

Bikonformativer Bisdecalin-Schalter

Konformative Kupplung zweier Konformationsschalter^{**}

Michael Karle, Dirk Bockelmann, Dirk Schumann,
Christian Griesinger* und Ulrich Koert*

Als molekulare Schalter bezeichnet man Moleküle, die auf einen externen Stimulus hin reversibel zwischen zwei oder mehreren Zuständen wechseln können (An, Aus).^[1] Man unterscheidet Photoschalter/chiroptische Schalter,^[2] Redox-

[*] Prof. Dr. U. Koert, Dipl.-Chem. M. Karle, Dipl.-Chem. D. Schumann
Fachbereich Chemie
Philipps-Universität Marburg
Hans-Meerwein-Straße, 35032 Marburg (Deutschland)
Fax: (+49) 6421-2825-677
E-mail: koert@chemie.uni-marburg.de
Prof. Dr. C. Griesinger, Dipl.-Chem. D. Bockelmann
Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie
NMR-basierte Strukturbioologie
Am Fassberg 11, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-201-2201
E-mail: cigr@nmr.mpibpc.mpg.de

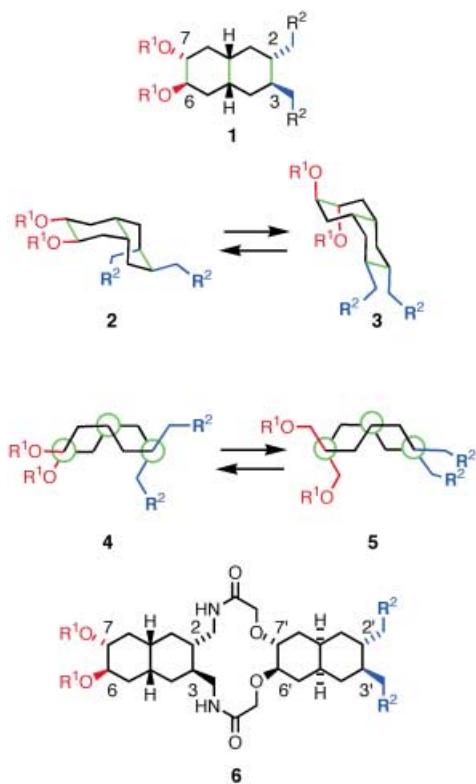
[**] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Max-Planck-Gesellschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Pinguin-Stiftung unterstützt.



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

Schalter,^[3] schaltbare Rotaxane und Catenane^[4] sowie schaltbare allosterische Rezeptoren.^[5] Konformationsschalter weisen ein bikonformatives Grundgerüst auf. Bikonformative *cis*-Decaline^[6] und *cis,anti,cis*-Perhydroanthracene^[7] haben sich bereits als Schaltelemente zur molekularen Signaltransduktion durch konformative Transmission bewährt.^[8]

Ein 2,3,6,7-tetrasubstituiertes *cis*-Decalin vom Typ **1** kann die beiden Grundzustandskonformationen **2** und **3** einnehmen (Schema 1).^[6] Der doppelte Ringflip der beiden *all*-Sesselkonformere von **1** lässt sich auch mit einer Newman-Projektion entlang der grün gekennzeichneten C-C-Bindungen veranschaulichen (**4**→**5**).

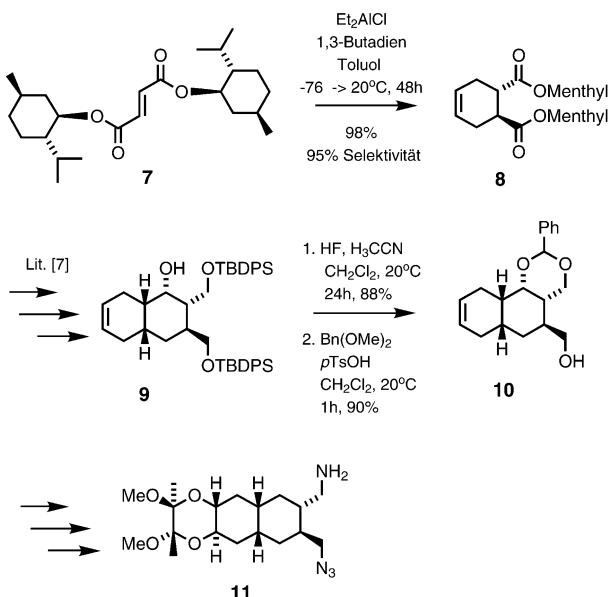


Schema 1. Tetrasubstituiertes *cis*-Decalin **1** mit Doppelringflip **2**→**3** (**4**→**5** in der Newman-Projektion). **6** ist der Prototyp eines gekuppelten Bisdecalins.

Um mit Konformationsschaltern größere Distanzen zu überbrücken (etwa zur Signaltransduktion) oder um sie zu molekularen Schaltkreisen zu verknüpfen, müssen zwei oder mehrere Konformationsschalter gekuppelt werden.^[9] Hier untersuchen wir, ob sich ein 14-gliedriges Makrobislactam vom Typ **6** zur konformativen Kupplung zweier *cis*-Decalin-Schalter eignet.^[10] Laut Kraftfeldrechnungen sollte der 14-gliedrige Ring in **6** zwei Niedrigenergiekonformationen einnehmen: eine mit einer *all*-äquatorialen Orientierung der vier Anknüpfungspunkte an die beiden Decalineinheiten (Positionen 2,3,6',7' in **6**) und eine mit einer *all*-axialen Orientierung. Hier berichten wir über die Synthese von **6** und geben eine Antwort auf die Frage, ob ein Doppelringflip in der „linken“ Decalineinheit über den 14-gliedrigen Bislactamring

hinweg einen Doppelringflip in der „rechten“ Decalineinheit auslösen kann.

Eine bereits beschriebene Synthese von **1** liefert das Produkt nur in racemischer Form.^[6a] Um aber zwei Decaline vorhersagbar und kontrolliert zu verknüpfen, musste ein enantioselektiver Syntheseweg zu tetrasubstituierten Decalinen vom Typ **1** entwickelt werden (Schema 2). Angewendet



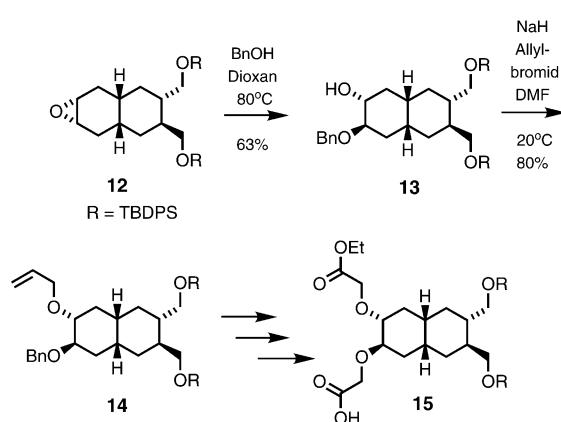
Schema 2. Enantioselektive Synthese des tetrasubstituierten Azidoaminomethyldecalins **11**. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

wurde eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion^[11] von Dimenthylfumarat (**7**) mit 1,3-Butadien zum Cyclohexen **8**. Nach Abspaltung der chiralen Auxiliare wurde in wenigen Stufen der Alkohol **9** erreicht. Details der Synthese und experimentelle Daten zu wichtigen Syntheseprodukten befinden sich in den Hintergrundinformationen. Nach Abspaltung der beiden Silylether in **9** können die beiden resultierenden primären Hydroxygruppen durch Bildung des Benzylidenacetals **10** differenziert werden. Aus **10** wurde analog zur racemischen Route das Azidoaminomethyldecalin **11** erhalten, der vollständig funktionalisierte linke Decalinbaustein für **6** (siehe Hintergrundinformationen).

Ein Schlüsselschritt bei der Synthese des rechten Decalinbausteins war die regioselektive Öffnung des Epoxids **12** mit Benzylalkohol zum *trans*-dixialen β -Benzyloxyalkohol **13**, der über die Zwischenstufe **14** in die Monocarbonsäure **15** überführt werden konnte (Schema 3 und Hintergrundinformationen).

Die Synthese des 14-gliedrigen Bislactams **17** begann mit der HBTU-vermittelten Kupplung von **11** und **15** zum Amid **16** (Schema 4). Nach Hydrolyse des Ethylesters und anschließender Azidreduktion konnte die resultierende Aminocarbonsäure zu dem Bislactam **17** cyclisiert werden.

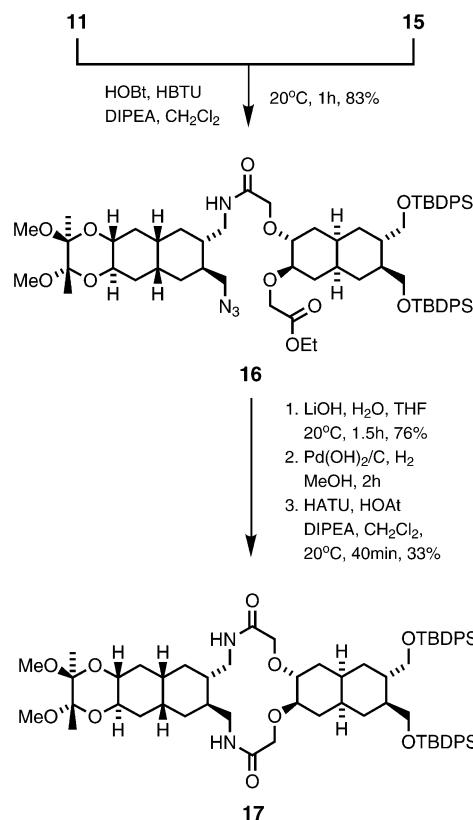
Die Bisacetalgruppe in **17** fixiert die O-Substituenten an C6 und C7 in äquatorialen Positionen. Die Struktur des Gesamt moleküls, die sich durch diese kovalente Klammerung der linken Decalineinheit ergibt, und insbesondere die axial/



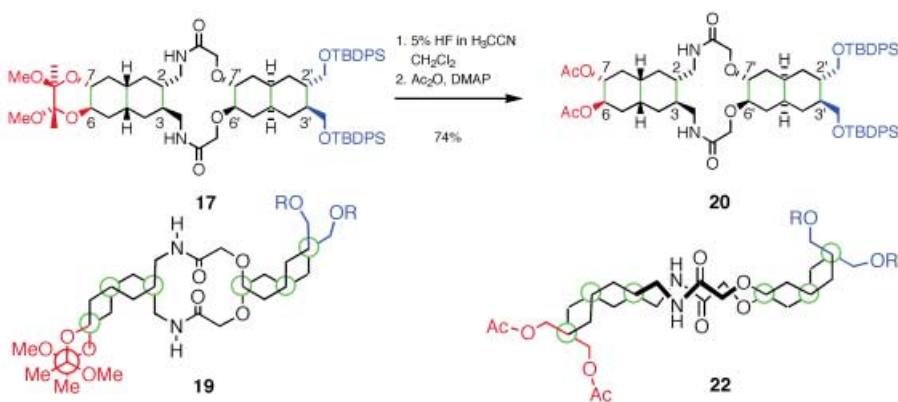
Schema 3. Synthese des enantiomerenreinen Decalins **15**.

äquatorial-Anordnungen der vier Substituenten jeder Decalineinheit, konnte durch DQF-COSY- und ROESY-Experimente in CDCl_3 zweifelsfrei bestimmt werden. Die Strukturparameter (ROE-Kontakte und Torsionswinkel, siehe Hintergrundinformationen) wurden als Grundlage für Molecular-Modeling-Rechnungen verwendet (InsightII/Discover, CVFF). Es wurden zehn strukturell verwandte Niedrigenergiiformen (z. B. **18** in Schema 5) mit Doppelsesselkonformation der Decalineinheiten identifiziert. Strukturelle Unterschiede ergaben sich in der lokalen Konformation des 14-gliedrigen Bislactamrings.

In der linken Decalineinheit führt die äquatoriale Verankerung der C6- und C7-Substituenten zu einer axialen Positionierung der C2- und C3-Substituenten. Dies wiederum bewirkt eine axiale Orientierung der C6'- und C7'-Substituenten in der rechten Decalineinheit, was schließlich zur



Schema 4. Verknüpfung der beiden Decalinbausteine zum Amid **16** und Ringschluss zum Bislactam **17**. HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, HBTU = 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, DIPEA = Diisopropylethylamin, HATU = 2-(1-Hydroxy-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol.



Schema 5. Das Lösen der Bisacetalklammer (**17**→**20**) führt zu einem Doppelringflip in der linken Decalineinheit, der durch konformativ Kuppelung über das 14-gliedrige Bislactam einen Doppelringflip in der rechten Decalineinheit induziert (**18**→**21** oder **19**→**22**). **19** und **22** sind Newman-Projektionen entlang der grün markierten C-C-Bindungen in **17** bzw. **20**.

äquatorialen Orientierung der C2'- und C3'-Substituenten am äußeren rechten Molekülende führt.

Die kovalente Bisacetalklammer wurde durch Einwirkung von HF gespalten, wobei die TBDPS-Gruppen bemerkenswerterweise nicht beeinträchtigt wurden.^[12] Das resultierende Diol wurde als Diacetat **20** geschützt, um die NMR-Analysen zu erleichtern. Wiederum ergaben die auf Grundlage der NMR-Daten (ROE-Kontakte und Torsionswinkel, siehe Hintergrundinformationen) durchgeführten Kraftfeldrechnungen von **20** mehrere energiearme Konformationen mit einer eindeutigen, einheitlichen Struktur (z.B. **21** in Schema 5) der beiden Decalindoppelsessel und Variationen im 14-gliedrigen Ring. In der linken Decalineinheit sind die beiden O-Substituenten an C6 und C7 nun in axiale Positionen gewechselt.^[13] Daraus resultiert ein Doppelringflip der Decalineinheit und eine äquatoriale Anordnung der Substituenten an C2 und C3. Dieser Konformationswechsel wird über den 14-gliedrigen Bislactamring an die rechte Decalineinheit weitergegeben und führt dort ebenfalls zu einem Doppelringflip. Die Substituenten an C6' und C7' nehmen nun äquatoriale Positionen ein, und die vormals äquatorialen Substituenten an C2' und C3' wechseln in axiale Positionen.

Dies ist das erste Beispiel für die konformative Kupplung zweier Decalinschalter durch einen 14-gliedrigen Bislactamring. Die Schaltdistanz vom linken (C6, C7) zum rechten Molekülende (C2', C3') beträgt ca. 15 Å. Die Methode sollte die Reihenschaltung von mehr als zwei bikonformativen Decalinen ermöglichen. Eine Funktionskette von drei Decalinen, die über zwei Bislactamringe gekuppelt sind, könnte hinreichend lang sein, um den lipophilen Bereich einer Phospholipid-Doppelschicht zu überbrücken und so die Signaltransduktion durch Membranen zu ermöglichen.

Zusammenfassend wurde die Kupplung zweier bikonformativer Decalineinheiten über einen 14-gliedrigen Bislactamring beschrieben. Damit ist der Weg frei für Anwendungen von gekuppelten Konformationsschaltern, z.B. in der Signaltransduktion, zum Schalten von Ionenkanälen oder in molekularen Schaltkreisen.^[14]

Eingegangen am 12. Juni 2003 [Z52130]

Stichwörter: Bislactame · Decalin · Konformationsanalyse · Molekulare Schalter · NMR-Spektroskopie

- [1] a) *Molecular Switches* (Hrsg.: B. L. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) A. P. de Silva, H. Q. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515–1566; c) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] Ausgezeichnete Übersichten: a) *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683–1890 (Themenheft Photochromism: Memories and Switches); b) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 504–513.
- [3] a) L. Zelikovich, J. Libman, A. Shanzer, *Nature* **1995**, *374*, 790–792; b) D. Kalny, M. Elhabiri, T. Moav, A. Vaskevich, I. Rubinstein, A. Shanzer, A.-M. Albrecht-Gary, *Chem. Commun.* **2002**, 1426–1427; c) H. Plenio, C. Aberle, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4438–4446.

- [4] a) R. A. Bissel, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, *369*, 133–137; b) P. R. Ashton, V. Balzani, J. Becher, A. Credi, M. C. T. Fyfe, G. Mattersteig, S. Menzer, M. B. Nielsen, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3951–3957; c) M. Bauer, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1675–1686.
- [5] a) S. Shinkai in *Molecular Switches* (Hrsg.: B. Feringa), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 281; b) S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 494–503.
- [6] a) U. Koert, R. Krauss, H.-G. Weinig, C. Heumann, B. Ziemer, C. Mügge, M. Seydack, J. Bendig, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 575–586; Studien mit substituierten Cyclohexanen: b) M. Raban, D. L. Burch, E. R. Hertelano, D. Durocher, D. Kost, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1283–1287; c) V. V. Samoshin, O. A. Zelenkina, I. V. Yartseva, N. S. Zefirov, *Zh. Org. Khim.* **1987**, *23*, 2244–2245; d) V. V. Samoshin, V. A. Chertkov, L. P. Vaatlina, E. K. Dobretsova, N. A. Simonov, L. P. Katorsky, D. E. Gremyachinsky, H.-J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3981–3984; e) G. W. Buchanan, K. Bourque, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3963–3966.
- [7] a) H.-G. Weinig, R. Krauss, M. Seydack, J. Bendig, U. Koert, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2075–2088; b) R. Krauss, H.-G. Weinig, M. Seydack, J. Bendig, U. Koert, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1905–1908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1835–1837; c) J. Berninger, R. Krauss, H.-G. Weinig, U. Koert, B. Ziemer, K. Harms, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 875–884.
- [8] a) R. Krauss, U. Koert, *Synlett* **2003**, 598–608; Beispiele für andere Konformationsschalter: b) H. Yuasa, H. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5089–5090; c) S. E. O'Connor, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2296; d) H. J. Schneider, F. Werner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 490–491; e) V. A. Palyulin, S. V. Emets, V. A. Chertkov, C. Kasper, H.-J. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3479–3482; f) J. N. H. Reek, H. Engelkamp, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 716–722.
- [9] Nichtkonformativ Kupplung: F. M. Raymo, S. Giordani, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3475–3478.
- [10] Das Konzept der makrocyclischen Konformationskontrolle wurde mit Erfolg in der Naturstoffsynthese eingesetzt: a) „Selectivity—A Goal for Synthetic Efficiency“: W. C. Still in *Workshop Conferences Hoechst, Vol. 14* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1983**; b) G. Quinkert, N. Heim, J. Glenneberg, U.-M. Billhardt, V. Autze, J. W. Bats, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 363–365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 362–364.
- [11] K. Furuta, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4507–4510. Die Bestimmung der Stereoselektivität und die stereochemische Zuordnung des Reaktionsprodukts erfolgte nach der reduktiven Entfernung der Menthylester. Details befinden sich in den Hintergrundinformationen.
- [12] a) S. V. Ley, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2410–2412; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *106*, 2290–2292; b) J.-L. Montchamp, F. Tian, M. E. Hart, J. W. Frost, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3897–3899.
- [13] Der Wechsel der C6, C7-Substituenten in die axiale Position lässt sich auch aus den Kopplungsmustern im DQF-COSY-Spektrum entnehmen: H6 und H7 zeigen nun eine für bisäquatoriale Protonen charakteristische kleine Kopplungskonstante.
- [14] Übersicht: a) V. Balzani, M. Gomez-Lopez, J.-F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 405–414; ausgewählte Beispiele: b) T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature* **1999**, *401*, 150–152; c) N. Kourumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delde, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152–154; d) A. P. de Silva, N. D. McClenaghan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3965–3966.