

## Experimentelles

Zur Duftinduktion werden frisch geschnittene Triebe der Limabohne (12–14 Tage alt, mit voll ausgebildeten Keimblättern) in eine wässrige Lösung von Jasmonsäure (JA; 1 mM) gestellt. Nach 12 h werden die Pflanzen in ein geschlossenes System (Exsiccator, 3 L) gebracht und die abgesonderten Duftstoffe in 48 h im Kreislaufsystem an Aktivkohlefiltern adsorbiert.<sup>[24]</sup> Zur selektiven Inhibierung der MVA- oder der MEP-Route wurden die Triebe vor der eigentlichen Induktion mit JA (1 mM), Alamethicin (10 µM) oder durch Raupenfraß (vier Larven von *Spodoptera frugiperda*) 24 h in wässrige Lösungen der Inhibitoren Cerivastatin **7** bzw. Fosmidomycin **8** ( $3 \times 10^{-5}$  M) gestellt.

Die Analyse und Trennung der Duftkomponenten erfolgte auf einer Kapillarsäule (DB-5-MS ITD, Alltech, Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.25 µm); Temperaturprogramm: 50 °C (2 min isotherm), dann mit 5 K min<sup>-1</sup> auf 220 °C. Die eluierten Substanzen wurden online an einem CuO/NiO/PtO-Katalysator bei 940 °C verbrannt und die Verbrennungsgase einem Delta<sup>Plus</sup>-XL-Isotopenverhältnis-Massenspektrometer (Thermoquest, Egelsbach) zugeführt. Zur Identifizierung der eluierten Substanzen wurden 10% des Probenmaterials durch einen Kapillarsplit vor der Verbrennung in ein konventionelles Massenspektrometer (GCQ, Thermoquest) überführt. Alle Isotopenverhältnisse sind als  $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte [‰] angegeben:  $\delta(^{13}\text{C}) [\text{‰}] = [(R_{\text{Probe}}/R_{\text{Standard}}) - 1] \times 10^3$ , wobei  $R$  das  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis der Probe bzw. des Standards (Vienna Pee Dee Belemnite) angibt.

Eingegangen am 16. Januar 2001 [Z16432]

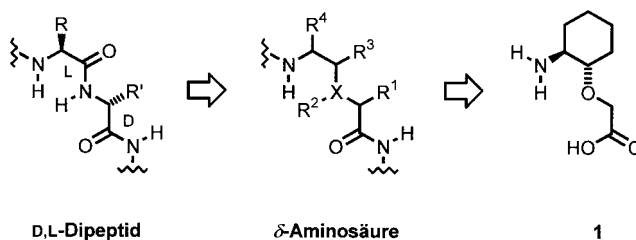
- [1] P. W. Páre, J. H. Tumlinson, *Plant Physiol.* **1999**, *121*, 325–331.
- [2] M. Dicke, J. J. A. van Loon, *Entomol. Exp. Appl.* **2000**, *97*, 237–249.
- [3] J. Bruin, M. W. Sabelis, M. Dicke, *Trends Ecol. Evolut.* **1995**, *10*, 371–371.
- [4] M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574.
- [5] W. Eisenreich, M. Schwarz, A. Cartayrade, D. Arigoni, M. H. Zenk, A. Bacher, *Chem. Biol.* **1998**, *5*, 221–233.
- [6] H. K. Lichtenthaler, M. Rohmer, J. Schwender, *Physiol. Plant.* **1997**, *101*, 643–652.
- [7] J. Piel, J. Donath, K. Bandemer, W. Boland, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2622–2625; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2478–2481.
- [8] K. P. Adam, J. Zapp, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 953–959.
- [9] D. Arigoni, S. Sagner, C. Latzel, W. Eisenreich, A. Bacher, M. H. Zenk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 10600–10605.
- [10] G. Gleixner, C. Scrimgeour, H. L. Schmidt, R. Viola, *Planta* **1998**, *207*, 241–245.
- [11] W. A. Brand, *J. Mass Spectrom.* **1996**, *31*, 225–235.
- [12] M. H. O'Leary, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 553–567.
- [13] A. Mosandl in *Flavor Chemistry: Thirty Years of Progress* (Hrsg.: R. Teranishi, E. L. Wick, I. Hornstein), Kluwer/Plenum, New York, **1999**, S. 31–41.
- [14] H.-L. Schmidt, A. Roßmann, R. A. Werner in *Flavourings* (Hrsg.: E. Ziegler, H. Ziegler), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 539–596.
- [15] W. Boland, A. Gäbler, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 247–253.
- [16] E. Melzer, H.-L. Schmidt, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 8159–8164.
- [17] G. A. Sprenger, U. Schorken, T. Wiegert, S. Grolle, A. A. Degraaf, S. V. Taylor, T. P. Begley, S. Bringermyer, H. Sahn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 12857–12862.
- [18] H.-L. Schmidt, G. Gleixner in *Stable Isotopes: The Integration of Biological, Ecological and Geochemical Processes* (Hrsg.: H. Griffiths), BIOS Scientific Publishers, Oxford, **1998**, S. 13–25.
- [19] S. Schouten, W. Breteler, P. Blokker, N. Schogt, W. I. C. Rijpsstra, K. Grice, M. Baas, J. S. S. Sinnighe-Damstè, *Geochim. Cosmochim. Acta* **1998**, *62*, 1397–1406.
- [20] J. Kuhlmann, W. Muck, H. Bischoff, E. von Keutz, M. Llewellyn, *Cardiovasc. Drugs Rev.* **1998**, *16*, 236–263.
- [21] T. Kuzuyama, T. Shimizu, S. Takahashi, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7913–7916.
- [22] J. Engelberth, T. Koch, F. Kühnemann, W. Boland, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1928–1930; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1860–1862.
- [23] J. Engelberth, T. Koch, G. Schüler, N. Bachmann, J. Rechtenbach, W. Boland, *Plant Physiol.* **2001**, *125*, 369–377.
- [24] J. Donath, W. Boland, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 785–790.

## Cyclohexylether- $\delta$ -aminosäuren: neue Leitstrukturen für Selektivitätsfilter in Ionenkanälen\*\*

Hans-Dieter Arndt, Andrea Knoll und Ulrich Koert\*

Biologische Ionenkanäle sind Schlüsselstrukturen für die zelluläre Regulation und Kommunikation. Sie koppeln (bio-) molekulare Vorgänge an elektrische Signale.<sup>[1]</sup> Diese Eigenschaft von natürlichen Porenbildnern wird schon zur Konstruktion von Sensoren genutzt.<sup>[2]</sup> Um synthetische Ionenkanäle<sup>[3]</sup> als Sensoren oder Implantate in biologischen Systemen verwenden zu können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Ionenselektivität<sup>[3c, 4]</sup> und Regulierbarkeit („gating“).<sup>[5]</sup> Wir berichten hier über neuartige Oligomere aus  $\delta$ -Aminosäuren,<sup>[6]</sup> die zu H<sup>+</sup>- und NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-selektiven Ionenkanälen geführt haben.

Wird in einem Dipeptid die zentrale Amidbindung ersetzt, so erhält man eine  $\delta$ -Aminosäure (Schema 1). Diese Struktur bietet neben vier substituierbaren Positionen die Möglichkeit, im Rückgrat ein Heteroatom zu platzieren.<sup>[7]</sup> Wählt man ein Sauerstoffatom und schränkt die Freiheitsgrade der Struktur mit einem Cyclohexanring ein, so gelangt man zur Etheraminosäure **1**.



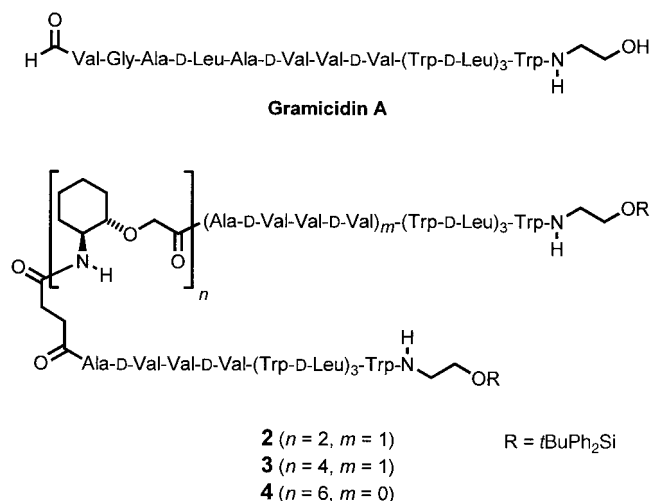
Schema 1. Von D,L-Dipeptiden zur stereoäquivalenten  $\delta$ -Aminosäure **1** als Baustein für Kationenkanäle.

Die Selektivitätsfilter natürlicher K<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanäle werden entscheidend von den Rückgrat-Atomen geprägt.<sup>[8a,b]</sup> Im Ionenkanalaktiven, jedoch nur wenig selektiven  $\beta^{6,3}$ -helicalen Dimer des D,L-Peptids Gramicidin A (gA) bilden ausschließlich Rückgrat-Amidbindungen das Lumen.<sup>[8c]</sup> Gerade die Ethersauerstoffatome in **1** können im Kanalinneren zusätzliche Bindungsstellen anbieten.<sup>[9]</sup> Unsere Zielverbindungen **2–4** wurden so entworfen, dass di-, tetra- und hexamere  $\delta$ -Aminosäure-Segmente mit funktionalen Ab-

[\*] Prof. Dr. U. Koert, Dipl.-Chem. H.-D. Arndt, Dr. A. Knoll  
Institut für Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin  
Hessische Straße 1–2, 10115 Berlin (Deutschland)  
Fax: (+49) 30-2093-7266  
E-mail: koert@chemie.hu-berlin.de

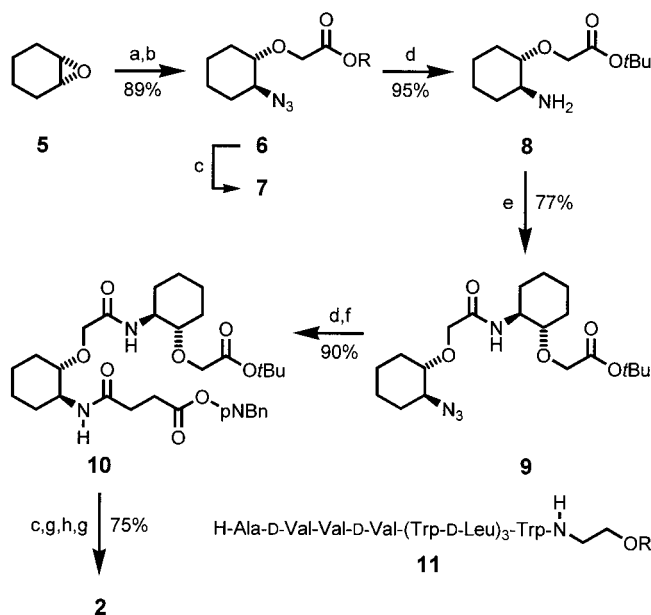
[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (FCI), von der Volkswagenstiftung, von der Pinguin-Stiftung sowie von der Schering AG unterstützt. H.-D.A. dankt dem FCI für ein Promotionsstipendium. Wir danken Dr. B. Ziemer (Humboldt-Universität zu Berlin) für die Kristallstrukturanalyse und Dr. P. Franke (Freie Universität Berlin) für die MALDI-TOF-Massenspektren.

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



schnitten aus gA zu Strukturen mit der ungefähren Gesamtlänge des gA-Dimers verbunden sind.<sup>[10, 11]</sup>

Die Synthese der  $\delta$ -Aminosäure **1** ging von Cyclohexenoxid **5** aus, das sich nach Jacobsen<sup>[12]</sup> mit 93 % *ee* (GC, opt. Bedingungen) zum Azidoalkohol umsetzen ließ (94 %, Schema 2). Alkylieren mit *tert*-Butylbromacetat unter Phasentransferkatalyse<sup>[13]</sup> lieferte das maskierte  $\delta$ -Aminosäure-Mo-



Schema 2. Synthese von **2**: a) 1.)  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  (1.1 Äquiv.), 2 Mol-%  $[\text{Cr}(\text{N}_3)(\text{salen})]$ ,<sup>[12]</sup> 20 Mol-% *i*PrOH,  $\text{Et}_2\text{O}$  (2M),  $0^\circ\text{C}$ , 36 h, 94 %; 2.) 0.1 % TFA in MeOH,  $20^\circ\text{C}$ , 1 h, > 99 %; b) *t*BuOCOCH<sub>2</sub>Br, *n*Bu<sub>4</sub>Br, 12M NaOH/Toluol,  $20^\circ\text{C}$  (24 h, 95 %; c) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2/1),  $20^\circ\text{C}$ , 1 h, > 99 %; d) MeOH, kat. Pd/C (5 %),  $\text{H}_2$  (1 bar), 2 h, > 99 %; e) **7** (**R** = **H**) in DMF,  $\text{NEt}_3$ , PivCl,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, dann **8**,  $\text{NEt}_3$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 1 h, 77 %; f) pNBnOSucc, EDC, HOBT,  $\text{Et}_3\text{N}$ / $\text{Pr}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /DMF (10/1),  $0^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 12 h, 90 %; g) **11**, HATU, HOAT,  $\text{Et}_3\text{N}$ / $\text{Pr}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /DMF (3/1),  $0^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$ , 6 h; h) LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (3/1),  $0^\circ\text{C}$ , 1 h.  $\text{H}_2\text{salen} = (R,R)\text{-}N,N'\text{-Bis}(3,5\text{-di-tert-butylsalicyliden})\text{cyclohexan-1,2-diamin}$ , TFA = Trifluoressigsäure, HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol-Monohydrat, EDC = *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid, Piv = Pivaloyl ( $\text{COCMe}_3$ ), pNBn = 4-Nitrobenzyl, Succ = Succinyl ( $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), HOAT = 1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol, HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat.

nomer **6** (95 %; R = *t*Bu),<sup>[14]</sup> dessen Homodimerisierung zu **9** am besten über das gemischte Anhydrid (R = COCMe<sub>3</sub>) gelang (77 %). Das Dimer **9** wurde durch Kristallisation (Hexan/Et<sub>2</sub>O, 7/1) isomerenrein erhalten (siehe Abbildung 2). Nach Verlängerung um einen Succinatbaustein wurde der Diester **10** an beiden Termini mit dem  $\alpha$ -Peptid **11**<sup>[11]</sup> zur Verbindung **2** verknüpft. Die Zielverbindungen **3** und **4** wurden analog hergestellt (siehe Hintergrundinformationen).<sup>[14]</sup>

Die Verbindungen **2–4** wurden dann auf ihre kanalbildenden Eigenschaften hin untersucht.<sup>[15, 16]</sup> Die Verbindungen **3** und **4** mit tetra- bzw. hexameren  $\delta$ -Peptideinheiten bilden keine nachweisbaren Kationenkanäle. In Konzentrationen  $>100\text{ nM}$  entstehen allerdings kurzlebige Protonenkanäle (Abbildung 1 a, b). Wahrscheinlich ermöglicht hier eine Konformation mit einer Engstelle nur Protonen den Durchtritt.<sup>[17]</sup>

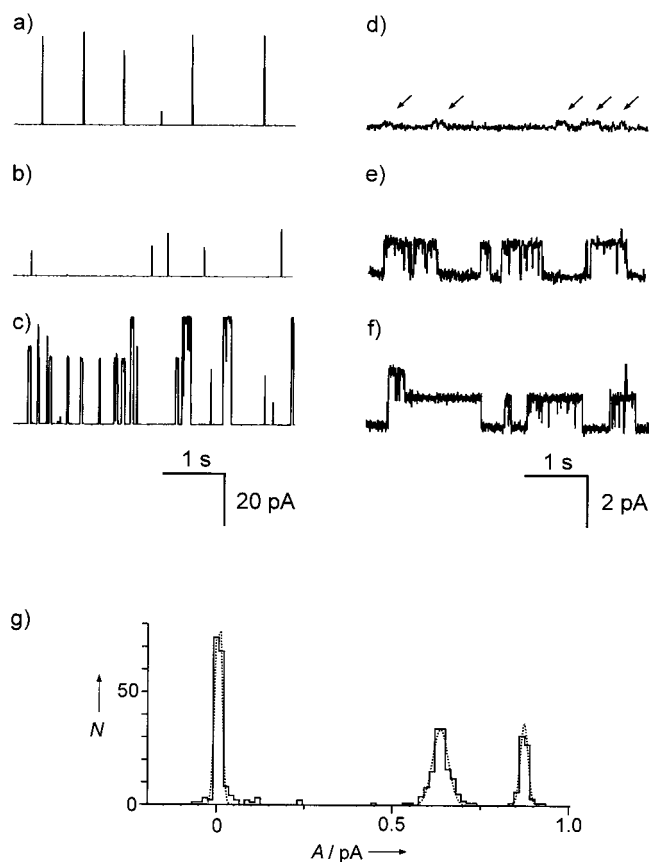


Abbildung 1. Repräsentative Stromspuren der Verbindungen **2–4** in planaren Sojabohnenlecithin-Lipidmembranen: a) **4**, Leitfähigkeit  $A = 355/198$  pS, Offenzeit  $\tau = 3.7$  ms; b) **3**,  $A = 255/107$  pS,  $\tau = 8$  ms ( $c(\mathbf{3}) = 500$  nM,  $U = +100$  mV; in 1 M HCl); c) **2**,  $H^+$ ; d) **2**,  $K^+$ ; e) **2**,  $CS^+$ ; f)  $2, NH_4^+$  ( $c(\mathbf{2}) = 10$   $\mu$ M,  $U = +200$  mV; in 1 M MCl,  $M^+ = H^+, K^+, Cs^+, NH_4^+$ ); g) Amplitudenhistogramm für  $NH_4^+$ -Kanäle aus **2** bei 120 mV ( $A$  = Amplitude,  $N$  = Zahl der Ereignisse). Einzelheiten zu den Experimenten finden sich in den Hintergrundinformationen.

Die Verbindung **2** dagegen erwies sich als Ionenkanalbildner, der einwertige Kationen selektiv transportiert: Sie leitet  $\text{Cs}^+$  und  $\text{NH}_4^+$  gut,  $\text{K}^+$ -Einzelkanalereignisse lagen dagegen an der Nachweisgrenze (Abbildung 1d–f). Für  $\text{Na}^+$  und  $\text{Li}^+$  konnten die Einzelkanalereignisse nicht mehr aufgelöst werden. Die Permeabilitätsmessung ergab eine ausgeprägte

Tabelle 1. Permeabilitäten  $P$  und Leitfähigkeiten  $A$  von **2** und gA.

$M^+$	$P_{\text{rel}}(\text{gA})^{[a]}$	$P_{\text{rel}}(\mathbf{2})^{[a]}$	$A(\text{gA})^{[b]}$	$A_1(\mathbf{2})^{[b]}$	$A_2(\mathbf{2})^{[b]}$	$A_{\text{rel}}(\text{gA})^{[c]}$	$A_{\text{rel}}(\mathbf{2})^{[c]}$
$\text{Li}^+$	$0.051 \pm 0.001$	$0.035 \pm 0.002$	$2.93 \pm 0.07$	–	–	0.07	–
$\text{Na}^+$	$0.105 \pm 0.003$	$0.036 \pm 0.002$	$14.80 \pm 0.08$	–	–	0.34	–
$\text{K}^+$	$0.248 \pm 0.004$	$0.078 \pm 0.008$	$26.0 \pm 0.2$	$1.06 \pm 0.11$	$0.66 \pm 0.06$	0.60	0.14 (0.12)
$\text{Rb}^+$	$0.401 \pm 0.012$	$0.122 \pm 0.004$	$43.1 \pm 0.3$	$2.38 \pm 0.13$	$1.85 \pm 0.11$	1.00	0.32 (0.34)
$\text{Cs}^+$	$0.507 \pm 0.009$	$0.273 \pm 0.025$	$43.6 \pm 0.2$	$6.48 \pm 0.11$	–	1.01	0.87
$\text{NH}_4^+$	1	1	$43.3 \pm 0.2$	$7.43 \pm 0.07$	$5.49 \pm 0.09$	1	1
$\text{H}^+$	$3.99 \pm 0.19$	$4.77 \pm 0.18$	$561 \pm 17$	$90 \pm 15$	$67.2 \pm 0.8$	13.0	12.1 (12.2)

[a] Bestimmt aus den Umkehrpotentialen von 1 M MCl-Lösungen relativ zu einer 1 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung.<sup>[1b]</sup> Es handelt sich jeweils um das Mittel aller Leitniveaus, da Summenströme bestimmt wurden (siehe Hintergrundinformationen). [b] Leitfähigkeiten [pS], bestimmt aus der Steigung der Strom-Spannungs-Kurve bei  $U = 0$  mV. Bei  $\text{Cs}^+$  tritt nur ein Niveau auf. [c] Leitfähigkeit relativ zur  $\text{NH}_4^+$ -Leitfähigkeit, in Klammern ist das zweite Leitniveau angegeben.

Eisenman-I-Selektivität:<sup>[1b]</sup>  $\text{H}^+ \gg \text{NH}_4^+ \gg \text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+ \approx \text{Li}^+$  (Tabelle 1). Der Vergleich mit gA zeigt, dass die Selektivität ( $P_{\text{rel}}$ ,  $A_{\text{rel}}$ ) von **2** um den Faktor 3–4 höher ist. Durch den Einbau der  $\delta$ -Aminosäure sinkt jedoch die absolute Leitfähigkeit der Verbindung, was auf eine Verengung des Kanals oder auch festere Bindungsstellen hindeutet.<sup>[18]</sup> Die mittlere Offenzeit der Kationenkanäle von **2** liegt zwischen 200 und 350 ms, die für Protonenkanäle jedoch bei nur 8 ms (Abbildung 1 c).<sup>[5b, 19]</sup>

Weiterhin findet man außer für  $\text{Cs}^+$  genau zwei Leitfähigkeitsniveaus (Tabelle 1, Abbildung 1 g). Asymmetrische Verbindungen wie **2**–**4** können beim Membraneinbau mindestens zwei Anordnungen zur Membrannormalen einnehmen. Maximal zwei nachweisbare Leitfähigkeitsniveaus stehen im Einklang damit, dass diese Ionenkanäle a) als monomere Einheiten aktiv sind und b) die  $\delta$ -Aminosäuren den Weg des Ions durch den Kanal entscheidend bestimmen.

Wir haben hiermit erstmals Leitstrukturen für synthetische Protonen- (**3**, **4**) und  $\text{NH}_4^+$ -selektive (**2**) Ionenkanäle gefunden, deren neue Eigenschaften von der  $\delta$ -Aminosäure **1** herrühren. Die  $\text{NH}_4^+/\text{K}^+$ -Selektivität von **2** ist dreimal so hoch wie die von gA. Die Kristallstrukturanalyse des Dimers **9** gibt Hinweise auf die Rolle der  $\delta$ -Aminosäure **1** im Kanal (Abbildung 2).<sup>[20]</sup> Im Kristall liegt das  $\delta$ -Peptidsegment von **9** rechtsgängig helical vor. Es sollte also die in der Ionenkanalaktiven Konformation rechtsgängige  $\beta^{6,3}$ -Helix der D,L-Peptid-Abschnitte<sup>[8c, 11]</sup> gut fortsetzen. Für den Durchtritt von Ionen senkrecht zur Zeichenebene muss sich die zentrale, gegabelte Wasserstoffbrücke öffnen. Solch ein Gating-Pro-

zess könnte für die im Vergleich zu bekannten Beispielen<sup>[9b, 11, 19]</sup> kurzen Offenzeiten verantwortlich sein.

Eingegangen am 18. Dezember 2000 [Z16287]

- [1] a) E. Neher, B. Sakmann, *Nature* **1976**, 260, 779–802; b) B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2. Aufl., Sinauer, Sunderland, **1992**.
- [2] a) B. A. Cornell, V. L. B. Braach-Maksyvytis, L. G. King, P. D. J. Osman, B. Raguse, L. Wicczorek, R. J. Pace, *Nature* **1997**, 387, 580–583; b) M. Akeson, D. Branton, J. J. Kasianowicz, E. Brandin, D. W. Deamer, *Biophys. J.* **1999**, 77, 3227–3233; c) H. Bayley, C. R. Martin, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2575–2594.
- [3] Übersichten zu artifiziellen Ionenkanälen: a) Y. Kobuke in *Advances in Supramolecular Chemistry*, Vol. 4 (Hrsg.: G. W. Gokel), JAI, Greenwich, **1997**, S. 163–210; b) N. Voyer, *Top. Curr. Chem.* **1996**, 184, 1–37; c) G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 425–432; neuere Beiträge: d) B. Baumeister, N. Sakai, S. Matile, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2031–2034; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1955–1958; e) N. Yoshino, A. Satake, Y. Kobuke, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 471–473; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 457–459; f) Lit. [10], zit. Lit.
- [4] a) Y. Tanaka, Y. Kobuke, M. Sokabe, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 717–719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 693–694; b) T. M. Fyles, D. Looock, W. F. van Straaten-Nijenhuis, X. Zhou, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8866–8874; c) M. M. Tedesco, B. Ghebremariam, N. Sakai, S. Matile, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 523–526; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 540–543; d) S. Das, U. D. Lengweiler, D. Seebach, R. N. Reusch, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 9075–9079; e) T. Renkes, H. J. Schäfer, P. M. Siemens, E. Neumann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2566–2570; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2512–2516.
- [5] a) C. J. Stankovic, S. H. Heinemann, S. L. Schreiber, *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1061, 163–170; b) G. A. Woolley, V. Zunic, J. Karanicolas, A. S. I. Jaikaran, A. V. Starostin, *Biophys. J.* **1997**, 73, 2465–2475; c) T. M. Fyles, D. Looock, X. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2997–3003.
- [6]  $\beta$ -Peptide: a) D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 21, 2015–2022; b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173–180;  $\gamma$ -Peptide: c) T. Hintermann, K. Gademann, B. Jaun, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 983–1002; d) S. Hanessian, X. L. Luo, R. Schaum, S. Michnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8569–8570.
- [7] Anders als  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Peptide sollten  $\delta$ -Peptide generell leicht mit den „natürlichen“  $\alpha$ -Peptiden wechselwirken. Diese bilden letztlich eine Untermenge aller realisierbaren  $\delta$ -Peptide. Beispiele für  $\delta$ -Peptide finden sich in: a) U. Koert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 325–333; b) F. Machetti, A. Ferrali, G. Menchi, E. G. Occhiato, A. Guarna, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3987–3990, zit. Lit.
- [8] a) D. Doyle, J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. MacKinnon, *Science* **1998**, 280, 69–77; b) C. Toyoshima, M. Nakasako, H. Nomura, H. Ogawa, *Nature* **2000**, 405, 647–655; c) R. R. Ketchum, B. Roux, T. A. Cross, *J. Biomol. NMR* **1996**, 8, 1–14.
- [9] Sequenz- und Endgruppenmodifikationen sind für Gramicidin A gut untersucht: a) P. Läger, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 939–959; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 905–925; b) C. J. Stankovic, S. L.

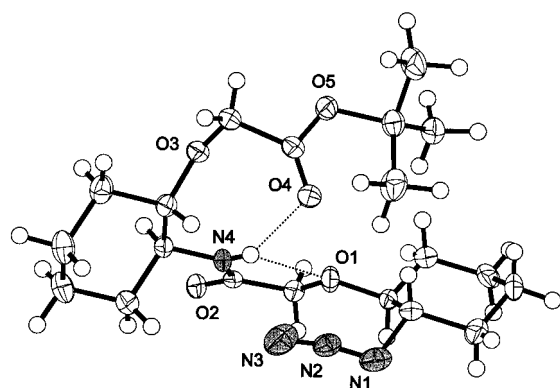


Abbildung 2. Struktur des  $\delta$ -Dipeptids **9** im Kristall (Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Ausgewählte Abstände [pm]: N4–O1 256.3(6), N4–O4 315.8(7). Man beachte die rechtsgängig helicale Konformation (N1–O1–N4–O3–O5).

- Schreiber, *Chemtracts: Org. Chem.* **1991**, 4, 1–19; c) R. E. Koepe II, O. S. Andersen, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, 25, 231–258; d) V. Borisenko, D. C. Burns, Z. Zhang, G. A. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6364–6370. Der Stand der Forschung auf diesem Gebiet wird diskutiert in *Gramicidin and Related Ion Channel-Forming Peptides* (Hrsg.: D. J. Chadwick, G. Cardew), Wiley, Chichester, **1999**.
- [10] THF- $\delta$ -Aminosäuren geben funktionsfähige Ionenkanäle: A. Schrey, A. Vescovi, A. Knoll, C. Rickert, U. Koert, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 928–931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 900–902.
- [11] Kurze Minigramicidine aus der terminalen 11er-Sequenz von gA bilden Ionenkanäle, deren Aktivität von der Membrandicke abhängt: H.-D. Arndt, A. Knoll, U. Koert, *ChemBioChem* **2001**, 2, 221–223.
- [12] S. E. Schaus, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4197–4199.
- [13] M. Pietraszkiewicz, J. Jurczak, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2967–2970.
- [14] Alle neuen Verbindungen wurden durch NMR, HPLC und Elementaranalyse oder MS (HR-EI-, HR-MALDI-TOF- oder ESI-MS) charakterisiert (siehe Hintergrundinformationen). Für die Ionenkanalanalyse wurden die Verbindungen durch wiederholte semipräparative HPLC (C8, CH<sub>3</sub>CN/iPrOH/H<sub>2</sub>O) gereinigt.
- [15] P. Mueller, D. Rudin, *Nature* **1968**, 217, 713–719.
- [16] Für eine Anionenleitfähigkeit gab es keine Hinweise. Die Variation des Anions (Cl<sup>−</sup>/SO<sub>4</sub><sup>2−</sup>) hatte keinen Einfluss auf die Umkehrpotentiale.
- [17] Diese Protonenkanäle konnten nur bei vergleichsweise hohen Konzentrationen nachgewiesen werden. Die Möglichkeit, dass Aggregate dieser Verbindungen die aktiven Kanäle bilden, wird zurzeit untersucht.
- [18] Ein Großteil der Hydrathülle eines Ions wird beim Eintritt in den gA-Kanal abgestreift.<sup>[9]</sup> Vergleicht man nun die veränderten Selektivitäten mit den effektiven Ionenradien,<sup>[1b]</sup> so stellt man fest, dass gerade die kleineren, härteren Kationen den neuen Kanal **2** besonders langsam passieren (effektiver Ionenradius in Klammern): Li<sup>+</sup> (60 pm) < Na<sup>+</sup> (95 pm) < K<sup>+</sup> (133 pm) < Rb<sup>+</sup> (148 pm)  $\approx$  NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (150 pm) < Cs<sup>+</sup> (169 pm).
- [19] gA-Protonenkanäle sind langlebig: S. Cukierman, E. P. Quigley, D. S. Crumrine, *Biophys. J.* **1997**, 73, 2489–2502.
- [20] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-154390“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

## Orthogonale Photolyse von Schutzgruppen\*\*

Christian G. Bochet\*

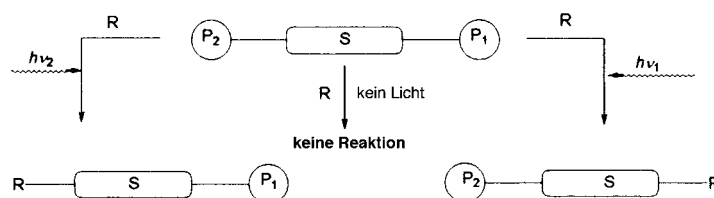
Professor Barry M. Trost zum 60. Geburtstag gewidmet

Eine der wichtigsten Anforderungen an die Chemie der Schutzgruppen ist die Orthogonalität, d.h. die Möglichkeit, selektiv eine Gruppe in der Gegenwart anderer in jeder beliebigen Reihenfolge zu entfernen.<sup>[1]</sup> Photolabile Schutz-

gruppen stellen eine attraktive Unterklasse dieser Gruppen dar: Sie lassen sich ohne ein Reagens abspalten, was die Verträglichkeit mit anderen funktionellen Gruppen natürlich erhöht.<sup>[2, 3]</sup> Orthogonalität mehrerer solcher Schutzgruppen wurde jedoch noch nie beobachtet. Wir veröffentlichten kürzlich erste Ergebnisse zur möglichen Verwendung von monochromatischem Licht, um zwischen photolabilen Gruppen zu unterscheiden,<sup>[4]</sup> und berichten hier über die erste photochemische Addition/Abspaltung orthogonaler Schutzgruppen an polyfunktionalisierten Verbindungen.

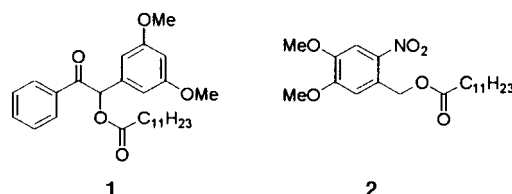
Bevor man die Anwendung einer Strategie, wie sie in Schema 1 gezeigt ist, in Erwägung zieht, müssen mehrere Bedingungen erfüllt sein:

- a) Die intrinsische Stabilität jeder Schutzgruppe sollte bei verschiedenen Wellenlängen sehr unterschiedlich sein.
- b) Der Energietransfer von einem angeregten Chromophor zu einem benachbarten Chromophor im Grundzustand sollte unterdrückt sein.
- c) Die Abspaltung bei hoher Energie (z.B. bei 254 nm) sollte sehr schnell sein, um den Photoabbau anderer empfindlicher Gruppen zu vermeiden.



Schema 1. Generelle Strategie für die photochemische Abspaltung orthogonaler Schutzgruppen. S = Substrat; P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> = bei  $\nu_1$  bzw.  $\nu_2$  photoaktivierbare Gruppen; R = reagierende Spezies (z.B. H).

Unter den bekannten photolabilen Gruppen haben die 3,5-Dimethoxybenzoinester unsere Aufmerksamkeit erregt, denn sie sind in nicht absorbierenden Lösungsmitteln und in reinem Piperiden (1,3-Pentadien) gleichermaßen reaktiv.<sup>[5]</sup> Dies legte das Ausbleiben von Löschung durch das Lösungsmittel und einen sehr kurzlebigen angeregten Zustand nahe. Zusammen mit der sehr hohen Quantenausbeute ( $\phi = 0.64$ ) macht dies diesen Ester zum idealen Kandidaten für eine orthogonale Schutzgruppe. Andererseits sind die *ortho*-Nitrobenzylalkohol-Derivate bekannt für ihre geringere Reaktivität, sind dafür aber empfindlicher bei langwelligerem Licht (bis zu 420 nm).<sup>[3]</sup> Diese Unterschiede in der Wellenlängen-Empfindlichkeit werden anhand der UV-Spektren von **1** und **2** deutlich (Abbildung 1).



Wir bestrahlten zuerst eine Lösung des Laurylesters **1**<sup>[6]</sup> in Acetonitril mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm. Die Halbwertszeit wurde zu < 5 min bestimmt, deutlich kürzer als die des Nitrobenzylesters **2** (97 min). Andererseits war **1** bei

[\*] Dr. C. G. Bochet  
Department of Organic Chemistry, University of Geneva  
30 quai Ernest Ansermet, 1211 Geneva 4 (Schweiz)  
Fax: (+41) 22-328-7396  
E-mail: Christian.Bochet@chiorg.unige.ch

[\*\*] Für finanzielle Unterstützung bedanke ich mich beim Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Förder-Nr. 21-57044.99) und dem Fonds Frédéric Firmenich et Philippe Chuit.