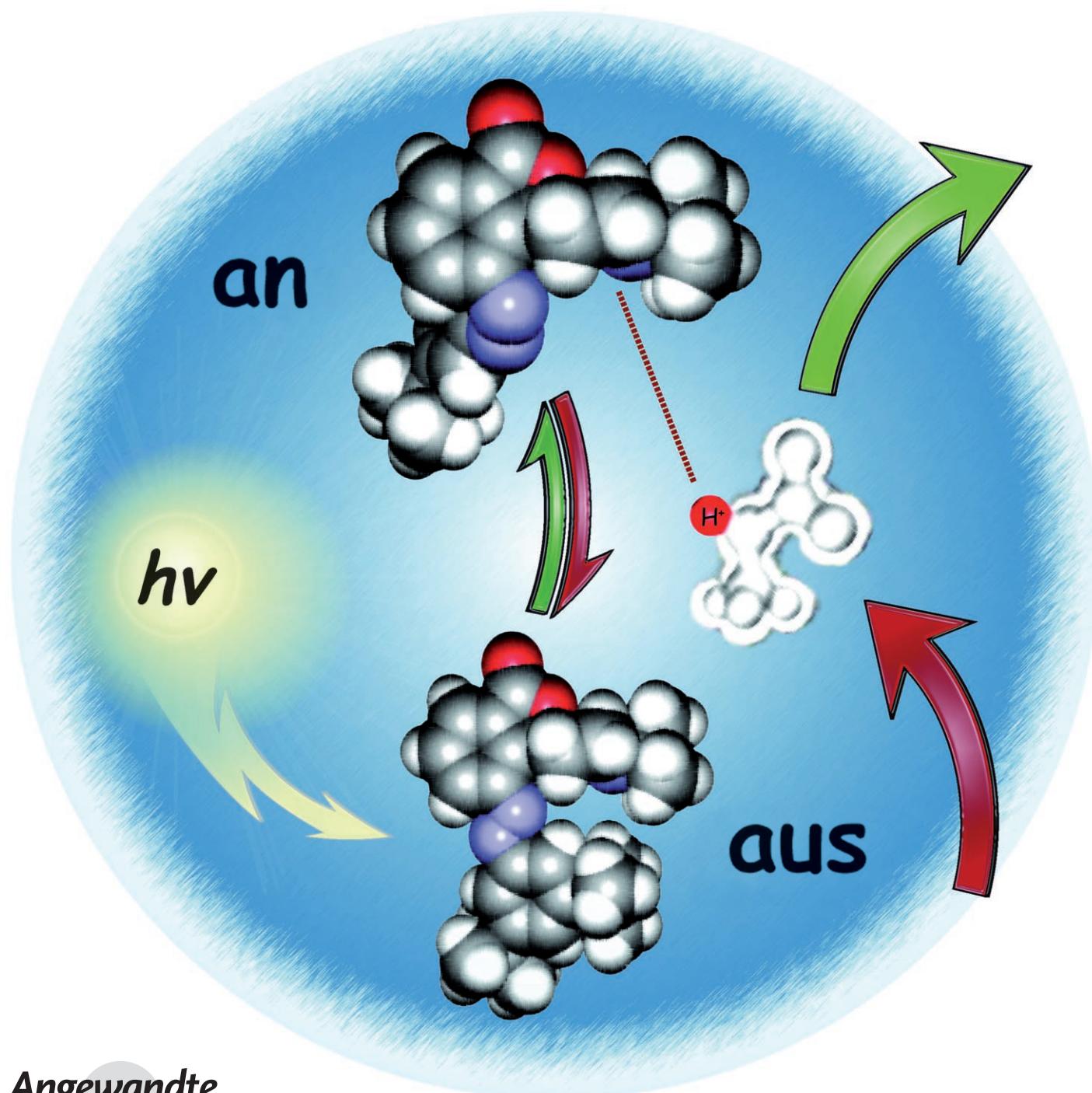


Photoschalten von Basizität**

Maike V. Peters, Ragnar S. Stoll, Andreas Kühn und Stefan Hecht*

Professor Manfred T. Reetz zum 65. Geburtstag gewidmet



Die Fähigkeit zur Steuerung von Funktion auf molekularer Ebene durch äußere Stimuli ist eine der wesentlichen Voraussetzungen für die Entwicklung „intelligenter“ Funktioneinheiten und Materialien. Der Einsatz von Licht zur Steuerung von Funktion ist vorteilhaft, da es ein nicht-invasiver Stimulus ist, der durch Einsatz moderner optischer Methoden zu hohen Orts- und Zeitauflösungen führen kann. Photoaktive Gruppen sind die Schnittstelle zwischen Licht und molekularem System; dies können entweder photolabile Schutzgruppen sein, die zu einer irreversiblen Aktivierung (caging) führen, oder photochrome Gruppen, die eine reversible Aktivierung und Desaktivierung und daher echte Schaltvorgänge ermöglichen (switching).^[1] In den letzten Jahren ist es bereits gelungen, eine Vielzahl von molekularen Eigenschaften durch Licht zu schalten^[2] – Beispiele zur Steuerung von Katalyseprozessen (die für einen Chemiker wahrscheinlich interessanteste Eigenschaft) sind aber selten.^[3] Solche Systeme sind vielversprechend, da ein Lichtstimulus in ein chemisches Signal übersetzt wird, das im nachfolgenden Katalysezyklus noch zusätzlich verstärkt wird. Die daraus resultierende hohe Effizienz des Gesamtprozesses, der reversibel durch Licht gesteuert werden kann, könnte neue Anwendungen im Bereich der chemischen Oberflächenmodifizierung^[4,5] und der Sensorik ermöglichen.

Wir sind seit einiger Zeit an der Entwicklung photoschaltbarer Katalysatorsysteme interessiert, die eine Steuerung der katalytischen Aktivität durch sterische oder elektronische Faktoren ermöglichen. Erste Modellsysteme auf Basis von Metalloporphyrinen erwiesen sich als ungeeignet, da die photochromen Eigenschaften durch Energietaufnahme zum katalytisch aktiven Zentrum verloren gingen.^[6] Unser Interesse wurde daher auf photoschaltbare Basen gelenkt,^[7,8] in denen das katalytisch aktive Zentrum optisch transparent ist. Wir stellen hier die ersten photoschaltbaren Basen vor, die auf einer reversiblen sterischen Abschirmung des aktiven Zentrums beruhen (Abbildung 1), und demonstrieren die signifikanten Struktur- und Reaktivitätsunterschiede zwischen beiden Schaltzuständen.

Unsere photoschaltbare Base leitet sich von einem konformativ eingeschränkten, *N*-alkylierten Piperidinringkörper ab. Das freie Elektronenpaar des *N*-Atoms, welches das katalytisch aktive Zentrum darstellt, wird durch eine sterisch

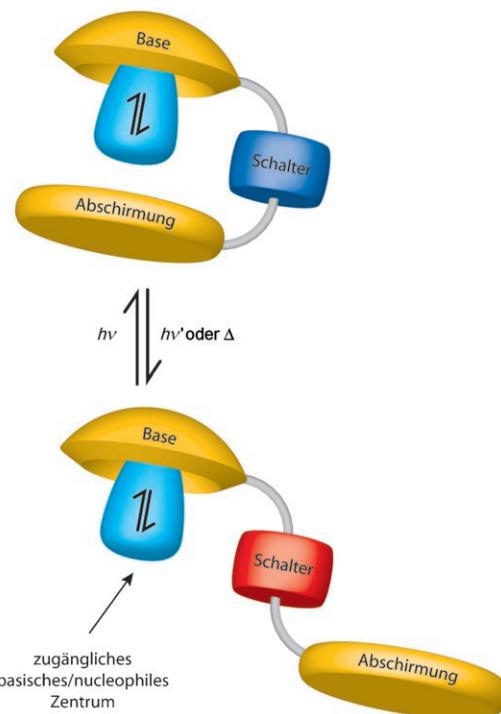
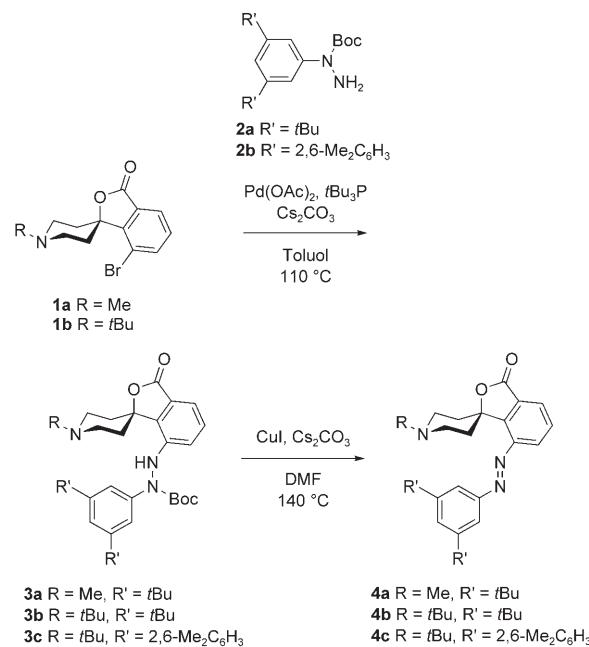


Abbildung 1. Konzept einer photoschaltbaren Base mit reversibler, sterischer Abschirmung.

anspruchsvolle, photochrome Azobenzoleinheit reversibel abgeschirmt. Die Zielverbindungen **4a–c** sind leicht aus den Bromspirooverbindungen **1a,b** durch Pd-katalysierte *N*-Arylierung mit *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschützten Hydrazinen **2a,b** und anschließende oxidative Entschützung^[9] zugänglich (Schema 1).^[10] Dieser modulare präparative Ansatz



Schema 1. Modulare Synthese der spiroanellierten Piperidine **4a–c** mit variablem sterischem Anspruch über eine Zweistufensequenz aus Pd-katalysierter Kreuzkupplung und anschließender Oxidation.

[*] M. V. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, Prof. Dr. S. Hecht

Institut für Chemie

Humboldt-Universität zu Berlin

Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)

Fax: (+49) 302-093-6940

E-Mail: sh@chemie.hu-berlin.de

Homepage: <http://www.hechtlab.de>

[**] M.V.P. und R.S.S. haben zu gleichen Teilen zu dieser Arbeit beigetragen. Wir danken Petra Neubauer und Dr. Burkhard Ziemer (HU Berlin) für die Anfertigung von Kristallstrukturanalysen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SPP 1179), dem Fonds der Chemischen Industrie und von der Max-Planck-Gesellschaft finanziell unterstützt. Wir danken der Wacker Chemie AG, BASF AG, Bayer Industry Services und Sasol Germany für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802050> zu finden.

ermöglicht einfache Strukturveränderungen am Grundgerüst, besonders durch Variation der Substituenten R und R'.

Eine effiziente Abschirmung des aktiven Zentrums in (*E*)-**4a–c** wurde durch die Einführung mehrerer, konformativ einschränkender Merkmale erreicht: 1) die ausgeprägte Tendenz des Piperidinrings, eine Sesselkonformation einzunehmen, in der sich der *N*-Alkylsubstituent in einer äquatorialen Position befindet,^[11] 2) die Spiroanellierung der photochromen Azobenzoleinheit, die deren starre und orthogonale Ausrichtung ermöglicht, und 3) der sterische Anspruch des symmetrisch 3,5-disubstituierten Phenylazosubstituenten in Verbindung mit seiner *ortho*-Stellung zum Spirozentrum. Durch Bestrahlung des abgeschirmten *E*-Isomers, das den Ruhezustand darstellt, sollte eine photochemische *E*→*Z*-Isomerisierung ausgelöst werden, die mit einer großen Strukturänderung einhergeht und zum aktiven *Z*-Isomer führt, in dem das freie Elektronenpaar am *N*-Atom zugänglich ist (**4b** in Abbildung 2).

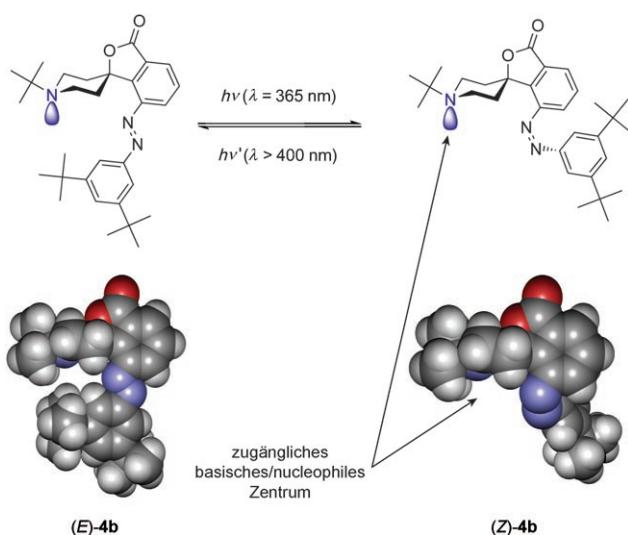


Abbildung 2. Lichtinduzierte Umwandlung eines weniger reaktiven *E*-Isomers (links), dessen basisches/nukleophiles Elektronenpaar am Piperidin-*N*-Atom sterisch abgeschirmt ist, in ein reaktiveres *Z*-Isomer mit einem frei zugänglichen reaktiven Zentrum. Die Umwandlung erfolgt durch die *E*→*Z*-Isomerisierung des spiroanellierten Azobenzolsubstituenten. Die Kalottenmodelle (grau C, weiß H, rot O, blau N) basieren auf Einkristallröntgenstrukturanalysen von (*E*)-**4b** (unten links, CCDC 686676) und (*Z*)-**4b** (unten rechts, CCDC 686677).^[12]

Bestrahlung von (*E*)-**4a–c** mit Licht der Wellenlänge 365 nm bewirkte ein schnelle, fast quantitative Photoisomerisierung zu den Isomeren (*Z*)-**4a–c**, die außergewöhnlich lange Halbwertszeiten bei Raumtemperatur aufweisen (Tabelle 1). Eine Reversion (*Z*)-**4a–c**→(*E*)-**4a–c** ist sowohl thermisch als auch durch Bestrahlung mit Licht ($\lambda \geq 400 \text{ nm}$) möglich. Die Isolierung und Charakterisierung von (*Z*)-**4a–c** mit einem geringen Restgehalt von *E*-Isomer erfolgte durch präparative Bestrahlungen. Im Fall von **4b** gelang die Charakterisierung beider Schaltzustände durch Einkristallröntgenstrukturanalyse (Abbildung 2).^[12] Die Spiroanellierung zwingt die Isobenzofuran-1-on-Einheit in eine Orientierung

Tabelle 1: Photochemische, kinetische und thermodynamische Daten der Piperidinbasen **4a–c**.

	PSS ^[a] (Z/E)	$t_{1/2}^{[b]}$ [h]	$k_{\text{AUS}}^{[c]}$ [10^{-6} s^{-1}]	$k_{\text{AN}}^{[d]}$ [10^{-6} s^{-1}]	$k_{\text{rel.}}$ ($k_{\text{AN}}/k_{\text{AUS}}$)	$\Delta pK_s^{[e]}$
4a	90:10	268	4.96	21.5	4.3	–
4b	90:10	286	0.963	12.7	13.2	0.8
4c	>90:10	466	0.391	13.9	35.5	0.7

[a] Photostationärer Zustand (PSS), erhalten durch Bestrahlung bei 365 nm. [b] Halbwertszeit des *Z*-Isomers, gemessen bei 20°C. [c] Geschwindigkeitskonstante der Henry-Reaktion unter Verwendung von reinem *E*-Isomer (Abbildung 3). [d] Geschwindigkeitskonstante der Henry-Reaktion, extrapoliert auf die Verwendung von 100% *Z*-Isomer (Abbildung 3). [e] Differenz der pK_s -Werte, d.h. $pK_s(\text{PSS}) - pK_s(\text{E})$, erhalten durch Titration mit Trifluormethansulfonsäure und unter Verwendung von Neutralrot als Referenzbase.

senkrecht zur Ebene des Piperidinrings, der eine Sesselkonformation mit der *N*-*tert*-Butylgruppe in äquatorialer Position einnimmt. Zieht man die Van-der-Waals-Radien in Betracht, so zeigt eine genauere Untersuchung der Struktur von (*Z*)-**4b**, dass das freie Elektronenpaar des Piperidins durch die beiden äquivalenten *tert*-Butylgruppen des 3,5-Di-*tert*-butylphenylazofragments gut abgeschirmt wird (Abbildung 2, unten links). Das freie Elektronenpaar des Piperidinisomers (*Z*)-**4b** ist hingegen viel besser zugänglich, da durch die *E*→*Z*-Isomerisierung das 3,5-Di-*tert*-butylphenylazo-Fragment vom reaktiven Zentrum abgewendet wird (Abbildung 2, unten rechts).^[13]

Die oben beschriebenen Strukturunterschiede zwischen den beiden ineinander umwandelbaren Isomeren spiegeln sich auch in deren chemischer Reaktivität wider. Die Basizität des weniger abgeschirmten *Z*-Isomers liegt fast eine Größenordnung über der des abgeschirmten *E*-Isomers, wie durch Titrationsexperimente mit Trifluormethansulfonsäure in Acetonitril mit Neutralrot als Referenzbase gezeigt werden konnte (Tabelle 1). Die gesteigerte Basizität des *Z*-Isomers kann sowohl auf die erhöhte thermodynamische Stabilität von $[(Z)\text{-}4\text{-H}]^+$ relativ zu $[(E)\text{-}4\text{-H}]^+$ als auch auf kinetische Faktoren zurückgeführt werden. Letztere hängen mit der verbesserten Zugänglichkeit des basischen Zentrums zusammen, die besonders im Fall größerer Elektrophile relevant sein sollte. Es ist zu beachten, dass Protonierung einen vernachlässigbaren Einfluss auf das photochemische und thermische Isomerisierungsverhalten von **4** hat^[10] und somit eine Trennung der Basenfunktion von der Schaltfunktion möglich ist.

Der Unterschied der Basizitäten der beiden Schaltzustände konnte in einer ersten Untersuchung zur Photostimulation des Umsatzes der Nitroaldol-Reaktion (Henry-Reaktion),^[14] die unter allgemeiner Basenkatalyse abläuft, genutzt werden, wobei die kinetische Analyse durch die geringe Hintergrundrate der nichtkatalysierten Reaktion vereinfacht wird. Für den Test wurde 4-Nitrobenzaldehyd (**5**) in Gegenwart von 10 Mol-% Katalysator **4a–c** in $[\text{D}_6]\text{THF}$ mit einem Überschuss Nitroethan (**6**) versetzt und die Bildung von *syn*- und *anti*-Nitroaldolprodukten **7** *in situ* ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt (Tabelle 1, Abbildung 3).^[10,15] In allen Fällen (**4a–c**) führte der Einsatz der *Z*-Isomere zu einer schnelleren Produktbildung als die Verwendung der *E*-Isomere. Für den

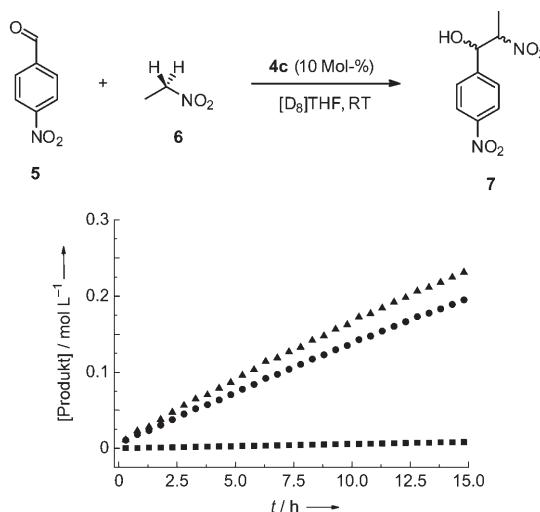


Abbildung 3. Katalyse durch das photoschaltbare Piperidin **4c** in seinen zwei Schaltzuständen, eingesetzt als allgemeiner Basenkatalysator in der Henry-Reaktion (oben): (E)-**4c** (■), (Z)-**4c** im photostationären Zustand mit verbliebenem (E)-**4c** (●), extrapoliert auf 100% (Z)-**4c** und Korrektur für thermische (Z)-**4c**→(E)-**4c**-Rückreaktion (▲). Reaktionsbedingungen: 10 Mol-% Katalysator, 1 Äquivalent 4-Nitrobenzaldehyd (0.40 M), 12 Äquivalente Nitroethan in $[D_8]THF$ bei 25 °C.

am wenigsten sperrigen Katalysator **4a** wird ein mäßiges AN/AUS-Verhältnis, gegeben durch das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für den Einsatz von *Z*-Isomer und *E*-Isomer, gefunden. Das AN/AUS-Verhältnis kann durch die Wahl von sperrigeren Substituenten in R- und R'-Position soweit verbessert werden, dass signifikante Reaktivitätsunterschiede erreicht werden. Die Beteiligung der im Vergleich viel weniger basischen N=N-Gruppierung kann experimentell ausgeschlossen werden, da der Einsatz von reinem Azobenzol als Katalysator zu keiner Produktbildung führt.^[10] Unter den gewählten Reaktionsbedingungen verläuft die Henry-Reaktion unter allgemeiner Basenkatalyse, wobei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt die Deprotonierung des CH-aciden Nitroalkans durch das tertiäre Amin ist.^[14b] Im beschriebenen System kann somit die Energiebarriere für die Protonenabstraktion durch einen allgemeinen Basenkatalysator, der in seiner globalen Minimumkonformation fixiert ist, von außen durch Licht gesteuert werden, wobei man die signifikanten sterischen Unterschiede der photochromen Einheit in beiden Schaltzuständen nutzt.

Die modulare Syntheseroute (Schema 1) und die Einführung sperriger Substituenten in den Positionen R und R' ermöglichen die Optimierung des Systems. Der Piperidinring wurde effektiver in seiner Sesselkonformation fixiert, indem der sterische Anspruch des N-Alkylsubstituenten erhöht wurde (**4a**→**4b**). Die sterische Abschirmung durch das 3,5-disubstituierte Phenylazofragment wurde durch die Einführung verdrehter 2,6-Dimethylphenylgruppen verbessert, die sogar bei einer Drehung um die C-N-Einfachbindungen eine signifikante sterische Abschirmung gewährleisten (**4b**→**4c**). Beide Strukturveränderungen wirken in die gleiche Richtung und verringern die AUS-Reaktivität des *E*-Isomers durch effektivere Abschirmung des freien Elektronenpaares, wo-

hingegen die Reaktivität des *Z*-Isomers nur wenig verringert wird und die intrinsische Reaktivität eines *N*-*tert*-Butylpiperidingerüsts widerspiegelt, was auch durch die vergleichbaren Basizitäten verdeutlicht wird (Tabelle 1). Zusammen verbessern die Veränderungen das AN/AUS-Verhältnis. Des Weiteren werden durch die Vergrößerung des sterischen Anspruchs der Substituenten auch die photochemischen Eigenschaften des Systems verbessert, was sich beispielsweise – im Fall von **4c** besonders ausgeprägt – in einem hohen *Z*-Gehalt des photostationären Zustands und den ungewöhnlich langen thermischen Halbwertszeiten widerspiegelt (Tabelle 1).^[2c]

Zusammenfassend haben wir einen konzeptionell neuen Ansatz für das Design von photoschaltbaren Basen entwickelt, der auf einer reversiblen sterischen Abschirmung des reaktiven Zentrums beruht, und die Anwendbarkeit des Konzepts durch die Photosteuerung einer Reaktion unter allgemeiner Basenkatalyse demonstriert. Detaillierte mechanistische Studien der Reaktivitäten beider Schaltzustände sowie Versuche zur Steuerung von Polymerisationsprozessen finden derzeit statt. Die Ausweitung unseres Konzepts der sterischen Abschirmung auf intrinsisch reaktivere Basen und Katalysatoren mit dem Ziel, die mögliche Signalverstärkung und das AN/AUS-Verhältnis weiter zu verbessern, soll ebenso Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein wie der Versuch, chemische Selektivitäten durch Licht unter Einsatz neuartiger „intelligenter“ Katalysatoren zu steuern.^[16]

Eingegangen am 30. April 2008
Online veröffentlicht am 15. Juli 2008

Stichwörter: Azoverbindungen · Basizität · Chemische Verstärkung · Homogene Katalyse · Photochromie

- [1] Einige lehrreiche Übersichtsartikel: a) G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5020–5042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4900–4921; b) *Dynamic Studies in Biology* (Hrsg.: M. Goeldner, R. Givens), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) I. Willner, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 347–356; d) I. Willner, S. Rubin, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 419–439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 367–385.
- [2] a) *Photochromism: Molecules and Systems* (Hrsg.: H. Dürr, H. Bouas-Laurent), Elsevier, Amsterdam, **2003**; b) *Molecular Switches* (Hrsg.: B. L. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; c) Sonderausgabe „Photochromism“ (Hrsg.: M. Irie), *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683; d) *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds* (Hrsg.: J. C. Crano, R. J. Guglielmetti), Plenum, New York, **1999**; e) *Organic Photochromes* (Hrsg.: A. V. El'tsov), Consultants Bureau, New York, **1990**; f) S. Hecht, *Small* **2005**, *1*, 26–28.
- [3] Die reversible Photomodulation katalytischer Aktivität wurde bislang nur wenig erforscht. Die meisten bekannten Beispiele haben Einschränkungen und geringe AN/AUS-Verhältnisse: a) A. Ueno, K. Takahashi, T. Osa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 837–838; b) A. Ueno, K. Takahashi, T. Osa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 94–95; c) F. Würthner, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 503–505; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 446–448; d) F. Würthner, J. Rebek, Jr., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1727–1734; e) H. Sugimoto, T. Kimura, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2325–2326; f) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2224–2227; g) D. Sud, T. B. Norsten, N. R. Branda, *Small* **2005**, *1*, 26–28.

Angew. Chem. **2005**, *117*, 2055–2057; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2019–2021.

- [4] Die chemische Signalverstärkung durch photochemisch erzeugte Säuren, die chemische Umwandlungen katalysieren, in deren Folge sich Löslichkeiten von polymeren Materialien ändern, bildet die Basis für moderne Lacktechnologien in der Halbleiterindustrie. Originalarbeiten: a) J. M. J. Fréchet, C. G. Willson, H. Ito, US Patent 4,491,628, **1985**. Übersichten: b) S. A. MacDonald, C. G. Willson, J. M. J. Fréchet, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 151–158; c) H. Ito, *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *172*, 37–245.
- [5] Ein Beispiel für einen photoinduzierbaren Rutheniumkatalysator für die ringöffnende Olefinmetathesepolymerisation (ROMP): D. Wang, K. Wurst, W. Knolle, U. Decker, L. Prager, S. Naumov, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3311–3314; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 3267–3270.
- [6] a) M. V. Peters, R. Goddard, S. Hecht, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7846–7849; b) M. V. Peters, R. S. Stoll, R. Goddard, G. Buth, S. Hecht, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7840–7845.
- [7] S. Hecht, M. V. Peters, R. S. Stoll (SGK), DE 10 2006 057612.8, **2006**.
- [8] Irreversibel durch Licht freigesetzte Basen wurden erstmals von Cameron und Fréchet beschrieben: a) J. F. Cameron, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5919–5922; b) J. F. Cameron, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4303–4313; c) J. F. Cameron, C. G. Willson, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12925–12937. Weiterführende Arbeiten wurden bei Ciba Spezialchemikalien durchgeführt, z.B.: d) J.-L. Birbaum, M. Kunz, A. Kimura, H. Kura, H. Oka, H. Nakashima, Eur. Pat. Appl. 898202, **1999**; e) K. Studer, T. Jung, K. Dietliker, J. Benkhoff, E. Sitzmann, N. Dogan, RadTech e/5 **2006**.
- [9] Das für die Synthese der Azobenzole verwendete Verfahren wurde erstmals beschrieben von: a) Y.-K. Lim, K.-S. Lee, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 979–982; b) Y.-K. Lim, S. Choi, K. B. Park, C.-G. Cho, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2603–2606.
- [10] Für nähere Details siehe Hintergrundinformationen.
- [11] Das konformative Verhalten von Piperidinen wird beschrieben in: E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 740, zit. Lit.
- [12] CCDC 686676 ((E)-**4b**) und 686677 ((Z)-**4b**) enthalten die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich..
- [13] Detaillierte experimentelle und theoretische Untersuchungen zum konformativen Verhalten in Lösung sollen an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [14] a) L. Henry, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265–1268. Ein aktueller Übersichtsartikel: b) F. A. Luzzio, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945, zit. Lit.
- [15] Die Katalysatoren **4a–c** wurden in ihrer isolierten Form – d.h. entweder als reines *E*-Isomer oder als Mischung von *Z*- und *E*-Isomer im photostationären Zustand – eingesetzt, um die Analyse der kinetischen Daten zu vereinfachen.
- [16] Anmerkung bei der Korrektur: Nach Einreichen dieses Manuskripts wurde die Photomodulation von Lewis-Acidität in Dithienylethen-basierten Boronaten beschrieben: V. Lemieux, M. D. Spantulescu, K. M. Baldridge, N. R. Branda, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5112–5115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5034–5037.