

Ketten, Leitern und Schichten durch Halogen-Halogen- und Halogen-Wasserstoff-Wechselwirkungen**

Oshrit Navon, Joel Bernstein* und Vladimir Khodorkovsky

Intermolekulare Wechselwirkungen werden traditionell nach der Art der zugrundeliegenden energetischen Beziehung klassifiziert: Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Wechselwirkungen, Charge-Transfer-Kräfte etc.^[1] Viele dieser Wechselwirkungen können am besten mit Atom-Atom-Potentialen beschrieben werden. Seit einiger Zeit – besonders seit dem Aufkommen der supramolekularen Chemie – konzentrierte man sich aber zunehmend auf die Erkennung von strukturell definierten Wechselwirkungsmustern, die zur Bildung bestimmter Aggregationszustände führen.^[2] Im Hinblick darauf, daß sich jede Kristallstruktur als Zustand im Kräftegleichgewicht verstehen läßt, können diese Strukturmuster aus einer Sorte intermolekularer Wechselwirkungen bestehen, wenn wegen der chemischen Eigenschaften der Bestandteile eine Wechselwirkungsart (z. B. Wasserstoffbrückenbindungen) die Bildung des Musters dominiert, oder aus einer Kombinationen unterschiedlicher Wechselwirkungstypen.^[1, 3] Vor kurzem wurde als Bezeichnung für solche Strukturmuster der Begriff „supramolekulare Synthone“ vorgeschlagen.^[3]

Die Erkennung von Strukturmustern und die Tatsache, daß sie zum Verständnis intermolekularer Wechselwirkungen sowie zum gezielten Design von Strukturen herangezogen wurden, ist bei Wasserstoffbrückenbindungen von besonderer Bedeutung,^[2] da diese zu den stärksten und am ausgeprägtesten gerichteten intermolekularen Kräften gehören. Beträchtlich weniger Aufmerksamkeit ist Strukturmustern gewidmet worden, die durch andere Wechselwirkungen zustande kommen. Vor kurzem entdeckten wir bei kristallographischen Untersuchungen zur Beziehung zwischen Molekülkonformationen und Kristallkräften^[4] das sich wiederholende Muster I aus intermolekularen Halogen-Halogen- und CH-Halogen-Wechselwirkungen.

Einige ähnlich substituierte, kristallographisch isostrukturelle Verbindungen enthielten dieses Muster, wobei die Molekülkonformation nicht einer energetisch minimierten entsprach; die Kristallstrukturen anderer, sehr ähnlicher Verbindungen dieser Verbindungsklasse wiesen dieses Muster nicht auf, und die Moleküle lagen im Kristall jeweils in der energetisch günstigsten Konformation vor. Die Erkennung dieses Musters und dessen offensichtliche Rolle bei der Stabilisierung einer an sich ungünstigen Molekülkonformation veranlaßten uns, die Art und die Stärke dieser Wechselwirkung zu untersuchen. Nach den im folgenden beschriebenen Ergebnissen ist das Muster I nicht ungewöhnlich und kann zum Design supramolekularer Anordnungen verwendet werden.

[*] Prof. J. Bernstein, O. Navon, V. Khodorkovsky

Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev
Beer Sheva, 84105 (Israel)
Telefax: Int. + 972/7-6472943
E-mail: yoel@bgu-mail.bgu.ac.il

[**] Diese Arbeit wurde von der US-Israel Binational Source Foundation (BSF-Jerusalem) und der Germany-Israel Binational Science Foundation (GIF) gefördert.

Die Charakterisierung des Musters basiert auf einer Recherche in der Cambridge Structural Database (CSD, Ausgabe April 1996),^[5] wobei nach Strukturen gesucht wurde, die einen intermolekularen fünfgliedrigen Ring sowie Chlor- und Bromatome als Substituenten an Arenen enthielten (siehe Struktur I). Die Suche wurde dann auf Strukturen ausgedehnt, in denen die beiden intermolekularen Wechselwirkungen zwar immer noch Halogen-Halogen- und H-Halogen-Wechselwirkungen waren, die substituierten Komponenten aber nicht mehr auf aromatische beschränkt waren (siehe Struktur II). Die X-X- und H-X-Abstände waren durch die van-der-Waals-Radien definiert ($\text{Br} = 1.85$, $\text{Cl} = 1.75$, $\text{H} = 1.2 \text{ \AA}$), wobei eine Toleranz von 0.2 \AA zugelassen wurde. Die in Tabelle 1 aufgeführten Daten beziehen sich auf die auf 1.089 \AA normalisierte C-H-Bindungslänge.^[6] Es wurden 411 Verbindungen gefunden, was die weite Verbreitung dieses intermolekularen Musters widerspiegelt, von denen 157 keine Metallatome enthielten.

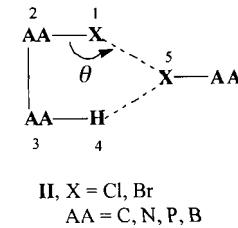
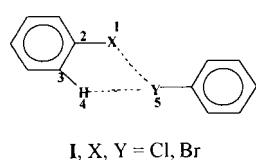


Tabelle 1. Ergebnisse der CSD-Suche nach Strukturen des Typs II.

Gruppe	Zahl der gef. Verb.	X-X [Å]	X-H [Å]	θ [°]
Br-Br	10	3.40–3.70	2.90–3.90	82.41–123.1
Cl-Cl	37	3.30–3.50	2.80–4.00	78.20–133.5
Br-Cl	2	3.40–3.60	3.20–3.50	91.80–111.7
AA = Metall, Nichtmetall	411	3.10–3.70	2.30–4.00	38.5–133.4
AA = C, N, P, B	157	3.20–3.70	2.70–4.00	70.0–126.2



Vor kurzem entdeckten wir bei kristallographischen Untersuchungen zur Beziehung zwischen Molekülkonformationen und Kristallkräften^[4] das sich wiederholende Muster I aus intermolekularen Halogen-Halogen- und CH-Halogen-Wechselwirkungen.

Einige ähnlich substituierte, kristallographisch isostrukturelle Verbindungen enthielten dieses Muster, wobei die Molekülkonformation nicht einer energetisch minimierten entsprach; die Kristallstrukturen anderer, sehr ähnlicher Verbindungen dieser Verbindungsklasse wiesen dieses Muster nicht auf, und die Moleküle lagen im Kristall jeweils in der energetisch günstigsten Konformation vor. Die Erkennung dieses Musters und dessen offensichtliche Rolle bei der Stabilisierung einer an sich ungünstigen Molekülkonformation veranlaßten uns, die Art und die Stärke dieser Wechselwirkung zu untersuchen. Nach den im folgenden beschriebenen Ergebnissen ist das Muster I nicht ungewöhnlich und kann zum Design supramolekularer Anordnungen verwendet werden.

Bei den metallfreien Verbindungen fällt auf, daß das Motiv des intermolekularen Ringes so gut wie immer zu einer von drei unendlich ausgedehnten Kristallpackungen mit sich wiederholendem Muster führt (Tabelle 2): 1) zu einer einsträngigen Kette

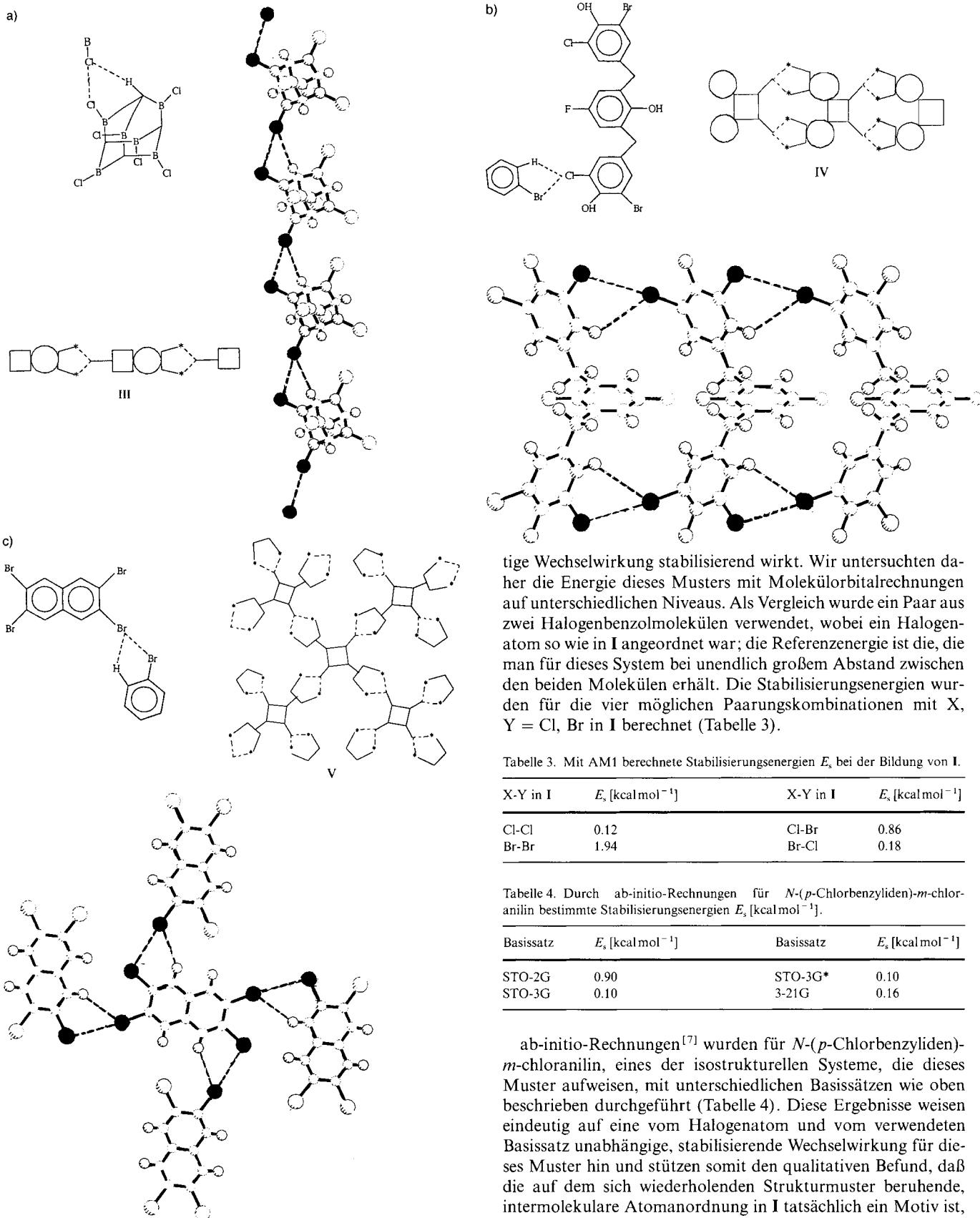
Tabelle 2. Häufigkeit der Mustertypen Kette, Leiter und Schicht für die 157 Verbindungen mit AA = C, N, P, B.

Mustertyp	Zahl der gef. Verb.	Zahl der gef. Verb. mit X-X =		
		Cl-Cl	Br-Br	Cl-Br
Kette	90	23	5	1
Leiter	27	8	1	–
Schicht	10	5	2	–
andere	30	1	2	1

mit einem Fünfringmuster pro Molekül (Schema 1a, III); 2) zu einer Leiter mit zwei Mustern pro Molekül (Schema 1b, IV) und 3) zu einem zweidimensionalen Gerüst, das aus der Bildung mehrerer Ringe (> 2) pro Molekül resultiert (Schema 1c, V).

Bei den meisten der gefundenen Verbindungen ist AA ein Kohlenstoffatom, wie man bereits angesichts der Häufigkeit der untersuchten und in der CSD gesammelten Strukturtypen erwarten konnte. Unter den 157 Verbindungen, in denen AA kein Metallzentrum war, war AA in 152 ein C-, in 3 ein N- oder P- und in 2 Verbindungen ein B-Atom.

Während die Belege für die im Muster I postulierten Wechselwirkungen überwältigend sind, bleibt die Frage, ob eine derar-



tige Wechselwirkung stabilisierend wirkt. Wir untersuchten daher die Energie dieses Musters mit Molekülorbitalrechnungen auf unterschiedlichen Niveaus. Als Vergleich wurde ein Paar aus zwei Halogenbenzolmolekülen verwendet, wobei ein Halogenatom so wie in I angeordnet war; die Referenzenergie ist die, die man für dieses System bei unendlich großem Abstand zwischen den beiden Molekülen erhält. Die Stabilisierungsenergien wurden für die vier möglichen Paarungskombinationen mit X, Y = Cl, Br in I berechnet (Tabelle 3).

Tabelle 3. Mit AM1 berechnete Stabilisierungsenergien E_s bei der Bildung von I.

X-Y in I	E_s [kcal mol ⁻¹]	X-Y in I	E_s [kcal mol ⁻¹]
Cl-Cl	0.12	Cl-Br	0.86
Br-Br	1.94	Br-Cl	0.18

Tabelle 4. Durch ab-initio-Rechnungen für *N*-(*p*-Chlorbenzyliden)-*m*-chloranilin bestimmte Stabilisierungsenergien E_s [kcal mol⁻¹].

Basissatz	E_s [kcal mol ⁻¹]	Basissatz	E_s [kcal mol ⁻¹]
STO-2G	0.90	STO-3G*	0.10
STO-3G	0.10	3-21G	0.16

ab-initio-Rechnungen^[7] wurden für *N*-(*p*-Chlorbenzyliden)-*m*-chloranilin, eines der isostrukturellen Systeme, die dieses Muster aufweisen, mit unterschiedlichen Basissätzen wie oben beschrieben durchgeführt (Tabelle 4). Diese Ergebnisse weisen eindeutig auf eine vom Halogenatom und vom verwendeten Basissatz unabhängige, stabilisierende Wechselwirkung für dieses Muster hin und stützen somit den qualitativen Befund, daß die auf dem sich wiederholenden Strukturmuster beruhende, intermolekulare Atomanordnung in I tatsächlich ein Motiv ist, das zur molekularen Erkennung und zur Bildung von Kristallstrukturen führt.

Eingegangen am 26. Juli 1996 [Z 9388]

Stichworte: Festkörperstrukturen · Halogene · Wasserstoffbrücken

- [1] J. D. Dunitz, *X-Ray analysis and the Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca, London, 1979, Teil 2; J. M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304; A. I. Kitaigorodsky, *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York, London, 1973, Kap. 2.
- [2] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120; *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4601; J. A. Zerkowski, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4298; S. Subramanian, M. Zaworotko, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 414; J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimon, N. L. Chang, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1555.
- [3] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311.
- [4] O. Navon, J. Bernstein, *Struct. Chem.*, eingereicht, zit. Lit.
- [5] F. H. Allen, S. Bellard, M. D. Brice, B. A. Cartwright, A. Doubleday, H. Higgs, T. Hummlink, B. G. Hummlink-Peters, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. R. Rodgers, D. G. Watson, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 2331; F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 146.
- [6] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1.
- [7] GAMESS: M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347.

Die Phenylacetyl-Gruppe – die erste enzymatisch abspaltbare Aminoschutzgruppe in Lösung und an fester Phase**

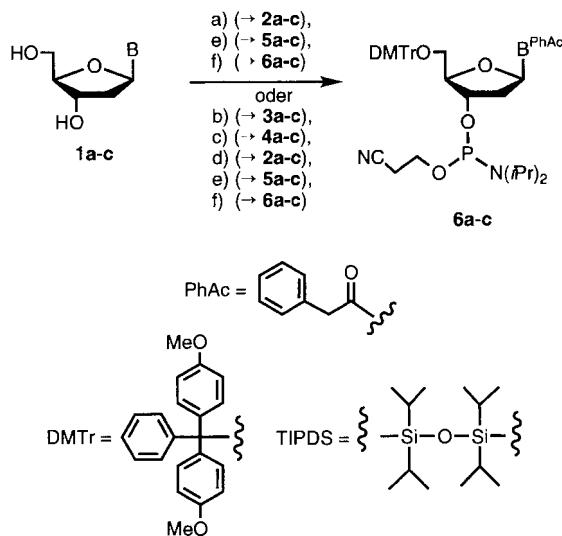
Herbert Waldmann* und Armin Reidel

Ein zentrales Problem bei der chemischen Festphasensynthese von Oligodesoxynukleotiden ist das Schützen und Entschützen der Nukleobasen.^[1] So kann die Abspaltung der etablierten Schutzgruppen unter stark basischen Bedingungen nur unvollständig^[2] und begleitet von unerwünschten Nebenreaktionen wie der Bildung von 2,6-Diaminopurinen aus 6-O-alkylierten Guaninresten verlaufen.^[3] Darüber hinaus werden z. B. für die Synthese komplexer und empfindlicher Nukleopeptide,^[4] nichtradioaktiver DNA-Sonden,^[5] aminoacylmodifizierter tRNAs^[6] und für die Herstellung festphasengebundener DNA-Fragmente^[7a] neue Schutzgruppen benötigt. Die Entwicklung neuer Methoden, mit denen das selektive Schützen und Entschützen der Aminogruppen von Nukleobasen unter alternativen und milden Bedingungen in Lösung und an fester Phase gelingt, ist daher von besonderem Interesse für die Naturstoffsynthese.^[1, 7]

Enzymatische Schutzgruppentechniken^[8] haben ihre Leistungsfähigkeit (vollkommen selektive Abspaltung unter milden Bedingungen, z. B. bei pH = 7 und Raumtemperatur) besonders bei der Herstellung von multifunktionellen säure- und basenlabilen Peptidkonjugaten wie Lipo-,^[9] Glyco-,^[10, 11] und Phosphopeptiden^[11, 12] unter Beweis gestellt und könnten auch für die Oligonukleotidchemie in Lösung und an fester Phase vorteilhafte Alternativen zu etablierten klassisch-chemischen Methoden eröffnen. Wegen des großen aktuellen Interesses an der kombinatorischen Chemie^[13] ist die erfolgreiche Entwicklung enzymatischer Umsetzungen an fester Phase^[14] von allgemeiner Bedeutung. Die Einführung von Biokatalysatoren, mit denen das beschriebene, anspruchsvolle Problem erfolgreich gelöst

werden kann, würde das Methodenarsenal der kombinatorischen Chemie erheblich erweitern. Wir berichten hier über die enzymlabile Phenylacetyl(PhAc)-Gruppe,^[15] die mit der Penicillin-G-Acylase unter sehr milden Bedingungen (pH = 7, Raumtemperatur) aus Oligonukleotiden sowohl in Lösung als auch an fester Phase abspaltbar ist.

In Schema 1 ist die Synthese der selektiv geschützten Phosphoramidit-Bausteine **6** dargestellt, die für die Festphasensynthese PhAc-maskierter Oligonukleotide benötigt werden. Die



Schema 1. Synthese der PhAc-geschützten Nucleosidphosphoramidite **6**; a) Tritylsilylchlorid (TMSCl, 5 Äquiv.), Py, RT, 30 min; b) PhCH₂C(O)Cl (1.5 Äquiv.), N-Hydroxybenzotriazol (HOEt, 1.5 Äquiv.), CH₃CN/Py 2/1, 0 °C – RT; Ausbeuten: **2a** 71, **2b** 51, **2c** 63%; b) 1,1,3,3-Tetraisopropylsiloxy-1,3-diylchlorid (TIPDS-Cl, 1.1 Äquiv.), Py, RT; Ausbeuten: **3a** 96, **3b** 95, **3c** 97%; c) (PhAc)₂O (4 Äquiv.), Py, 120 °C, 30 min; Ausbeuten: **4a** 87, **4b** 77, **4c** 85%; d) (nBu)₄NF (5 Äquiv.), THF, RT, 1 h; Ausbeuten: **2a** 60, **2b** 88, **2c** 86%; e) 4,4'-Dimethoxytritylphenylmethylchlorid (DMTr-Cl, 1.4 Äquiv.), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, kat.), Py, RT, 3–5 h; Ausbeuten: **5a** 83, **5b** 82, **5c** 81%; f) NC(CH₂)₂-OP(Ci)N(iPr)₂ (2 Äquiv.), (iPr)₂NEt (3 Äquiv.), THF, RT, 20 min; Ausbeuten: **6a** 90, **6b** 80, **6c** 55%; Py = Pyridin, RT = Raumtemperatur, B = Adenin (**a**), Guanin (**b**), Cytosin (**c**).

ungeschützten 2'-Desoxynukleoside **1** konnten einerseits direkt^[16] durch simultane O- und N-Silylierung und nachfolgende Umsetzung der silylierten Nukleoside mit Phenylacetylchlorid und N-Hydroxybenzotriazol (HOEt) in Ausbeuten von 51 bis 71% N-acyliert werden. Alternativ wurden die OH-Gruppen von **1a-c** gleichzeitig mit der TIPDS-Gruppe maskiert^[17] und die in 95 bis 97% Ausbeute erhaltenen TIPDS-Ether **3** durch N-Acylierung mit Phenylsäureanhydrid in die Amide **4** überführt, die nach Desilylierung die gewünschten N-ge schützten Nukleoside **2** ergaben. Nach Maskierung der primären OH-Gruppe in **2a-c** als DMTr-Ether durch Alkylierung mit DMTr-Cl in Gegenwart von DMAP wurden die sekundären OH-Gruppen mit Chloro(β-cyanoethoxy)-N,N-diisopropylaminophosphoran zu den gewünschten Phosphoramiditen **6** umgesetzt. Diese wurden mit kaltem Hexan ausgefällt und ohne weitere Reinigung für die Festphasensynthese der Oligonukleotide **7-11** eingesetzt (Tabelle 1).^[18]

Um zu prüfen, ob die PhAc-Gruppe enzymatisch unter milden Bedingungen aus Oligonukleotiden abspaltbar ist, wurde das Pentanukleotid **8** mit konzentriertem Ammoniak von der festen Phase abgelöst; gleichzeitig wurden die Internukleotidbindungen entschützt. Das so erhaltene PhAc-geschützte Intermediat wurde 2 h mit Penicillin-G-Acylase bei Raumtemperatur inkubiert (Schema 2), das entschützte Oligonukleotid durch

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. A. Reidel

Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. +721/608-4825

E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und von der Boehringer Mannheim GmbH gefördert.