

- 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- δ -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, CH₃CN/iPrOH/H₂O) gereinigt.
- [15] P. Mueller, D. Rudin, *Nature* **1968**, 217, 713–719.
- [16] Für eine Anionenleitfähigkeit gab es keine Hinweise. Die Variation des Anions (Cl[−]/SO₄^{2−}) 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.^[9] Vergleicht man nun die veränderten Selektivitäten mit den effektiven Ionenradien,^[1b] so stellt man fest, dass gerade die kleineren, härteren Kationen den neuen Kanal **2** besonders langsam passieren (effektiver Ionenradius in Klammern): Li⁺ (60 pm) < Na⁺ (95 pm) < K⁺ (133 pm) < Rb⁺ (148 pm) \approx NH₄⁺ (150 pm) < Cs⁺ (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*

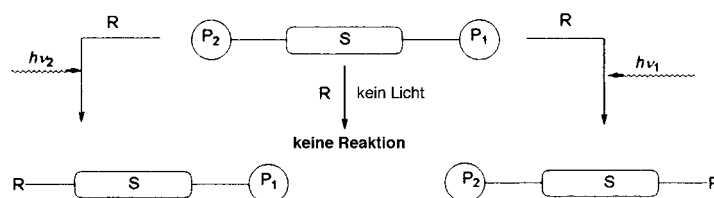
Professor Barry M. Trost zum 60. Geburtstag gewidmet

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.^[1] 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.^[2, 3] 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,^[4] und berichten hier über die erste photochemische Addition/Abspaltung orthogonaler Schutzgruppen an polyfunktionalisierten Verbindungen.

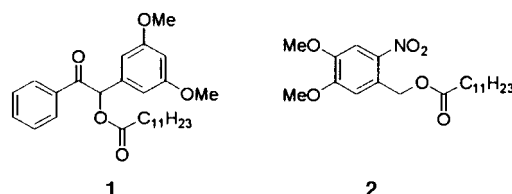
Bevor man die Anwendung einer Strategie, wie sie in Schema 1 gezeigt ist, in Erwägung zieht, müssen mehrere Bedingungen erfüllt sein:

- 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; P₁, P₂ = bei ν_1 bzw. ν_2 photoaktivierbare Gruppen; R = reagierende Spezies (z.B. H).

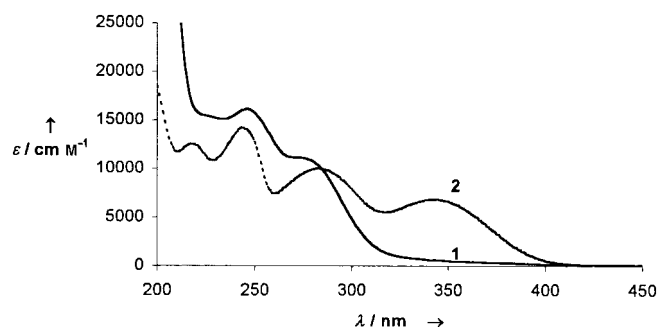
Unter den bekannten photolabilen Gruppen haben die 3,5-Dimethoxybenzoinester unsere Aufmerksamkeit erregt, denn sie sind in nicht absorbierenden Lösungsmitteln und in reinem Piperiden (1,3-Pentadien) gleichermaßen reaktiv.^[5] Dies legte das Ausbleiben von Löschung durch das Lösungsmittel und einen sehr 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).^[3] 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**^[6] 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.

Abbildung 1. UV-Spektren des Benzoinesters **1** und des Benzylesters **2**.

420 nm gänzlich unreaktiv, selbst bei Bestrahlung über 24 h, wohingegen **2** unter diesen Bedingungen quantitativ gespalten wurde.^[7]

Durch diese unterschiedlichen Reaktivitäten^[8] ermutigt, bestrahlten wir eine 1:1-Mischung aus **1** und **2** bei 254 nm. Nach 5 Minuten Bestrahlung war **2** zu 83 % „intakt“, und die Säure **3** wurde detektiert (92 % Ausbeute laut ¹H-NMR). Das gleiche Experiment bei 420 nm ergab nach 14 Stunden 93 % **3** und 92 % des intakten Benzoinesters **1** (Schema 2).

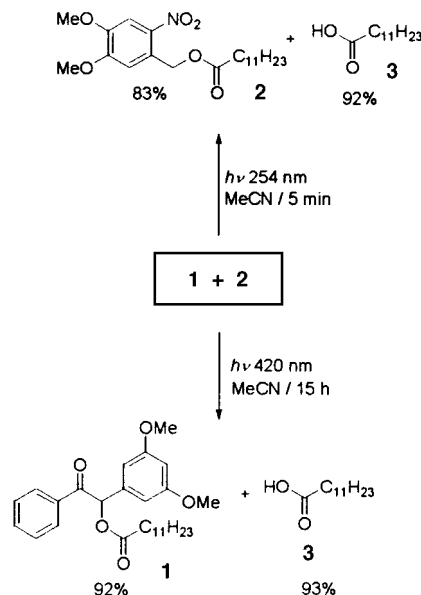
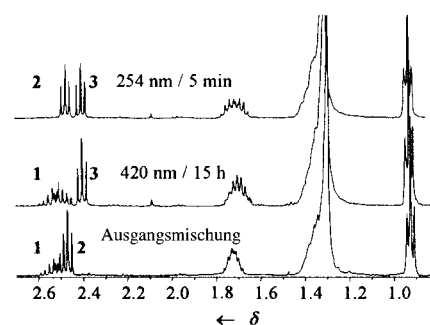
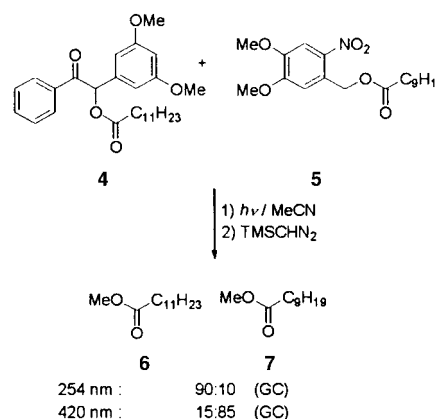
Schema 2. Orthogonale Stabilität der photolabilen Ester **1** und **2**.

Abbildung 2 zeigt ¹H-NMR-Spektren der ursprünglichen 1:1-Mischung von **1** und **2** sowie der Mischungen nach Bestrahlung bei unterschiedlichen Wellenlängen. Die Signale bei $\delta \approx 2.5$ stammen von der Methylengruppe in Nachbarschaft zur Carboxygruppe und verdeutlichen das gegensätzliche Verhalten bei den beiden Wellenlängen.

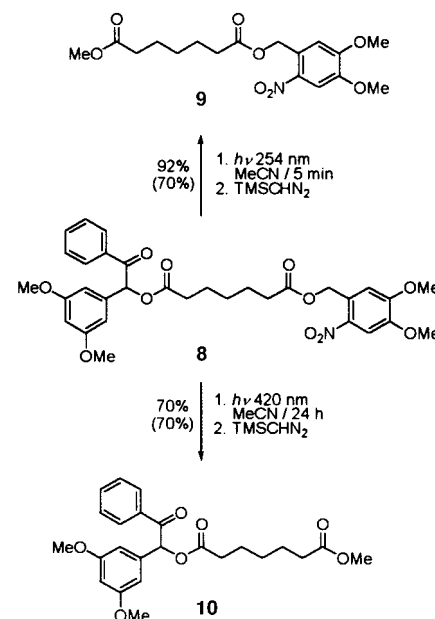
Um die Orthogonalität weiter zu untersuchen, stellten wir eine 1:1-Mischung der beiden Ester **4** und **5** her, die gesättigte Ketten unterschiedlicher Länge tragen. Photolyse bei 254 nm für 5 Minuten ergab in 82 % Ausbeute eine Mischung der beiden Carbonsäuren, die mit Trimethylsilyldiazomethan^[9] in die Methylester **6** und **7** (im Verhältnis von 90:10) überführt wurden. Nach 24 Stunden Bestrahlung bei 420 nm erhielt man dagegen in 91 % Ausbeute eine 15:85-Mischung (Schema 3).

Abbildung 2. NMR-Spektren vor und nach Bestrahlung der Mischung von **1** und **2**.

Schema 3. Photochemische Abspaltung orthogonaler Schutzgruppen von verschiedenen Estern.

Dieses Experiment zeigt deutlich das Ausbleiben des intermolekularen Energietransfers, der bei den 3,5-Dimethoxybenzylalkohol-Derivaten beobachtet wurde.^[4] Es war somit möglich, die eine oder die andere Komponente einer Mischung durch einen externen Einfluss zu aktivieren.

Intramolekularer Energietransfer fand in diesem System ebenfalls nicht statt (Schema 4): Der gemischte Diester **8**



Schema 4. Photochemische Abspaltung orthogonaler Schutzgruppen am selben Substrat.

wurde bei 254 nm 5 Minuten photolysiert und die Rohmischung mit TMSCHN₂ behandelt. 70 % des Diesters **9** wurden durch Chromatographie isoliert (92 % laut ¹H-NMR). Dasselbe Experiment bei 420 nm ergab 70 % des Diesters **10** (70 % laut ¹H-NMR). Kurz gesagt, es war möglich, eine orthogonale Abspaltung einer Schutzgruppe eines bifunktionellen Substrats durchzuführen.

Die hier vorgestellte neue Strategie könnte erfolgreich bei der Abspaltung von Schutzgruppen bifunktioneller Moleküle und bei der wellenlängenselektiven photochemischen Freisetzung von Verbindungen angewendet werden. Zurzeit untersuchen wir die Möglichkeit, diesem System eine dritte Dimension hinzuzufügen, und prüfen Anwendungen in der organischen Synthese in Lösung und an fester Phase.

Eingegangen am 9. Februar 2001 [Z16582]

- [1] a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**; b) P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**; c) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2192–2219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2056–2083; d) R. B. Merrifield, G. Barany, W. L. Cosand, M. Engelhard, S. Mojsov, *Pept. Proc. Am. Pept. Symp. 5th*, **1977**, 488–502.
- [2] a) V. N. R. Pillai, *Org. Photochem.* **1987**, 9, 225–323; b) V. N. R. Pillai, *Synthesis* **1980**, 1–26.
- [3] A. Patchornik, B. Amit, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6333–6335.
- [4] C. G. Bochet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6341–6346.
- [5] a) J. C. Sheehan, R. M. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5227–5281; b) J. C. Sheehan, R. M. Wilson, A. W. Oxford, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 7222–7228; c) siehe auch: M. C. Pirrung, S. W. Shuey, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3890–3897; d) J. T. Corrie, D. R. Trentham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2409–2417; e) J. F. Cameron, C. G. Wilson, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2429–2442.
- [6] a) M. H. B. Stowell, R. S. Rock, D. C. Rees, S. I. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 307–310; b) R. S. Rock, S. I. Chan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1526–1529.
- [7] Die typischen Konzentrationen lagen zwischen 1 und 10 mM. Die Bestrahlungen wurden mit einem Gerät der Firma Rayonet durchgeführt.
- [8] Mit Reaktivität meinen wir die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit unter bestimmten Bedingungen; das schließt die Quantenausbeute, die Absorption bei einer bestimmten Wellenlänge und alle experimentellen Parameter ein.
- [9] a) T. Shiori, T. Aoyama, S. Mori, *Org. Synth.* **1990**, 68, 1–7; b) N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shiori, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1475–1478.

Fluorierte Bis(enyl)-Liganden durch metallinduzierte Dimerisierung fluorierter Allene**

Dieter Lentz* und Stefan Willemsen

Die Synthese fluorierter Analoga von in der Organometallchemie sehr gebräuchlichen Liganden^[1] wie Cyclopentadienyl und Propenyl (Allyl) gestaltet sich meist außerordentlich schwierig. Zwar gelang nach vielen vergeblichen Versuchen die Herstellung und die Deprotonierung des extrem instabilen Pentafluorcyclopentadiens,^[2] doch davon ausgehend nicht die Synthese eines C₅F₅-Komplexes. Die Synthese von Pentamethylcyclopentadienyl(pentafluorcyclopentadienyl)ruthenium durch Vakuumpyrolyse von Pentamethylcyclopentadienyl(pentafluorphenoxy)ruthenium unter Kohlenmonoxideliminierung bei 750 °C zeigt eindrucksvoll, dass fluorierte Enylkomplexe keineswegs inhärent instabil sind, sondern dass es häufig nur an geeigneten Synthesemethoden fehlt.^[3] Da die C-F-Bindung die stärkste Element-Kohlenstoff-Bindung ist ($D(\text{C-F}) = 109\text{--}130\text{ kcal mol}^{-1}$) und daher die C-F-Aktivierung zunehmend an Bedeutung gewinnt,^[4] suchten wir nach Möglichkeiten, aus leicht synthetisierbaren fluororganischen Verbindungen komplexere Liganden direkt am Metallkomplex aufzubauen.

Ausgangspunkt war die Untersuchung der Ligandeneigenschaften fluorierter Allene, die sich als sehr starke π -Acceptorliganden erwiesen^[5] und die die keineswegs zu vernachlässigende Bedeutung der π -Rückbindung in Alkenkomplexen, wie sie sich insbesondere aus theoretischen Rechnungen ergibt, unterstreichen.^[6]

Wir hofften daher, durch metallinduzierte Dimerisierung von 1,1-Difluorallen und Tetrafluorallen an Mangan- und Cobaltkomplexfragmenten neue fluorierte Liganden aufbauen zu können, da die Reaktionen von Allenen mit Decarbonyldimangan^[7] und Octacarbonylcobalt^[8] unter C-C-Bindungsknüpfung neue Ligandensysteme liefern. Außerdem bildet die Dimerisierung den ersten Schritt einer Polymerisation, für die es im Falle der fluorierten Alkene keine Katalysatoren auf der Grundlage von Metallen gibt. Die Polymerisation von fluorierten Alkenen zu technisch wertvollen Produkten wie Polytetrafluorethen (PTFE) und Tetrafluorethen-Hexafluorpropylen-Copolymeren (fluorinated ethylene propylene copolymer, FEP) erfolgt im Allgemeinen radikalisch.^[9] In Gegenwart von Radikalfängern, wie z. B. Terpenen, findet man Produkte einer [2+2]-Cycloaddition.^[10] Tetrafluorallen polymerisiert zu einem nur unzureichend

[*] Priv.-Doz. Dr. D. Lentz, Dr. S. Willemsen
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
Institut für Chemie
Anorganische und Analytische Chemie
Freie Universität Berlin
Fabeckstraße 34–36, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-8385-2424
E-mail: lentz@chemie.fu-berlin.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. Den Firmen Hoechst AG (Frankfurt am Main) und DUPONT (Wilmington, Delaware) danken wir für die Überlassung von Chemikalien und Herrn Dr. Dieter Zobel für die Aufnahme der Röntgenbeugungsdaten bei 20 K.