V. G. Mairanovsky: Elektrosintez i bioelektrokhimiya. Nauka, Moskau 1975 (Trudi VIII Vses. Soveshch. Elektrokhim. Org. Soed. „ECHO-73“, Riga 1973).
- [2] D. McOmie: Uspekhi organich. khimii. Mir, Moskau 1966. Bd. 3.
- [3] M. Fedoronko, Chem. Zvesti 12, 17 (1958).
- [4] P. Zuman u. V. Horak, Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 176 (1961).
- [5] P. Zuman, O. Manoušek u. V. Horak, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 2906 (1964).
- [6] P. Zuman u. Sue-yuan Tang, Collect. Czech. Chem. Commun. 28, 829 (1963).
- [7] P. Givens u. M. Peover, Nature 184, 1064 (1959).
- [8] V. G. Mairanovsky, L. A. Vakulova u. G. I. Samokhvalov, Elektrokhimiya 3, 23 (1967).
- [9] H. Lund, M. Michel, G. Mousset u. J. Simonet, Electrochim. Acta 19, 629 (1974).
- [10] E. A. Obolnikova, V. G. Mairanovsky, O. I. Volkova u. G. I. Samokhvalov: VII International Symposium on Chemistry of Natural Compounds. Zinatne, Riga 1970, S. 606.
- [11] V. G. Mairanovsky, E. A. Obolnikova, O. I. Volkova u. G. I. Samokhvalov, Dokl. Akad. Nauk SSSR 195, 1121 (1970).
- [12] V. G. Mairanovsky, O. I. Volkova, E. A. Obolnikova u. G. I. Samokhvalov, Dokl. Akad. Nauk SSSR 199, 829 (1971).
- [13] B. A. Arbuzov u. E. A. Berdnikov: Novosti elektrokhimii organich., soedinenii 1970. Kazanskoje kn. izd., Kazan 1970, S. 3.
- [14] E. A. Berdnikov, Ju. M. Kargin u. F. R. Tantashova, Zh. Obshch. Khim. 44, 1366 (1974).
- [15] J. Volke u. V. Skala, J. Electroanal. Chem. 36, 383 (1972).
- [16] Ju. M. Kargin, V. Z. Kondranina, N. I. Semakhina u. P. S. Trifonov: Noviye issledovaniya v polarografii. Shtiintsa, Kishinev 1972, S. 284.
- [17] R. Aminno, R. Boczkowski, D. Bolton, W. Geiger, D. Jackson u. J. Mahler, J. Electroanal. Chem. 38, 403 (1972).
- [18] A. Fry u. R. Reed, J. Am. Chem. Soc. 94, 8475 (1972).
- [19] K. Alwair u. J. Grimshaw, J. Chem. Soc. Perkin II 1973, 1150.
- [20] L. Horner u. H. Röder, Justus Liebigs Ann. Chem. 723, 11 (1969).
- [21] V. G. Mairanovsky u. G. I. Samokhvalov, Elektrokhimiya 2, 717 (1966).
- [22] A. Ja. Veinberg, V. G. Mairanovsky u. G. I. Samokhvalov, Zh. Obshch. Khim. 38, 667 (1968).
- [23] J. Saveant, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 493.
- [24] V. Ja. Vagnere, Ja. P. Stradin, Ja. Ja. Ozol u. A. K. Aren, Izv. Akad. Nauk Latv. SSR, Ser. Khim. 1970, 164.
- [25] C. Andrieux u. J. Saveant, Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, 3281.
- [26] J. Armand, L. Boulares u. P. Souchay, C. R. Acad. Sci. C 276, 97 (1973).
- [27] M. Cardinali, J. Carelli, G. Ceccaroni u. A. Trazza, J. Electroanal. Chem. 42, 49 (1973).
- [28] R. Gourley, J. Grimshaw u. P. Millar, J. Chem. Soc. C 1970, 2318.
- [29] V. V. Skornjakov u. N. E. Khomutov, Tr. Mosk. Khim. Tekhnol. Inst. im. Mendeleeva 41, 54 (1963).
- [30] V. G. Mairanovsky, V. A. Korsunov u. A. A. Engorov: Noviye issledovaniya v polarografii. Shtiintsa, Kishinev 1972, S. 345; V. G. Mairanovsky, A. A. Engorov, N. T. Ioffe, V. A. Korsunov u. E. I. Korsunova, Elektrokhimiya, in Druck.
- [31] L. Horner u. H. Neumann, Chem. Ber. 98, 1715, 3462 (1965).
- [32] L. Horner u. R. Singer, Chem. Ber. 101, 3329 (1968).
- [33] L. Horner u. R. Singer, Justus Liebigs Ann. Chem. 723, 1 (1969).
- [34] V. G. Mairanovsky u. N. F. Loginova, Zh. Obshch. Khim. 41, 2581 (1971).
- [35] P. Yousefzadeh u. C. Mann, J. Org. Chem. 33, 2716 (1968).
- [36] P. Cottrell u. C. Mann, J. Am. Chem. Soc. 93, 3579 (1971).
- [37] V. M. Maremjae, Org. React. (USSR) 4, 573 (1967).
- [38] V. M. Maremjae, Org. React. (USSR) 5, 943, 953 (1968).
- [39] R. V. Vizgert, M. A. Kovbuz u. A. V. Senko, Org. React. (USSR) 9, 763 (1972).
- [40] O. Manoušek, O. Exner u. P. Zuman, Collect. Czech. Chem. Commun. 33, 3988, 4000 (1968).
- [41] G. Capobianco, S. Zecchin u. G. Vidali, Ann. Chim. (Rom) 60, 37 (1970).

- [42] J. Kovacs u. V. Ghatak, *J. Org. Chem.* 31, 119 (1966).
- [43] W. Closson, P. Wriede u. S. Bank, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1581 (1966).
- [44] W. Closson, S. J. u. S. Scheltenberg, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 650 (1970).
- [45] R. Gerdl, *Helv. Chim. Acta* 53, 2097 (1970); 56, 1859 (1973).
- [46] R. Gerdl, *Helv. Chim. Acta* 56, 196 (1973).
- [47] J. Simonet u. G. Jeminet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 2754.
- [48] A. Verbinski u. B. Wiktor, *J. Org. Chem.* 35, 1924 (1970).
- [49] K. Okumura, T. Iwasaki, M. Matsuoka u. K. Matsumoto, *Chem. Ind. (London)* 1971, 929.
- [50] T. Iwasaki, K. Matsumoto, M. Matsuoka, T. Takahashi u. K. Okumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46, 852 (1973).
- [51] S. Wawzonek, H. Laitinen u. S. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 830 (1944).
- [52] M. von Stackelberg u. W. Stracke, *Z. Elektrochem. Angew. Phys. Chem.* 53, 118 (1949).
- [53] L. V. Vesheva, L. S. Reishakhrit u. R. A. Ovchinnikov, *Zh. Obshch. Khim.* 41, 975 (1971).
- [54] L. V. Vesheva, O. S. Zatulina u. L. S. Reishakhrit, *Zh. Obshch. Khim.* 42, 1466 (1972).
- [55] A. A. Pozdeeva, V. A. Chernova u. G. A. Tolstikov: *Noviye issledovaniya v polarografii*. Shtiintsa, Kishinev 1972, S. 266.
- [56] L. V. Vesheva, L. N. Prosvirnova u. L. S. Reishakhrit, *Zh. Obshch. Khim.* 42, 2393 (1972).
- [57] L. S. Reishakhrit, L. V. Vesheva u. T. B. Argova: *Novosti elektrokhimi organicheskikh soedinenii* 1973. Zinatne. Riga 1973. S. 184.
- [58] R. Takahashi u. P. Elving, *Isr. J. Chem.* 4, 195 (1966).
- [59] A. V. Iljusov, Yu. M. Kargin, Ja. A. Levin, I. D. Morozova, N. N. Sotnikova, V. Kh. Ivanova u. N. N. Bessolitsina, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 1968, 740.
- [60] V. G. Mairanovsky, N. F. Loginova, A. M. Ponomarev u. A. Ja. Veinberg: *Novosti elektrokhimi organicheskikh soedinenii* 1973. Zinatne. Riga 1973. S. 95; *Elektrokhimiya* 10, 172 (1974).
- [61] A. Ja. Veinberg, V. G. Mairanovsky u. G. I. Samokhvalov, *Avt. Svid. (Urheberschein)* 218870 (1966); *Zh. Obshch. Khim.* 38, 667 (1968).
- [62] V. G. Mairanovsky, A. Ja. Veinberg u. G. I. Samokhvalov, *Avt. Svid. (Urheberschein)* 222353 (1966); *Zh. Obshch. Khim.* 38, 666 (1968).
- [63] V. G. Mairanovsky, L. N. Fokina, L. A. Vakulova u. G. I. Samokhvalov, *Zh. Obshch. Khim.* 36, 1345 (1966).
- [64] S. Ja. Melnik, V. G. Mairanovsky, M. A. Miropolskaya u. G. I. Samokhvalov, *Zh. Obshch. Khim.* 38, 1495 (1968).
- [65] V. G. Mairanovsky, S. Ja. Melnik u. N. F. Loginova, *Avt. Svid. (Urheberschein)* 375283 (1971).
- [66] V. G. Mairanovsky, N. F. Loginova u. S. Ja. Melnik: *Novie issledovaniya v polarografii*. Shtiintsa, Kishinev 1972, S. 229; *Elektrokhimiya* 9, 1174 (1973).
- [67] V. G. Mairanovsky u. N. F. Loginova, *Zh. Obshch. Khim.* 45, 2112 (1975).
- [68] N. F. Loginova u. V. G. Mairanovsky, *Zh. Obshch. Khim.* 44, 1838 (1974).
- [69] R. Gedril, *J. Chem. Soc. B* 1966, 1071.
- [70] G. Farina, A. Cecconi u. P. Cesselli, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1972, 1016.
- [71] A. Marglin u. R. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5051 (1966).
- [72] D. Grinstein u. M. Vinitz: *Chemistry of Aminoacids and Peptides*. Mir, Moskau 1965.
- [73] V. G. Mairanovsky, S. Ya. Melnik, A. Ya. Veinberg u. G. I. Samokhvalov, *Avt. Svid. (Urheberschein)* 226628 (1966).
- [74] M. A. Kabanova, N. E. Suleimanjan, N. F. Loginova, V. G. Mairanovsky, V. I. Shchots u. R. P. Eustigneeva, *Zh. Obshch. Khim.* 43, 193 (1973).
- [75] A. Maccol, *Nature* 163, 178 (1949).
- [76] G. Hoijink u. J. van Schooten, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 71, 1089 (1952).
- [77] V. G. Mairanovsky, *Zh. Obshch. Khim.* 40, 278 (1970).
- [78] V. G. Mairanovsky u. N. F. Loginova, *Zh. Obshch. Khim.* 43, 207 (1973).
- [79] S. G. Mairanovsky, A. A. Fainzilberg, S. S. Novikov u. V. A. Klimova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 125, 351 (1959).
- [80] T. Kitagawa, T. Layloff u. R. Adams, *Anal. Chem.* 35, 1086 (1963).
- [81] J. Lawless u. M. Hawley, *J. Electroanal. Chem.* 21, 365 (1969).
- [82] J. Lawless, D. Bartak u. M. Hawley, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7121 (1969).
- [83] P. Peterson, A. Carpenter u. R. Nelson, *J. Electroanal. Chem.* 27, 1 (1970).
- [84] M. Mohammad, J. Hajdu u. E. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1792 (1971).
- [85] R. Nelson, A. Carpenter u. E. Seo, *J. Electrochem. Soc.* 120, 206 (1973).
- [86] V. G. Mairanovsky, N. F. Loginova, A. M. Ponomarev u. E. I. Boltynskaya: *Novosti elektrokhimi organicheskikh soedinenii* 1973. Zinatne. Riga 1973, S. 94.
- [87] D. Bartak, K. Houser, B. Rudy u. M. Hawley, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7526 (1972).
- [88] M. Semmelhack u. G. Heinsohn, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5139 (1972).
- [89] L. G. Feoktistov, A. P. Tomilov u. M. M. Goldin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* 1963, 1352.
- [90] L. G. Feoktistov, A. P. Tomilov, Yu. D. Smirnov u. M. M. Goldin, *Elektrokhimiya* 1, 887 (1965).
- [91] G. Sargent, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5268 (1971).
- [92] L. G. Feoktistov u. M. M. Goldin, *Elektrokhimiya* 4, 490 (1968).
- [93] M. M. Goldin, L. G. Feoktistov, A. P. Tomilov u. K. M. Smirnov, *Zh. Obshch. Khim.* 42, 2561 (1972).
- [94] L. G. Feoktistov u. M. M. Goldin, *Zh. Obshch. Khim.* 43, 515 (1973).
- [95] M. M. Goldin, V. R. Polischuk, N. S. Stepanova u. L. G. Feoktistov, *Zh. Obshch. Khim.* 43, 525 (1973).
- [96] M. Asiratham u. M. Hawley, *J. Electroanal. Chem.* 53, 293 (1974).
- [97] V. G. Mairanovsky u. A. M. Ponomarev: *Novosti polarografii*. Zinatne. Riga 1975. S. 100.
- [98] V. G. Mairanovsky, N. F. Loginova u. I. A. Titova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 223, 643 (1975).
- [99] S. G. Mairanovsky: *Kataliticheskie i kineticheskie volni v polarografii*. Nauka, Moskau 1966, S. 20.
- [100] J. Sease u. C. Reed, *Tetrahedron Lett.* 1975, 393.
- [101] H. Lund, H. Michel u. J. Simonet, *Acta Chem. Scand.* B 28, 900 (1974).
- [102] H. Lund, M. Michel u. J. Simonet, *Acta Chem. Scand.* B 29, 217 (1975).
- [103] S. Murgel u. M. Levy, *J. Electroanal. Chem.* 56, 259 (1974).
- [104] J. Koutecky, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 18, 311 (1953).
- [105] C. Nishihara u. H. Matsuda, *J. Electroanal. Chem.* 51, 287 (1974).
- [106] W. Britton u. A. Fry, *Anal. Chem.* 47, 95 (1975).
- [107] V. G. Mairanovsky u. Ju. V. Bendersky: *Novosti elektrokhimi organicheskikh soedinenii* 1976. Tula 1976; Ju. V. Bendersky u. V. G. Mairanovsky, *J. Electroanal. Chem.* im Druck.
- [108] J. Gamper, *Helv. Chim. Acta* 45, 1418 (1962).
- [109] P. Scopes, K. Walshaw, M. Welford u. G. Young, *J. Chem. Soc.* 1965, 782, 786.
- [110] E. Mageda, L. Miller u. J. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6812 (1972).
- [111] J. Suveant u. Su Khac Binh, *J. Electroanal. Chem.* 50, 417 (1974).
- [112] J. Cox u. C. Ozment, *J. Electroanal. Chem.* 51, 75 (1974).
- [113] L. Horner u. E. Meyer, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 79, 136, 143 (1975).
- [114] J. Coleman, Naser-un-din, H. Gilde, J. Utley u. B. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1973, 1903; J. Coleman, H. Gilde, J. Utley u. B. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1970, 738.
- [115] N. T. Ioffe, N. F. Loginova u. V. G. Mairanovsky, *Zh. Obshch. Khim.* im Druck.
- [116] V. A. Morozov u. V. G. Mairanovsky, noch unveröffentlicht.
- [117] H. Lund u. J. Simonet, *J. Electroanal. Chem.* 65, 205 (1975).
- [118] V. G. Mairanovsky u. I. A. Titova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* im Druck.
- [119] V. G. Mairanovsky, R. I. Morinova, N. T. Ioffe u. A. A. Engovator, *Bioorg. Khim.* im Druck.
- [120] S. Weinreb, C. Epling, R. Comi u. M. Reitano, *J. Org. Chem.* 40, 1356 (1975).