

**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).<sup>[1]</sup> Man unterscheidet Photoschalter/chiroptische Schalter,<sup>[2]</sup> 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 Strukturbiologie  
Am Fassberg 11, 37077 Göttingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 551-201-2201  
E-mail: cigr@nmr.mpibpc.mpg.de

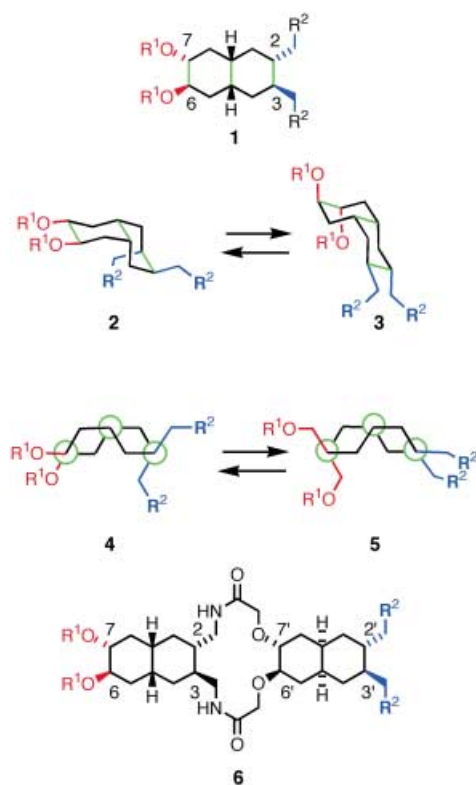
[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Volkswagen-Stiftung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Max-Planck-Gesellschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Pinguin-Stiftung unterstützt.



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

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

Ein 2,3,6,7-tetrasubstituiertes *cis*-Decalin vom Typ **1** kann die beiden Grundzustandskonformationen **2** und **3** einnehmen (Schema 1).<sup>[6]</sup> 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**).

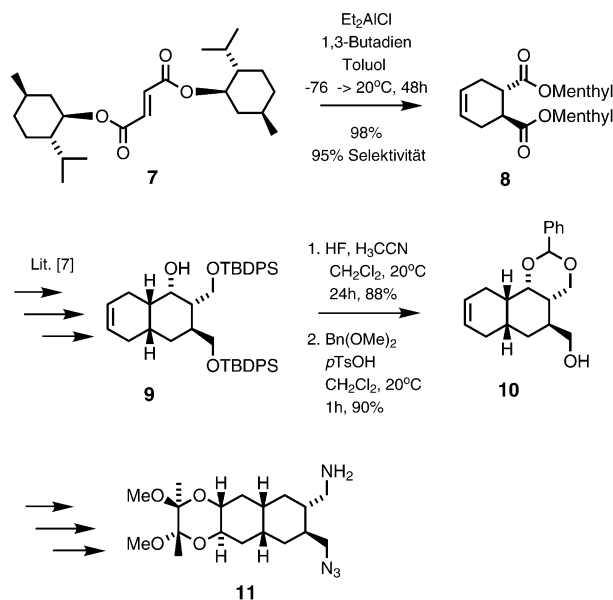


**Schema 1.** Tetrasubstituiertes *cis*-Decalin **1** mit Doppelringflip **2**→**3** (**4**→**5** in der Newman-Projektion). **6** ist der Prototyp eines gekoppelten Bisdecals.

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.<sup>[9]</sup> Hier untersuchen wir, ob sich ein 14-gliedriges Makrobislactam vom Typ **6** zur konformativen Kupplung zweier *cis*-Decalin-Schalter eignet.<sup>[10]</sup> 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.<sup>[6a]</sup> Um aber zwei Decaline vorhersagbar und kontrolliert zu verknüpfen, musste ein enantioselektiver Syntheseweg zu tetrasubstituierten Decalinen vom Typ **1** entwickelt werden (Schema 2). Angewendet



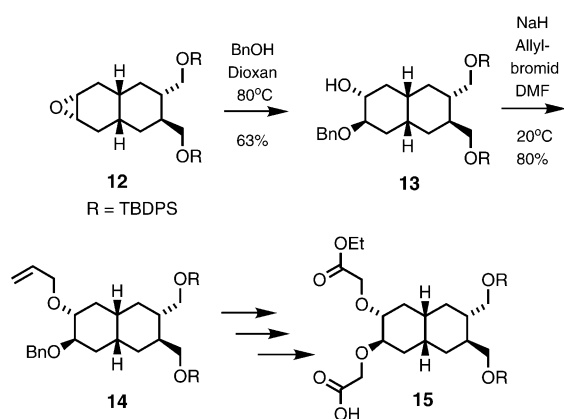
**Schema 2.** Enantioselective Synthese des tetrasubstituierten Azidoaminomethyldecals **11**. TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

wurde eine stereoselektive Diels-Alder-Reaktion<sup>[11]</sup> von Dimethylfumarat (**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 regioselective Öffnung des Epoxids **12** mit Benzylalkohol zum *trans*-di axialen  $\beta$ -Benzyl oxyalkohol **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.

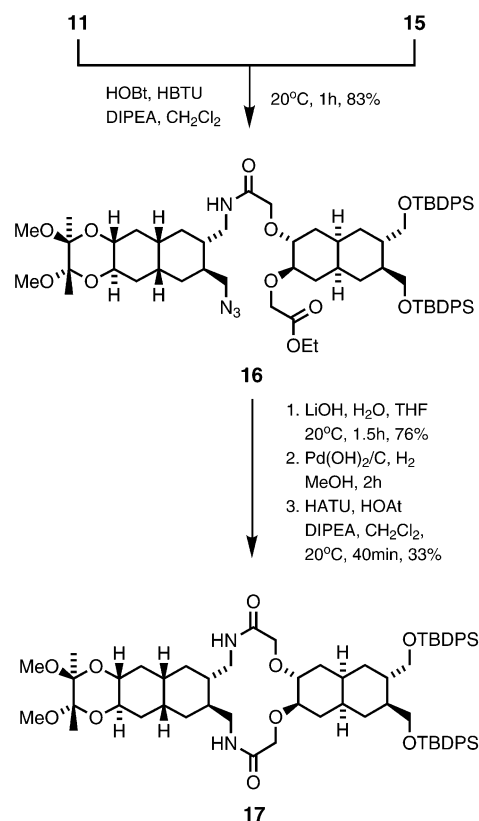
Die Bisacetalgruppe in **17** fixiert die O-Substituenten an C6 und C7 in äquatorialen Positionen. Die Struktur des Gesamt moleküls, die sich durch diese kovalente Klammerung der linken Decalineinheit ergibt, und insbesondere die axial/



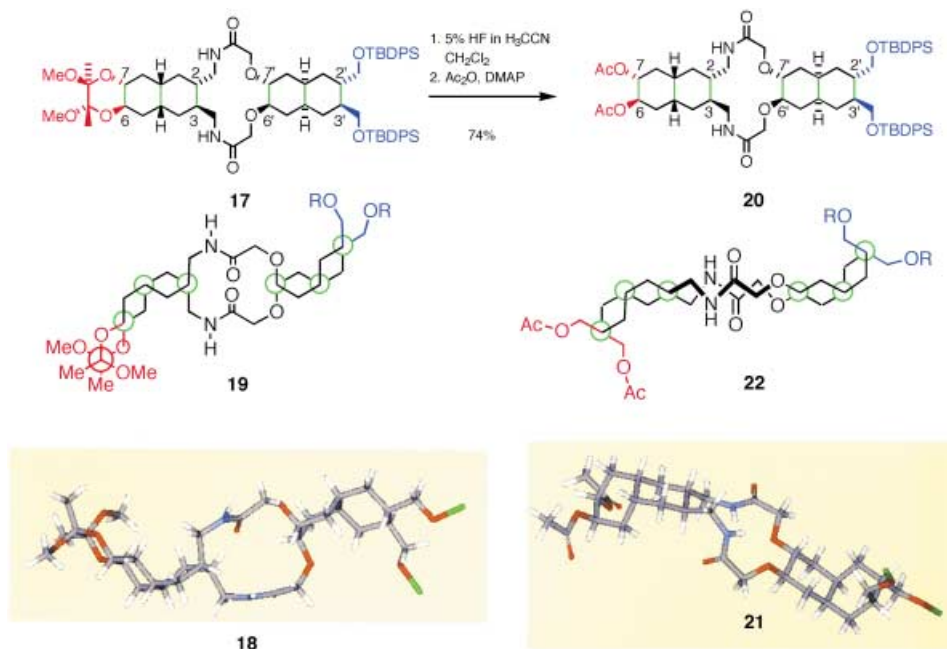
**Scheme 3.** Synthese des enantiomerenreinen Decalins **15**.

äquatorial-Anordnungen der vier Substituenten jeder Decalineinheit, konnte durch DQF-COSY- und ROESY-Experimente in  $\text{CDCl}_3$  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 Niedrigenergieformen (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



**Scheme 4.** Verknüpfung der beiden Decalinbausteine zum Amid **16** und Ringschluss zum Bislactam **17**. HOBT = 1-Hydroxybenzotriazol, HBTU = 2-(1-H-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.



**Scheme 5.** Das Lösen der Bisacetatklammer (**17**→**20**) führt zu einem Doppelringflip in der linken Decalineinheit, der durch konformative 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.<sup>[12]</sup> 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.<sup>[13]</sup> Daraus resultiert ein Doppelringflip der Decalineinheit und eine äquatoriale Anordnung der Substituenten an C2 und C3. Dieser Konformationswechsel wird über den 14-gliedrigen Bisactamring 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 Bisactamring. 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 Bisactamringe 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 Bisactamring beschrieben. Damit ist der Weg frei für Anwendungen von gekuppelten Konformationsschaltern, z.B. in der Signaltransduktion, zum Schalten von Ionenkanälen oder in molekularen Schaltkreisen.<sup>[14]</sup>

Eingegangen am 12. Juni 2003 [Z52130]

**Stichwörter:** Bisactame · 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. Bissell, 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. Matternsteig, 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. Hortelano, 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] Nichtkonformative 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. Koumura, 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.