

Knotaxane

Knotaxane – Rotaxane mit Knoten als Stopper**

Oleg Lukin, Takateru Kubota, Yoshio Okamoto,
Frauke Schelhase, Albena Yoneva, Walter M. Müller,
Ute Müller und Fritz Vögtle*

Professor Karl Heinz Dötz
zum 60. Geburtstag gewidmet

In einer früheren Veröffentlichung^[1] haben wir den Namen „Knotaxane“ für eine noch unbekannte Verbindungsfamilie

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dr. O. Lukin, Dipl.-Chem. F. Schelhase, Dipl.-Chem. A. Yoneva, W. M. Müller, U. Müller
Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Gerhard-Domagk-Straße 1, 53121 Bonn (Deutschland)
Fax: (+49) 228-735-662
E-mail: voegt@uni-bonn.de

Dr. T. Kubota, Prof. Dr. Y. Okamoto
Department of Applied Chemistry
Graduate School of Engineering
Nagoya University
Chikusa-ku, Nagoya 464-8603 (Japan)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung (Sonderforschungsbereich 624). O.L. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium. Dipl.-Chem. S. Bitter, Dipl.-Chem. R. Henkel und Dipl.-Chem. J. Brüggemann danken wir für die Aufnahme von MALDI-TOF-Massenspektren.

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

eingeführt: Rotaxane, deren Stopper von molekularen Knoten gebildet werden. Hier berichten wir über die erste erfolgreiche Synthese zweier Vertreter dieser neuen topologischen Molekülarchitektur und über ihre Racematspaltung. Das Interesse an diesen Verbindungen ergibt sich einerseits aus ihrer topologischen Chiralität,^[2] da anders als in der klassischen Stereochemie das große Molekülgerüst als solches wegen seiner Verschlingung „nanochiral“ ist. Sie sollten daher über eine ausgeprägte Chiralität verfügen,^[3] die interessante chiroptische Eigenschaften und chirale Induktionen erwarten lässt. Andererseits macht der Einsatz der Rotaxan-Plattform^[2,4,5] eine solche Anordnung zu einer attraktiven Architektur mit der Option, den Drehsinn^[6] von Rotationen oder das „Pendeln“^[4c] von mechanisch verbundenen Bestandteilen zu steuern.

In unseren früheren Arbeiten^[1] stieß die Herstellung von mehrfach kovalent verknüpften Knotanen bisher trotz großer Fortschritte bei der Synthese und Derivatisierung von Knotenverbindungen auf Schwierigkeiten, da sie die Verfügbarkeit selektiv funktionalisierter molekularer Knoten voraussetzt; diese sind jedoch noch nicht leicht zugänglich.^[1,7,8] Unser erster Versuch zur Synthese eines Knotaxans^[1] mithilfe der Phenolat-Abfangmethode^[9] erwies sich wegen der partiellen Zersetzung der Ausgangsverbindung **1** in basischer Lösung als Fehlschlag.

Eine alternative Amid-Rotaxan-Synthese^[10] stellte sich nun als vorteilhaft heraus. Ausgangspunkt ist ein Wasserstoffbrücken-gebundenes Templat, das die Durchfädung von Dicarbonsäuredichloriden durch makrocyclische Tetraamide unter milden Bedingungen erlaubt. Die Umsetzung des Monohydroxy-Knotans **1** mit Isophthaloylchlorid in Gegenwart des Sulfonamid-Makrocyclus **2** ergab jedoch keine nachweisbare Rotaxan-Bildung, sondern lediglich die molekulare Hantel **3** (17%). Das Überprüfen mit Molekülmodellen und die geringe Ausbeute von **3** legten nahe, dass die voluminösen Knotenstopper sowie die Kürze der Isophthaloyl-Achse das Durchfädeln von **2** und damit die Knotanbildung sterisch behindern.

Deshalb entwarfen wir die längere Achse **4**, die gemäß Molekülmechanik-Rechnungen den Makrocyclus **2** eher durchfädeln können sollte, weil die sterischen Wechselwirkungen der mechanisch zu verbindenden Teile im Übergangszustand und im Produkt geringer sind. Acylierung von Anilin mit Isophthaloylchlorid und anschließende Sulfochlorierung des Isophthaloyldiphenyldiamids mit Chlorsulfonsäure führten zur neuen Achse **4**. Umsetzung von **4** mit dem Monohydroxy-Knotan **1** ergab die Hantel **5a** und das gewünschte Knotaxan **6a** in 55 % bzw. 19 % Ausbeute. Die Strukturen von **5a** und **6a** wurden durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie und ¹H-NMR-Spektroskopie bewiesen. Unter verschiedenen Ionisierungsbedingungen beobachteten wir entweder nur Peaks für die Molekülonen oder charakteristische Fragmentierungsmuster für die Spaltung des Sulfonsäureesters. Das Auftreten des Molekülonenpeaks von **2** ($M^+ = 997$) im MALDI-TOF-Spektrum von **6a** bei höherem Ionisierungspotential lässt keine Zweifel an einer wirksamen mechanischen Bindung zwischen den Bauteilen des Knotaxans zu. ¹H-NMR-Spektren von **5a** und **6a** in [D₆]DMSO zeigen das Amid-Signalmuster.^[1] Die anderen Signale sind

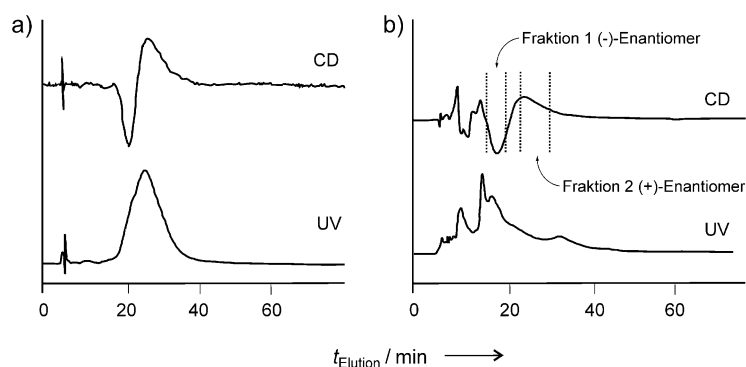
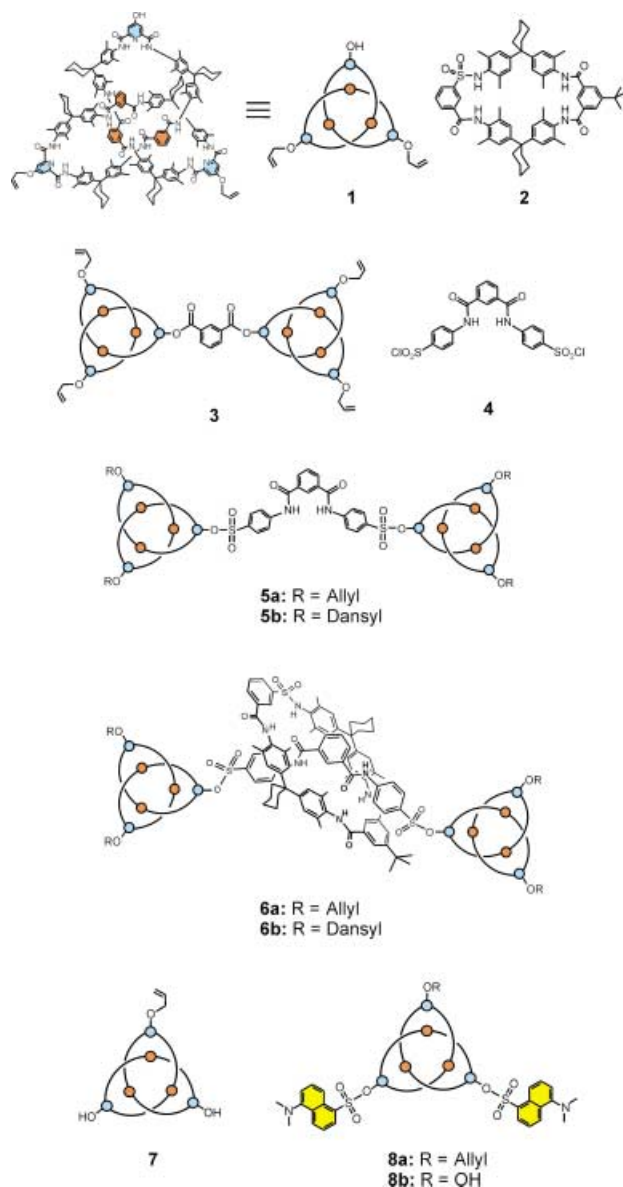


Abbildung 1. a) Trennung der Enantiomere von **5a** (Säule: Chiralpak AD, Eluent: Hexan/ CHCl_3 = 30:70, CD-Detektion bei 254 nm); b) Trennung der Enantiomere von **6a**. (Säule: Chiralpak AD, Eluent: Hexan/ CHCl_3 /2-Propanol = 60:40:3, CD-Detektion bei 254 nm).

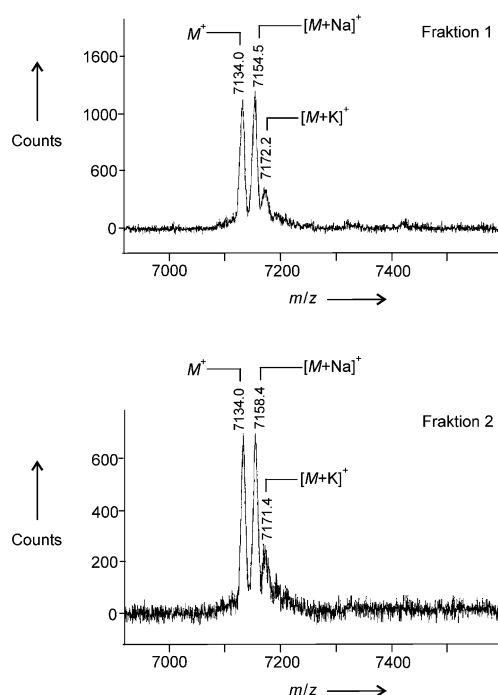


Abbildung 2. Ausschnitt der MALDI-TOF-Massenspektren der Fraktionen 1 und 2 von **6a**. (Matrix: 2,4,6-Trihydroxyacetophenon).

gleichfalls in Einklang mit den Zuordnungen für mono-*O*-sulfonylierte Knotane, über die wir kürzlich berichtet haben.^[1,11]

Die D,L-Paare des Knotaxans **6a** und der Hantel **5a** konnten nur mithilfe von nicht kommerziellem „Chiralpak AD“-Säulenmaterial^[12] getrennt werden, das Tris(3,5-dimethylphenylcarbamoyl)amylose kovalent an einen Kieselgel-Träger gebunden enthält. Die UV- und CD-Spektren in Abbildung 1 zeigen, dass die Enantiomere von **5a** und **6a** getrennt werden konnten. Das Chromatogramm von **6a** weist jedoch einige Peaks auf, die auf Verunreinigungen hindeuten, was die Schwierigkeiten der präparativen Reinigung widerspiegelt. Abbildung 2 zeigt MALDI-TOF-Massenspektren, die die erfolgreiche Reinigung beider Enantiomere des Knotaxans **6a** bestätigen. Die *meso*-Formen von **5a** und **6a** sind allerdings schwer zu identifizieren. In beiden Fällen überlappen die beiden Fraktionen mit denjenigen der Enantiomere. Die Circular dichroismen der präparativ getrennten Enantiomere von **5a** und **6a** (Abbildung 3) zeigen, dass

sich die chiroptischen Eigenschaften durch den Sulfonamid-Reif des Rotaxans im Vergleich zur entsprechenden Hantel nur wenig ändern.

Die Nachteile des ersten Knotaxans **6a** (schlechte Löslichkeit, Schwierigkeiten bei Reinigung und Trennung) regten uns dazu an, neue Knoten-Stopper zu entwickeln. Wir haben kürzlich gezeigt, dass die Löslichkeit von Knotanen durch Einführung bestimmter Substituenten wie Fréchet-Dendrons^[9] und Phosphoryl-Gruppen^[11] an der Peripherie der Knoten stark beeinflusst wird. 5-(Dimethylamino)naphthalin-1-sulfonyl(Dansyl)-Gruppen, die sowohl lipophil als auch polar sind, schienen in dieser Hinsicht attraktiv. Zur Synthese eines Knotaxans mit verbesserter Löslichkeit benötigt man ein Knotan, das eine Hydroxy- und zwei Dansylgruppen trägt.

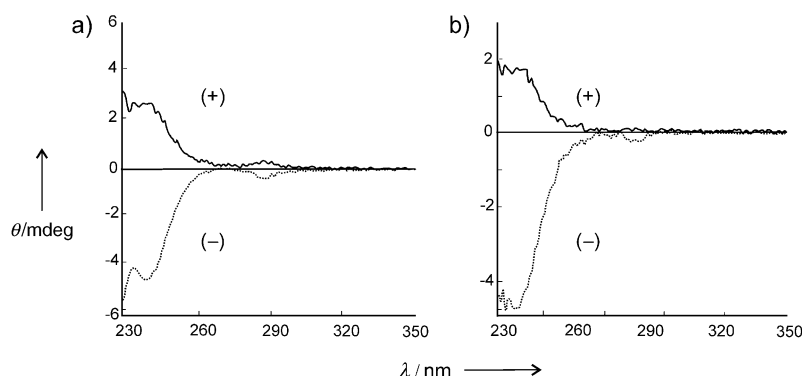


Abbildung 3. Circulardichroismen von a) Hantel **5a**; b) Knotaxan **6a**. ($d=0.1$ mm, CHCl_3).

Wir gingen von Dihydroxyallyloxy-Knotan **7** aus, dessen Isolierung hier erstmals beschrieben wird. Die Sulfonylierung von **7** mit Dansylchlorid und anschließendes Entfernen der Allyl-Schutzgruppe des Intermediats **8a** mit Bu_3SnH führten rasch zum gewünschten Monohydroxy-Knotan **8b**. Das neue Knotaxan **6b** wurde aus **8b** analog zur oben für **6a** beschriebenen Methode in 20% Ausbeute synthetisiert. Die chromatographische Reinigung von **6b** an Kieselgel war erwartungsgemäß einfacher als bei **6a**. HPLC-Analyse, ^1H -NMR- und MALDI-TOF-Massenspektren bestätigen die Reinheit von **6b**. Anders als **6a** löst sich das neue Knotaxan **6b** ausgezeichnet in Alkoholen, was seine Enantiomerentrennung an kommerziellem, nicht kovalentem Chiralcel-OD-HPLC-Material^[13] ermöglichte. Abbildung 4 zeigt die Circular dichroismen der Enantiomere von **6b**. Ähnlich wie bei **6a** überlappen auch hier *meso*- und D,L-Fractionen.

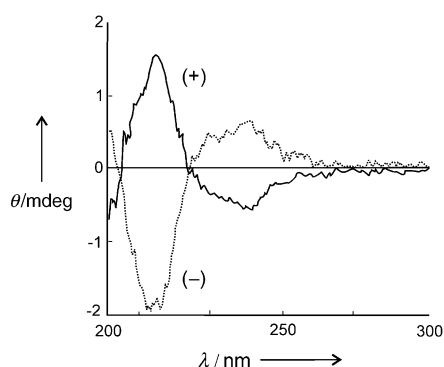


Abbildung 4. Circulardichroismen von Knotaxan **6b**. ($d=0.1$ mm, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Die erfolgreiche Synthese des ersten Knotaxans demonstriert den Fortschritt bei der Herstellung solcher topologischer Verbindungen. Erstmals werden zudem drei topologisch stereogene Einheiten sowohl kovalent als auch mechanisch zusammengehalten. Schema 1 zeigt die Analogie zwischen der Chiralitätszuordnung der Hantel und des Knotaxans (einschließlich Deskription der Konfigurationszuordnung) und der Beschreibung offenkettiger Zuckersäuren, die Emil Fischer 1891 entwickelt hatte.^[14]

Topologische Chiralität	Klassische Chiralität

Schema 1. Analogie der topologischen Deskriptoren in chiralen Hanteln (z. B. **3** und **5a,b**) und Knotaxanen (**6a,b**) zur Fischer-Projektion von offenkettigen chiralen Dicarbonsäuren. \circ = (+)-Knoten, \bullet = (–)-Knoten.

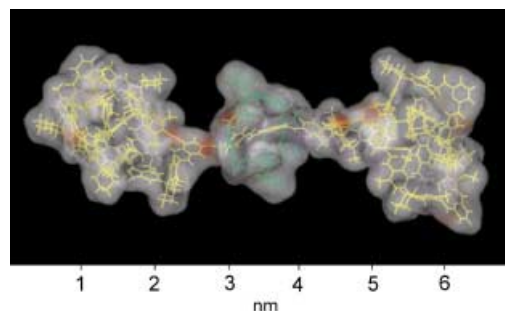


Abbildung 5. MMX-energieminimiertes Modell des Knotaxans **6**. (CPK-Oberfläche, Allyl-/Dansyl-Substituenten an der Knotenperipherie sind nicht gezeigt).

auf der Achse, um die Chiralitätsanalogie mit Zuckerderivaten (Schema 1) auf Hexosen zu erweitern und die Auswirkungen der topologischen Chiralität in diesen Verbindungen zu untersuchen.

Experimentelles

Die Synthesen der Verbindungen **3–8** sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.

Eingegangen am 26. Mai 2003 [Z51981]

Stichwörter: Circular dichroismus · Enantiomerentrennung · Molekulare Maschinen · Rotaxane

- [1] O. Lukin, J. Recker, A. Böhmer, W. M. Müller, T. Kubota, Y. Okamoto, M. Nieger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 458–461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 442–445.
- [2] *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots, A Journey Through the World of Molecular Topology* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [3] F. Vögtle, S. Grimme, J. Hormes, K.-H. Dötz, N. Krause in *Interactions in Molecules—Electronic and Steric Effects. Sonderforschungsbereiche (DFG)* (Hrsg.: S. D. Peyerimhoff), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [4] Rotaxan-Systeme wurden bereits in zahlreichen molekularen Shuttles und Elektronentransfer-Systemen eingesetzt. Neue Beispiele: a) N. Watanabe, N. Kihara, Y. Furusho, T. Takata, Y. Araki, O. Ito, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 705–707; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 681–683; b) T. Da Ros, D. M. Gudi, A. F. Morales, D. A. Leigh, M. Prato, R. Turco, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 689–691; c) M. Belohradsky, A. M. Elizarov, J. F. Stoddart, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1719–1728; d) S. Chia, J. Cao, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2513–2517; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2447–2451; e) A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Wurpel, *Science* **2001**, *291*, 2124–2128; f) V. Bermudez, N. Capron, T. Gase, F. G. Gatti, F. Kajzar, D. A. Leigh, F. Zerbetto, S. W. Zhang, *Nature* **2000**, *406*, 608–611.
- [5] Synthesen von Rotaxanen mit zentrochiralen Stoppern wurden gleichfalls beschrieben: a) A. Archut, W. M. Müller, S. Baumann, M. Habel, F. Vögtle, *Liebigs Ann.* **1997**, 495–499; b) T. Schmidt, R. Schmieder, W. M. Müller, B. Kiupel, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2003–2007; c) P. R. Ashton, J. A. Bravo, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 899–908.
- [6] a) N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 6749; b) N. Koumura, E. M. Geertsema, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12005–12006; c) N. Koumura, E. M. Geertsema, A. Meetsma, M. B. van Gelder, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5037–5051; d) C. A. Stanier, S. J. Alderman, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1847–1850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1769–1772.
- [7] Die bekannten molekularen Knoten waren meist nicht funktionalisiert oder nicht für weitere Reaktionen vorgesehen: a) C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 189–192; b) R. F. Carina, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9110–9116; c) G. Rapenne, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 994–1001; d) S. C. J. Meskers, H. P. J. M. Dekkers, G. Rapenne, J.-P. Sauvage, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2129–2134; e) H. Adams, E. Ashworth, G. A. Breault, J. Guo, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Nature* **2001**, *411*, 763; f) P. R. Ashton, O. A. Matthews, S. Menzer, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Liebigs Ann.* **1997**, 2485–2494; g) O. Safarowsky, M. Nieger, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1699–1701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1616–1618.
- [8] J. Recker, W. M. Müller, U. Müller, T. Kubota, Y. Okamoto, M. Nieger, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4434–4442.
- [9] a) G. M. Hübner, J. Gläser, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 395–398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 383–386; b) C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 21–24.
- [10] F. Vögtle, M. Händel, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, F. Ott, T. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1995**, 739–743.
- [11] O. Lukin, W. M. Müller, U. Müller, A. Kaufmann, C. Schmidt, J. Leszczynski, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2003**, 3507–3517.
- [12] N. Enomoto, S. Furukawa, Y. Ogasawara, H. Akano, Y. Kawamura, E. Yashima, Y. Okamoto, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 2798–2804.
- [13] a) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5357–5359; b) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Chromatogr.* **1986**, *363*, 173–186.
- [14] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1836; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2683; c) G. Helmchen, *Methods Org. Chem.* (Houben-Weyl), *4th ed.* 1952–, Vol. E21, **1995**; d) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New-York, **1994**; e) H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4619–4632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4439–4451.
- [15] C. A. Schalley, K. Beizai, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 465–476.
- [16] C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10547–10548.