

Molekulare Erkennung

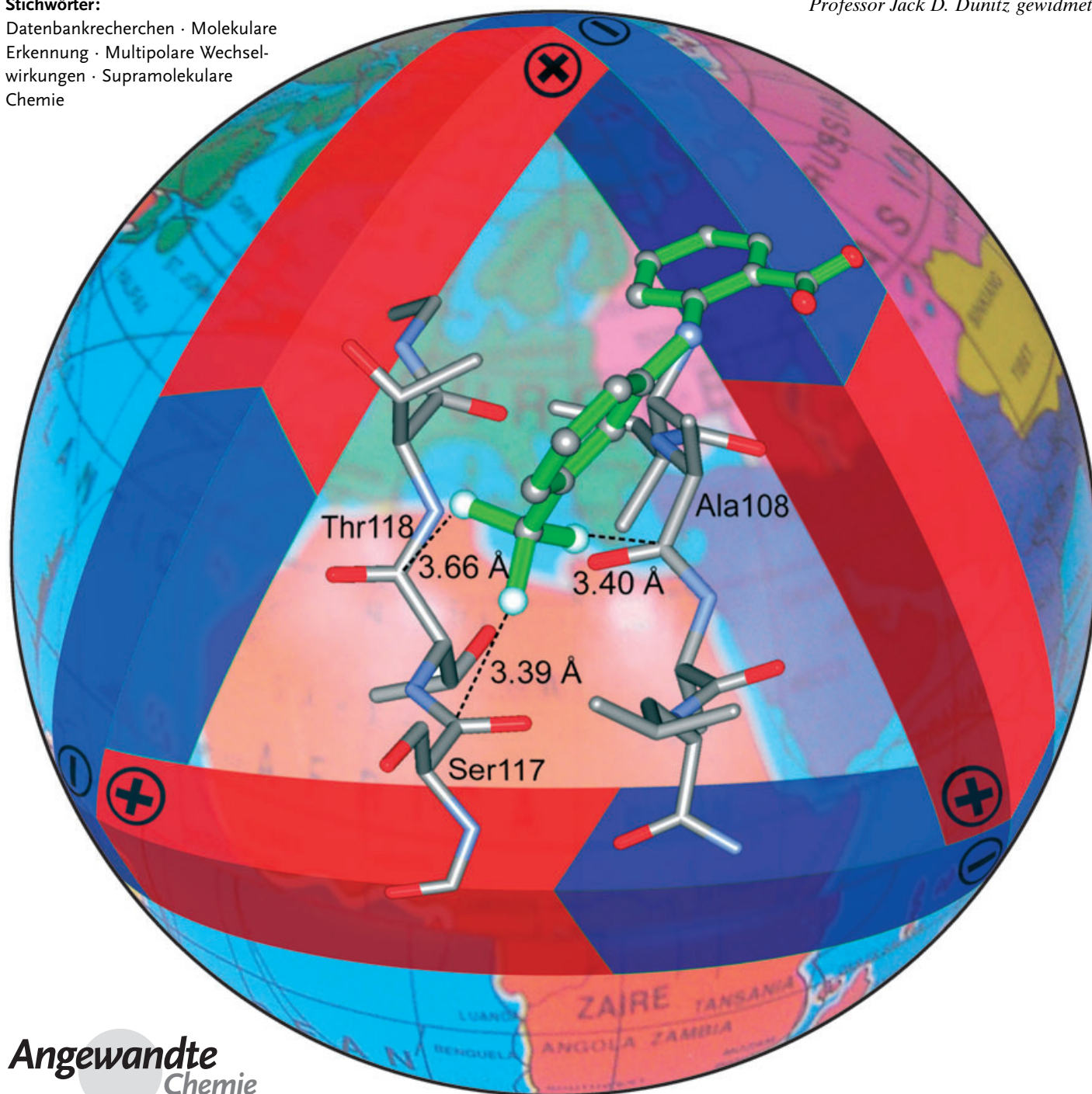
Orthogonale multipolare Wechselwirkungen in chemischen und biologischen Strukturen

Ralph Paulini, Klaus Müller* und François Diederich*

Stichwörter:

Datenbankrecherchen · Molekulare Erkennung · Multipolare Wechselwirkungen · Supramolekulare Chemie

Professor Jack D. Dunitz gewidmet



Angewandte
Chemie

Eine Vielzahl von Studien zur molekularen Erkennung hat unser Wissen über apolare und durch H-Brücken vermittelte Wechselwirkungen sowie Wechselwirkungen zwischen Ionen und Dipolen in den letzten Jahrzehnten beträchtlich erweitert. Weit weniger Beachtung wurde hingegen der Rolle multipolarer Wechselwirkungen (insbesondere solcher mit orthogonaler Anordnung) beim Aufbau eines Kristallgitters oder bei der Stabilisierung von Komplexen biologischer Rezeptoren geschenkt. Das Ziel dieses Aufsatzes ist es daher, anhand von Ergebnissen aus Datenbankrecherchen eine Übersicht über die unterschiedlichen Typen dieser bislang oft übersehenen Wechselwirkungen und ihre strukturellen Charakteristiken zu geben. Die vielen Beispiele solcher Wechselwirkungen, die in Kristallstrukturen kleiner Moleküle und Protein-Ligand-Komplexen identifiziert wurden, sind ein Beleg für ihre Bedeutung bei molekularen Erkennungsprozessen in der Chemie und der Biologie.

1. Einleitung

Unter den nichtkovalenten Wechselwirkungen, die molekulare Erkennungsprozesse vom Kristallwachstum bis hin zur Bildung von Protein-Ligand- und Protein-Protein-Komplexen bestimmen, wurden in den letzten Jahrzehnten vor allem die apolaren (hydrophoben) Wechselwirkungen, die Wechselwirkungen zwischen Ionen sowie zwischen Ionen und Dipolen und die durch H-Brücken vermittelten Wechselwirkungen erforscht.^[1] Eine Fülle von Informationen über die Beschaffenheit und den energetischen Beitrag dieser Wechselwirkungen ist zusammengetragen worden und hat es ermöglicht, diese zur Voraussage von Kristallstrukturen^[2] und als Steuerungselemente zum Aufbau von Kristallen,^[3] in der supramolekularen Synthese^[4] und beim strukturbasierten Design von Liganden zu verwenden.^[5] Weit weniger Beachtung wurde der Rolle multipolarer Wechselwirkungen in molekularen Erkennungsprozessen geschenkt, wenngleich festzuhalten ist, dass in Kristallstrukturanalysen und Datenbankrecherchen durch Gavezzotti,^[6] Allen et al.,^[7] Lee et al.^[8] und andere Autoren auf die wichtigsten Typen von Dipolwechselwirkungen und auf die bevorzugten geometrischen Anordnungen (vor allem Kopf-Schwanz- und die antiparallele Anordnung) hingewiesen wurde.

In einer kürzlichen Studie an einer Serie von tricyclischen Thrombin-Inhibitoren, in der wir einen Fluor-Scan mit dem Ziel durchführten, günstige Umgebungen für organisches Fluor in der aktiven Tasche dieses Enzyms zu ermitteln, haben wir das H-C_α-C=O-Peptidfragment als einen ausgesprochen fluorophilen Bestandteil von Enzymen identifiziert. In einem Beispiel geht die C-F-Bindung eines potenten Inhibitors multipolare C-F...HC_α- und C-F...C=O-Wechselwirkungen mit sehr kleinem Abstand zu Asn98 in der hydrophoben D-Tasche des aktiven Zentrums ein. Dabei nähert sich das F-Atom dem elektrophilen Kohlenstoff-Zentrum auf nahezu orthogonaler Bahn, entlang der pseudotrigonalen Achse der Carbonyl-Einheit (Abbildung 1).^[9] Der Befund, dass dies die bevorzugte Geometrie bei Or-


Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1821
2. Multipolare Wechselwirkungen kleiner Moleküle	1822
3. Multipolare Protein-Ligand- und Protein-Protein-Wechselwirkungen	1830
4. Quantifizierung dipolarer Wechselwirkungen	1836
5. Zusammenfassung und Ausblick	1837

ganofluor...Carbonyl-Wechselwirkungen ist, wurde durch Ergebnisse weiterer Kristallstrukturanalysen von

Fluor-haltigen kleinen Molekülen^[9-11] und Datenbanksuchen in der Protein Data Bank (PDB) und der Cambridge Structural Database (CSD) erhärtet.^[12] Dabei wurden viele Beispiele von C-F...C=O-Kontakten gefunden, bei denen der F...C-Abstand kleiner als die Summe der jeweiligen Van-der-Waals-Abstände ist und der (F...C=O)-Winkel sich 90° annähert.^[9,13] Zudem wurde mit den gleichen Methoden der Kristallstrukturanalyse und der Datenbankrecherche ein ähnliches Muster gerichteter Wechselwirkungen auch bei C-F...C≡N-Kontakten aufgedeckt.^[11,14] Diese Ergebnisse lassen auf eine allgemeine Bedeutung solcher orthogonaler multipolarer Wechselwirkungen schließen und haben uns dazu veranlasst, die Datenbankrecherchen auf die Suche nach entsprechenden Kontakten zwischen weiteren Dipol-Dipol-Paarungen auszudehnen (z. B. C-X...C=O (X = Halogen), C≡O...C=O, C≡N...C=O, S=O...C=O, C-OH...CO, H₂O...C=O; Tabelle 1).

[*] R. Paulini, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Hönggerberg, HCI
8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 01-632-1109
E-mail: diederich@org.chem.ethz.ch
Prof. Dr. K. Müller
Pharma-Forschung Basel
Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel (Schweiz)
Fax: (+41) 61-688-0986
E-mail: klaus.mueller@roche.com

 Hintergrundinformationen zu diesem Aufsatz (Scatterplot-Korrelationen von geometrischen Parametern für den gesamten Satz nichtkovalent wechselwirkender Paare (außer CF...C=O) aus Datenbankrecherchen in der Cambridge Structural Database (CSD), detaillierte Ausschnitte weiterer Beispiele von dipolaren Wechselwirkungen zwischen Liganden und Proteinen aus der Protein Data Bank (PDB) sowie eine tabellarische Übersicht über alle Ergebnisse der PDB-Suche nach Ligand-Protein-Wechselwirkungen) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

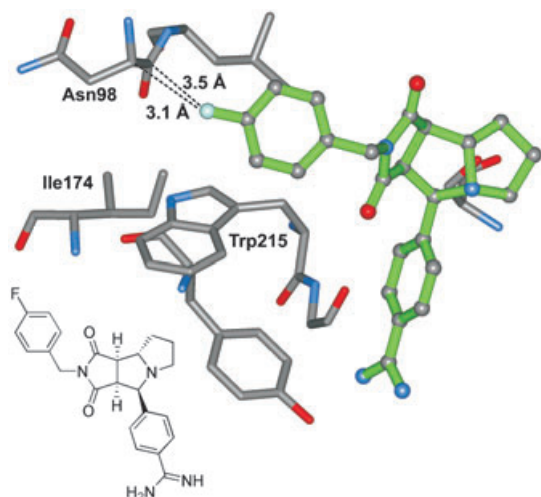


Abbildung 1. Enge Kontakte zwischen dem F-Atom des abgebildeten tricyclischen Thrombin-Inhibitors und dem Protein-Rückgrat in der D-Tasche des Enzyms (Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Komplexes; PDB-Code: 1OYT).^[9] Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau, F cyan.

Ziel dieses Aufsatzes ist es daher, die Strukturmerkmale dieser bis dahin oft übersehenen Wechselwirkungen aufzuzeigen und ihr zahlreiches Vorkommen und die daraus folgende Bedeutung insbesondere für die Kristallpackungen kleiner Moleküle und für das Zustandekommen von Protein-Ligand-Komplexen zu verdeutlichen. Wir sind uns natürlich



François Diederich, geboren 1952 im Großherzogtum Luxemburg, studierte von 1971 bis 1977 Chemie an der Universität Heidelberg und promovierte dort 1979 bei Prof. Heinz A. Staab mit einer Arbeit zur Synthese von Kekulen. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der University of California at Los Angeles (UCLA) bei Prof. Orville L. Chapman (1979–1981) begann er seine Habilitation in Heidelberg am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung (1981–1985). Anschließend wurde er an das Department of Chemistry and Biochemistry der UCLA berufen und dort 1989 zum Full Professor ernannt. 1992 kehrte er nach Europa zurück und wurde als Professor an das Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften der ETH Zürich berufen.



Ralph Paulini, geboren 1977 in Mühlbach, Rumänien, studierte Chemie an der Universität Konstanz und der University of Massachusetts Amherst, wo er 2001 seinen M.Sc. in Chemie unter der Anleitung von Prof. Vincent Rotello erwarb. Er ist zurzeit Doktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. François Diederich an der ETH Zürich und beschäftigt sich dort mit dem Design und der Synthese von Bisubstrat-Inhibitoren der Catechol-O-methyltransferase.

darüber im Klaren, dass – wie schon Dunitz formulierte^[15] – „die Atome in Kristallen irgendeinen Platz einnehmen müssen“ und dass nicht jeder kleine Abstand zwischen zwei Atomen auf eine energetische Anziehung zurückgehen muss.^[16] Wir geben daher eine Übersicht über Beiträge, die sich entweder experimentell oder mit rechnergestützten Methoden der schwierigen Aufgabe angenommen haben, diese schwachen Wechselwirkungen mit harten Zahlen zu quantifizieren. Im Fazit dieses Aufsatzes werden wir sehen, dass orthogonale multipolare Wechselwirkungen in der Tat einen wichtigen strukturellen Beitrag zur Stabilität und Selektivität in chemischen und biologischen supramolekularen Systemen leisten. Wir möchten aber auch herausstreichen, dass solche multipolaren Wechselwirkungen selten isoliert auftreten, sondern oft durch zusätzliche multipolare Interaktionen mit C-H-Gruppen aus der Nachbarschaft der „empfangenden“ dipolaren Einheit ergänzt und verstärkt werden. Auf diese zusätzlichen Wechselwirkungen kann hier aber nicht näher eingegangen werden.

2. Multipolare Wechselwirkungen kleiner Moleküle

2.1. Überblick über die Literatur

Nichtkovalente enge Kontakte zwischen Atomen in geringem Abstand voneinander, die ein Anzeichen für anziehende molekulare Kräfte sein können, waren für Chemiker bei ihrer Suche nach dem „Klebstoff“, der Festkörper zusammenhält, immer schon von besonderem Interesse.^[3b] Vor allem diejenigen Kontakte, die im Kristall den Vorzug vor anderen denkbaren Möglichkeiten erhalten, können auf wichtige Arten solcher Kräfte hinweisen. Ein bemerkenswertes Beispiel eines solchen Falles ist die Kristallstruktur von Alloxan (Pyrimidin-2,4,5,6-tetraon) (Abbildung 2),^[17] die eine Reihung von fast orthogonalen intermolekularen C=O...C=O-Kontakten mit einem geringen Abstand von ca. 2.8 Å und (C=O...C)-Winkeln zwischen 155° und 163° der Bildung einer H-verbrückten Struktur vorzieht, die man aufgrund der Gegenwart zweier acider NH-Einheiten je Molekül erwarten würde.

Weitere Beispiele kurzer C=O...C=O-Kontakte wurden von Bolton und anderen bei kristallinem Triketoidan (Indan-1,2,3-trion),^[18] Parabansäure (Imidazolidin-2,4,5-



Klaus Müller ist Leiter der Abteilung für Wissenschafts- und Technologiebeziehungen in der pharmazeutischen Forschung bei Hoffmann-La Roche, Basel. Er promovierte in Organischer Chemie an der ETH Zürich, wo er nach einem Postdoc-Aufenthalt in den USA auch als Privatdozent tätig war. 1982 trat er in die Firma Hoffmann-La Roche ein und war dort an der Einführung des computergestützten Molecular Modeling, der Biostrukturforschung und der Bioinformatik sowie an der Entwicklung automatisierter und miniaturisierter Schlüsseltechnologien beteiligt. Seit 1990 ist er außerordentlicher Professor für Chemo- und Bioinformatik an der Universität Basel.

Tabelle 1: Überblick über die Ergebnisse der CSD-Recherche nach dipolaren Wechselwirkungen in Kristallstrukturen kleiner Moleküle (CSD-Version 5.25, November 2003).^[a]

A-B	E-Y	d_{vdW} [Å]	Kontaktabstands- bereich [Å]	Zahl der Strukturen	Treffer	Treffer innerhalb d_{vdW}
C-F	C=O	3.30	2.30–3.80	599	1028	243
C-Cl	C=O	3.65	2.65–4.15	1742	2968	816
C-Br	C=O	3.80	2.80–4.30	1105	1770	547
C-I	C=O	4.00	3.00–4.50	228	399	143
C-OH	C=O	3.25	2.25–3.75	587	775	144
C=O	C=O	3.25	2.25–3.75	16 546	> 10 000	1888
R ₂ C=O	R ₂ C=O	3.25	2.25–3.75	2614	4031	966
H ₂ O	C=O	3.25	2.25–3.75	814	1122	48
H ₂ O	R ₂ C=O	3.25	2.25–3.75	35	36	1
C ₂ O	C=O	3.25	2.25–3.75	1093	1358	330
C ₂ O	R ₂ C=O	3.25	2.25–3.75	197	223	48
C ₃ N	C=O	3.35	2.35–3.85	59	71	6
CN	C=O	3.35	2.35–3.85	476	664	201
C ₂ N	C=O	3.35	2.35–3.85	1405	2360	204
C ₂ N	R ₂ C=O	3.35	2.35–3.85	124	162	22
R' ₂ N-O	C=O	3.25	2.25–3.75	87	114	25
C ₂ S	C=O	3.70	2.70–4.20	349	485	134
C ₂ S=O	C=O	3.25	2.25–3.75	10	19	3
C ₂ SO ₂	C=O	3.25	2.25–3.75	85	110	38
R' ₃ P	C=O	3.75	2.75–4.25	14	19	3
R'' ₃ P-O	C=O	3.25	2.25–3.75	214	290	27
C-F	C-NO ₂	2.95	1.95–3.45	38	51	5
C-Cl	C-NO ₂	3.30	2.30–3.80	154	198	9
C-Br	C-NO ₂	3.45	2.45–3.95	77	98	5
C-I	C-NO ₂	3.65	2.65–4.15	34	59	7
C=O	CN	3.25	2.25–3.75	443	626	130
C-OH	CN	3.25	2.25–3.75	27	35	1
C ₂ O	CN	3.25	2.25–3.75	140	273	84
C ₂ S (C: C _{sp} ³)	CN	3.70	2.70–4.20	30	57	16
CN	CN	3.35	2.35–3.85	2080	5912	448
C-F	CN	3.30	2.30–3.80	110	247	58
C-Cl	CN	3.65	2.65–4.15	180	404	97
C-Br	CN	3.80	2.80–4.30	100	227	66
C-I	CN	4.00	3.00–4.50	34	73	32
C-F	R'-CN ₂	3.30	2.30–3.80	19	28	7
C-Cl	R'-CN ₂	3.65	2.65–4.15	74	109	33
C-Br	R'-CN ₂	3.80	2.80–4.30	33	50	18
C-I	R'-CN ₂	4.00	3.00–4.50	10	12	9
C=O	R'-CN ₂	3.25	2.25–3.75	561	861	90
H ₂ O	R'-CN ₂	3.25	2.25–3.75	190	258	17
C ₂ S	R'-CN ₂	3.70	2.70–4.20	38	46	17
C ₂ O	R'-CN ₂	3.25	2.25–3.75	68	96	18
C-F	C-F	3.30	2.30–3.80	1989	> 10 000	2111
C-F (C: C _{sp} ²)	C-F (C: C _{sp} ²)	3.30	2.30–3.80	926	> 10 000	2581
C-F (C: C _{sp} ³)	C-F (C: C _{sp} ³)	3.30	2.30–3.80	102	488	149
C-F (C: C _{sp} ²)	C-F (C: C _{sp} ³)	3.30	2.30–3.80	76	154	5
C-F (C: C _{sp} ³)	C-F (C: C _{sp} ³)	3.30	2.30–3.80	1077	3128	117

[a] Bei den Recherchen wurden zusätzlich zum angegebenen Kontaktabstandsbereich keine weiteren Randbedingungen definiert (außer für C-OH...C=O und C-OH...C≡N, siehe Text). Die Tabelle enthält die Strukturen der wechselwirkenden nucleophilen (A-B) und elektrophilen polaren Fragmente (E-Y), Van-der-Waals-Kontaktabstände d_{vdW} [Å], die Kontaktabstandsbereiche [Å], die Gesamtzahl der Treffer und Strukturen und die Zahl der Treffer innerhalb des Van-der-Waals-Kontaktabstandes. R = C, H; R' = C, N; R'' = C, N, O. „C“ in C₂O und C₃N steht für ein sp³-hybridisiertes Kohlenstoff-Zentrum, „C₂N“ für einen Imin-Stickstoff.

trion),^[19] Chloranil (Tetrachlor-*p*-benzochinon)^[20] und wasserfreier Barbitursäure^[21] beobachtet und später von Bent in einem wegweisenden Übersichtsartikel zu Donor-Acceptor-Wechselwirkungen zusammengefasst.^[22] Das orthogonale

Leitmotiv für Wechselwirkungen zwischen Carbonylgruppen wurde weiterhin von Leiserowitz und Mitarbeitern in einer Studie über die Kristallpackung von Chinonen für eine Serie von chlorierten Benzo-chinonen wie 2,6-Dichlor-*p*-benzo-chinon beschrieben.^[23] Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Beschaffenheit der C=O...C=O-Wechselwirkung am besten als dipolar elektrostatisch beschrieben wird, wobei die auf dem C-Atom der intrinsisch polaren C=O-Einheit lokalisierte positive Partialladung ein elektrostatisch anziehendes Zentrum für das partiell negativ geladene O-Atom des damit wechselwirkenden C=O-Fragments ist. Tatsächlich können solche elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen inhärent dipolaren molekularen Einheiten in hohem Maße gerichtet sein und sehr kleine Abstände aufweisen, wodurch sie gewisse strukturelle Merkmale mit Wechselwirkungen zwischen Nucleophilen und Carbonylgruppen gemeinsam haben, wie sie von Bürgi und Dunitz beschrieben wurden.^[24] Rein elektrostatische dipolare Kontakte zeigen jedoch keine nennenswerte Abweichung des elektrophilen Kohlenstoff-Zentrums von der Ebene, die von der Carbonyl-Einheit und ihren zwei Substituenten definiert wird, und beinhalten auch keinen partiellen Elektronendichtetransfer von Nucleophil zu Elektrophil.

Angeichts der schnell wachsenden Kristallstruktur-Datenbanken und der Verfügbarkeit und anhaltenden Weiterentwicklung von effizienten Suchmaschinen ist die Datenbankrecherche zu einem wirksamen Instrument für die Erforschung von intermolekularen Wechselwirkungen geworden. Vor allem die Verwendung und der Nutzen der Cambridge Structural Database (CSD) für Forschungsarbeiten ist hervorgehoben und in Übersichtsartikeln zusammengefasst worden.^[25]

In einer frühen Datenbanksuche untersuchten Taylor und Mitarbeiter die Kristallgitter-Umgebungen von Carbonyl- und Nitro-Gruppen und konnten zeigen, dass diese beiden funktionellen Gruppen viele intermolekulare Kontakte bei

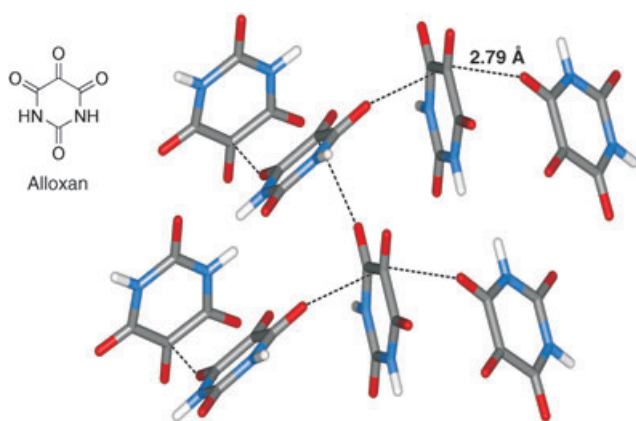


Abbildung 2. Kristallstruktur von Alloxan (CSD-Code: ALOXAN) mit orthogonalen intermolekularen C=O...C=O-Wechselwirkungen.^[18] Farbcodierung: C grau, O rot, N blau, H weiß.

kleinen Abständen der wechselwirkenden Atome eingehen.^[26] Als hauptsächliche Geometrien identifizierten die Autoren die orthogonale und die antiparallele Anordnung von Nitro- und Carbonyl-Gruppen und stuften diese als günstige elektrostatische Wechselwirkungen ein. Davon abweichend fand Gavezzotti in einer Packungsanalyse von 80 Kristallstrukturen organischer Moleküle mit einer Carbonyl-Gruppe sowie von 13 Molekülen mit einer Cyan-Gruppe parallele und antiparallele Anordnungen der dipolaren funktionellen Gruppen (orthogonale Anordnungen wurden bei dieser Suche nicht berücksichtigt).^[6] Der Verfasser kam zu dem Schluss, dass Dipol-Dipol-Wechselwirkungen oft schwach und ihre Beiträge zur Kristallpackung unbedeutend seien. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer späteren Datenbanksuche zu C=O...C=O-Kontakten durch Allen und Mitarbeiter, aus denen folgt, dass diese Art nichtkovalenter Wechselwirkungen einen wichtigen Beitrag zur Stabilität von Kristallpackungen kleiner Moleküle liefert und ihre Bedeutung in etwa mit derjenigen mittelstarker H-Brücken vergleichbar ist.^[7] Die Autoren beschreiben drei bevorzugte Geometrien: eine leicht versetzte antiparallele, eine stark versetzte parallele und eine orthogonale Anordnung der Dipole; ihr Vorkommen nimmt entsprechend dieser Reihenfolge ab. Diese beiden voneinander abweichenden Interpretationen der Rolle und der Bedeutung dipolarer C=O...C=O-Wechselwirkungen wurden von Lee und Mitarbeitern in einer neuen, detaillierteren Datenbanksuche wieder aufgegriffen.^[8] Die Autoren untersuchten Kristallpackungen von Molekülen mit den funktionellen Gruppen C=O, C≡N und C(sp²)-F und fanden gute Übereinstimmungen zwischen der Anordnung von Nitril- und (in einem etwas geringeren Maße) Carbonyl-Gruppen und den Voraussagen eines Bindungs-Dipolmodells. Die Analyse von Strukturdaten und die Ergebnisse von rechnergestützten theoretischen Studien legen den Schluss nahe, dass elektrostatische Energiebeiträge im Fall großer Dipolmomente und geringer Abstände für die Bestimmung von Gesamtenergien und Geometrien der Wechselwirkungen von Bedeutung sind, während die genaue Abstandsabhängigkeit nur unter Berücksichtigung weiterer intermolekularer Kräfte erhalten werden kann. Die Verfasser erklären, damit

eine Begründung für die unterschiedlichen Deutungen von Gavezzotti und Allen gefunden zu haben, von denen ersterer implizit die Abstandsabhängigkeit berücksichtigt hatte, während letzterer schwerpunktmäßig die gegenseitige Anordnung der Dipole betrachtete.

Andere Arbeiten über intra- und intermolekulare Kontakte zwischen dipolaren Einheiten schließen eine Studie von Wozniak und Mitarbeitern mit ein, die über NO₂...NO₂-Wechselwirkungen in kristallinem *N,N*-Dipicrylamin und dessen ionischen Komplexen berichteten.^[27] Die Autoren folgern, dass Nitrogruppen neben ihrer Beteiligung an H-Brücken auch als elektrostatische Dipole wechselwirken können, und zwar unter Bildung von Geometrien, die den beschriebenen antiparallelen und orthogonalen Anordnungen entsprechen. Eine spätere, auf Datenbankrecherchen und statistische Analysen gestützte Untersuchung dipolarer Kontakte, bei denen die Nitro-Gruppe als „empfangender“ Dipol fungiert, kam zu dem Ergebnis, dass sich partiell negativ geladene (Hetero-)Atome (insbesondere Sauerstoff) bevorzugt über und/oder unter der Ebene der Nitro-Gruppe positionieren und auf diese Weise pyramidale und bipyramidale dreidimensionale Anordnungen entstehen lassen.^[27b] Der gleiche Typ dipolarer orthogonaler Wechselwirkungen zwischen einer Carbonyl- und einer Nitrogruppe, diesmal unter der Bezeichnung N...O=C-Wechselwirkung, wurde von Yin und Mitarbeitern am Beispiel der Kristallstruktur von *N*-Methyloxalyl-2,4-dinitroanilid (Methyl-*N*-(2,4-dinitrophenyl)oxalamat) beschrieben.^[28] Diese Kontakte wurden ebenfalls als elektrostatische Wechselwirkungen klassifiziert, und die Zuordnung wurde durch Ab-initio-Rechnungen bestätigt.

Ein weiterer Typ von in hohem Maße gerichteten polaren Wechselwirkungen, der in der Literatur häufig Erwähnung findet, sind die C-X...Z-Wechselwirkungen, wobei X für ein Halogen und Z für ein elektronegatives Atom wie N, O, S oder ein Halogen steht. Diese Wechselwirkungen treten im Allgemeinen in der Verlängerung der C-X-Achse auf und steuern kleine Energiebeiträge zur Gesamtenergiebilanz bei. Wir werden in Abschnitt 2.4 einen kurzen Überblick über die vorherrschende Meinung zu diesen Kontakten geben, die von der Vorstellung wechselwirkender Dipol-Vektoren etwas weiter entfernt sind.

Als Teil unseres Forschungsprojektes zu Organofluor-Wechselwirkungen stellten wir Datenbanksuchen in der CSD nach C-F...C=O- und C-F...C≡N-Wechselwirkungen vor, durch die wir eine beträchtliche Zahl solcher Kontakte aufspüren und damit die Bedeutung dipolarer intermolekularer Wechselwirkungen als steuernde Kräfte bei der Kristallbildung in überzeugender Weise darlegen konnten.^[9,11] Um die Allgemeingültigkeit dieses Wechselwirkungstyps zu verdeutlichen und um eine umfassendere Übersicht über Typen von wechselwirkenden Dipolen und deren Anordnungen zu erhalten, haben wir die Datenbankrecherchen in der CSD und in der PDB auf eine größere Zahl miteinander wechselwirkender polarer Einheiten ausgeweitet und die Ergebnisse tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 1 und 2 sowie Tabelle 1SI in den Hintergrundinformationen). Korrelationen geometrischer Parameter wurden auf der Basis der aus CSD-Recherchen gewonnenen Daten graphisch in Form von Scatterplots aufbereitet und werden in Abbildung 3

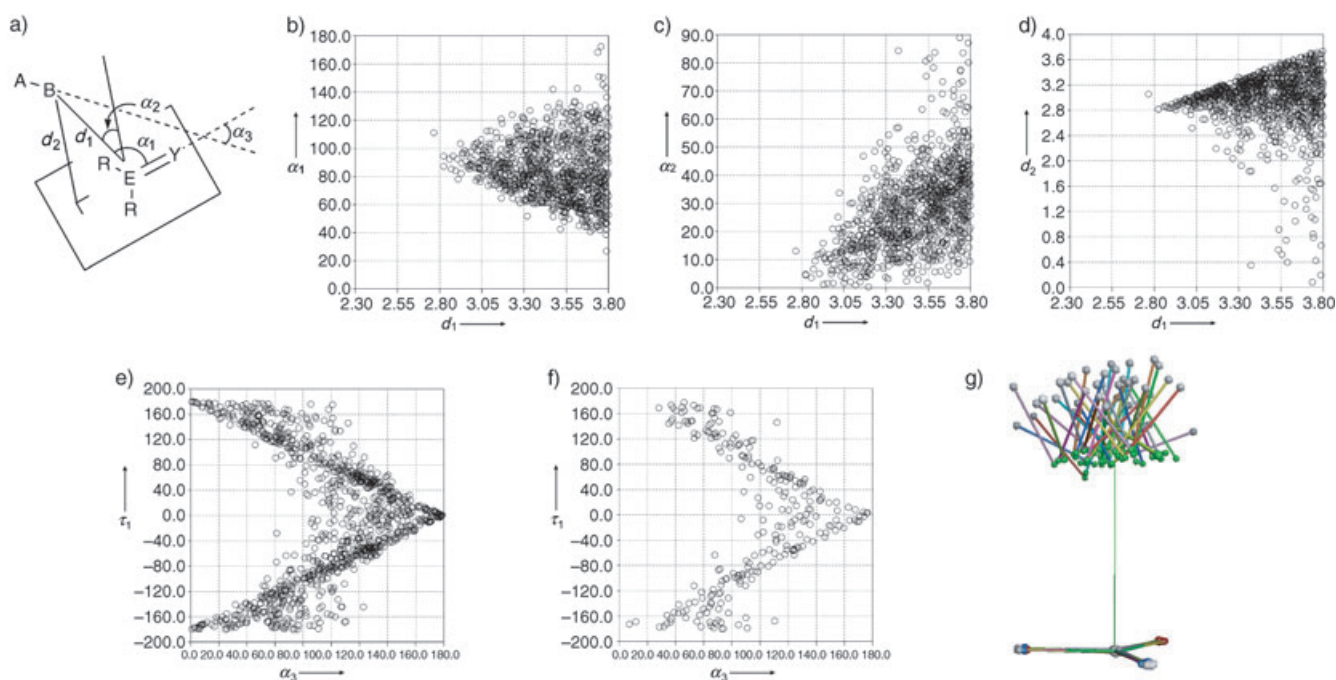


Abbildung 3. a) Allgemeine graphische Darstellung der geometrischen Parameter, die in den CSD-Recherchen verwendet wurden. b–f) Korrelationen von Paaren graphischer Parameter in Scatterplot-Darstellungen für C-F...C=O-Wechselwirkungen; die Graphen (b–e) enthalten den gesamten Datensatz (siehe Tabelle 1), Graph (f) ist eine Wiederholung von (e) für die Teilmenge von Strukturen, bei denen sich die wechselwirkenden Dipole innerhalb des Van-der-Waals-Kontaktabstandes ($2.30 \text{ \AA} < d_1 < 3.30 \text{ \AA}$) befinden. τ_1 ist der Torsionswinkel A-B...E-Y. g) Überlagerung der Carbonyl-Einheiten von 43 Kristallstrukturen mit intermolekularen C-F...C=O-Kontakten von $2.77 \text{ \AA} < d_1 < 3.09 \text{ \AA}$ (die Carbonyl-Funktion zeigt nach rechts hinten). Die senkrechte Linie markiert die pseudotrigonale Achse des Carbonylsystems. Farbcodierung: C grau, F grün, O rot, N blau.

exemplarisch für den Fall der C-F...C=O-Wechselwirkung dargestellt (mehr dieser Darstellungen sind in den Hintergrundinformationen hinterlegt).

2.2. CSD-Recherchen I: A-B...C=O-, A-B...C=N-, A-B...RCN₂-Wechselwirkungen^[29]

In früheren Arbeiten über C-F...C=O-Wechselwirkungen haben wir Scatterplots verwendet, die den Kontaktwinkel α_1 (F...C=O) mit dem entsprechenden Abstand d_1 (F...C(C=O)) in Beziehung gesetzt haben, und weitere Graphen, die einen Zusammenhang zwischen d_1 und dem Abstand d_2 des F-Atoms von der Ebene der Carbonyl-Einheit hergestellt haben (Abbildung 3b,d).^[9] Diese Darstellungen wurden hier beibehalten, wenngleich in einer etwas allgemeineren Bedeutung: α_1 steht nun für den Kontaktwinkel (B...E-Y), den ein beliebiger negativer Pol B mit einer polaren Einheit E-Y bildet; d_1 beschreibt den „nichtkovalenten“ Abstand B...E und d_2 den Abstand eines polaren Atoms B von der Ebene p, die durch das positiv polarisierte Atom E und seine drei Substituenten (wenn zutreffend) definiert wird. Hinzu kommen zwei weitere Darstellungen: Der Winkel α_2 zwischen dem Vektor E→B und der Normalen der Ebene p wird gegen d_1 aufgetragen und beschreibt die Abweichung des negativen Pols B von der pseudotrigonalen Achse der E-Y-Einheit in Abhängigkeit vom Abstand B...E der Wechselwirkung (Abbildung 3c). Ferner gibt die Darstellung der Abhängigkeit des Torsionswinkels τ_1 (A-B...E-Y) vom Winkel α_3 zwischen den Vektoren A→B und E→Y eine Hilfestellung

zum besseren Verständnis der Orientierung der Bindung A-B in Bezug auf das Fragment E-Y (Abbildung 3e,f).

Im Falle der C-F...C=O-Wechselwirkungen (Abbildung 3b–f, 1028faches Auftreten, davon 243-mal innerhalb des Van-der-Waals-Kontaktabstandes) bilden die gegeneinander aufgetragenen α_1 - und d_1 -Werte einen schmalen Kegel, dessen Spitze bei geringen Abständen d_1 zu einem Winkel α_1 von 90° konvergiert. Die scharfe Zuspitzung von Korrelationspunkten im d_2 - d_1 -Graphen bei geringen Kontaktabständen suggeriert, dass sich die F-Atome der C=O-Einheit bevorzugt entlang oder in geringem Abstand von der pseudotrigonalen Achse nähern. In dieser Darstellung nimmt die Zahl der Punkte, die sich deutlich unterhalb der d_1 - d_2 -Grenzlinie befinden und Abweichungen des F-Atoms von der pseudotrigonalen Achse abbilden, nur für mittlere bis große Kontaktabstände merklich zu. Dieses Bild wird durch die keilförmige Gestalt des α_2 - d_1 -Graphen erhärtet, dessen Öffnungswinkel von ca. 40° für Kontaktabstände $d_1 = 3.3 \text{ \AA}$ (Van-der-Waals-Abstand) bei geringeren Abständen deutlich abnimmt. Eine Überlagerung von 43 Kristallstrukturen mit kleinen F...C=O-Abständen ($2.77 < d_1 < 3.09 \text{ \AA}$) liefert einen graphischen Beweis für diese Präferenz (Abbildung 3g). Anhand des τ_1 - α_3 -Graphen lassen sich C-F...C=O-Wechselwirkungen in vier Hauptgruppen unterteilen: Punkte-Gruppierungen bei $0^\circ \leq \alpha_3 \leq 25^\circ$ und $160^\circ \leq \alpha_3 \leq 180^\circ$ bilden die parallelen und antiparallelen Anordnungen der C-F- und C=O-Bindungsvektoren ab. Punktcluster in der Region $110^\circ \leq \alpha_3 \leq 140^\circ$ oder $40^\circ \leq \alpha_3 \leq 70^\circ$ repräsentieren Fälle, in denen der C→F-Bindungsvektor jeweils zum O-Ende oder C-Ende der C=O-Bindung geneigt ist. Orthogonale Anordnun-

gen sind für $70^\circ \leq \alpha_3 \leq 110^\circ$ zu erwarten. In diesem Bereich sind auch die meisten Abweichungen von den beiden Geraden zu verzeichnen, die die horizontale V-Form des Graphen erzeugen und für die die Beziehung $\tau_1 \approx \pm(180^\circ - \alpha_3)$ gilt. Beim Übergang zu Abständen, die kleiner als die Summe der Van-der-Waals-Radien sind, wird diese V-Form bei wenigen Ausnahmen aber wieder verstärkt sichtbar. Das Verschwinden von Beispielen orthogonaler Anordnungen mit großen Torsionswinkeln bei abnehmenden Kontaktabständen suggeriert, dass in manchen Fällen zusätzlich zu den dipolaren Wechselwirkungskräften ein sterischer Faktor für die gegenseitige Orientierung der Dipolvektoren von Bedeutung sein muss. Genauer gesagt verhindern ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen den C_α -Substituenten der Carbonyl-Einheit und den Substituenten am Fluor-tragenden C-Atom in den Fällen, in denen der $C \rightarrow F$ -Bindungsvektor deutlich von der pseudotrigonalen Achse weg- und zum C-Ende des $C=O$ -Fragments hin geneigt ist, eine weitere gegenseitige Annäherung der Dipole. Weitere Gruppierungen von Korrelationspunkten, die ebenfalls von der horizontalen V-Form abweichen, sind in den Regionen $\pm(150^\circ \leq \tau_1 \leq 180^\circ)$ und $40^\circ \leq \alpha_3 \leq 70^\circ$ sowie $\pm(0^\circ \leq \tau_1 \leq 40^\circ)$ und $110^\circ \leq \alpha_3 \leq 140^\circ$ zu finden. Schließlich sollte noch betont werden, dass keine systematischen Veränderungen der C-F- und C=O-Bindungslängen in Korrelation zu ab- oder zunehmenden Kontaktabständen d_1 beobachtet wurden, was die Klassifizierung dieser Wechselwirkungen als rein „multipolar“ und ohne jeglichen (zusätzlichen) kovalenten Charakter stützt.

Unter den in unseren Datenbankrecherchen berücksichtigten Wechselwirkungen polarer Einheiten nehmen vor allem diejenigen Wechselwirkungen, an denen C-X-Einheiten ($X = \text{Halogen}$) als polare Fragmente beteiligt sind, mit hoher Wahrscheinlichkeit Abstände ein, die kleiner als die Summe der jeweiligen Van-der-Waals-Radien sind (die Kontakte mit sehr geringem Abstand belaufen sich auf 24–36 % der insgesamt vorkommenden Fälle von C-X...C=O-Wechselwirkungen, siehe Tabelle 1). Interessanterweise nehmen jedoch die richtungsbezogenen Präferenzen mit zunehmender atomarer Masse der Halogene ab, obwohl Wechselwirkungen bei kleinen Kontaktabständen in dieser Reihe zahlreicher werden und die Tendenz des Halogens, sich in unmittelbarer Nähe der pseudotrigonalen Achse des Carbonylsystems zu befinden, im Allgemeinen bestehen bleibt. Während C-Cl...C=O-Wechselwirkungen noch durch einen schmalen Kegel im α_1 - d_1 -Graphen und eine scharfe Zuspitzung der Punkte für kleine d_1 -Werte im d_2 - d_1 -Graphen gekennzeichnet sind (und damit die vorher erwähnten bevorzugten Anordnungen einnehmen), verlieren diese Indikatoren beim Übergang zu schwereren Halogenen deutlich an Schärfe. Der Beginn dieser Form-Verbreiterung der Scatterplot-Darstellungen liegt jedoch in jedem Fall jenseits der jeweiligen Van-der-Waals-Kontaktabstände, außer im Fall C-I...C=O, in dem die Korrelationspunkte der Graphen eine fast gleichmäßige Verteilung aufweisen (siehe die Abbildungen 1SI–3SI in den Hintergrundinformationen).^[*]

[*] Der Zusatz „...SI“ verweist hier und im Folgenden auf Abbildungen, die in den Hintergrundinformationen hinterlegt sind.

In einer unserer Arbeiten^[11] haben wir auf die phänomenologische Ähnlichkeit zwischen C-F...C≡N- und den vorher beschriebenen C-F...C=O-Wechselwirkungen hingewiesen (Abbildung 4). Eine intramolekulare Variante dieser Wech-

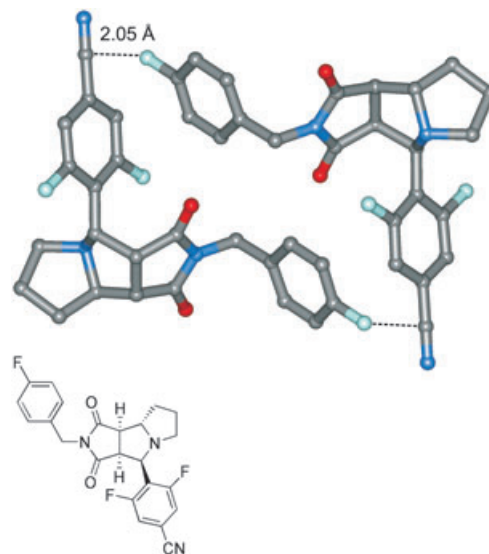


Abbildung 4. Enger intermolekularer $C_{\text{aryl}}\text{-F}\cdots\text{C}\equiv\text{N}$ -Kontakt, der in der Kristallstruktur einer Nitril-Vorstufe zu einem Thrombin-Inhibitor beobachtet wurde.^[11] Farbcodierung: C grau, O rot, N blau, F cyan.

selwirkung hatten zuvor schon Nishide und Mitarbeiter beschrieben.^[14] Bei unseren CSD-Recherchen fanden wir eine beträchtliche Zahl von C-X...C≡N-Kontakten (247, 404, 227 und 73 Treffer jeweils für C-F, C-Cl, C-Br und C-I), von denen ein Großteil Kontaktabstände aufweist, die entweder gleich groß oder kleiner als die entsprechende Summe der Van-der-Waals-Radien sind (der jeweilige Anteil beläuft sich auf 24–44 % der Gesamtzahl; die anteiligen Prozentzahlen nehmen mit ansteigendem Molgewicht der Halogene zu, wie schon im Fall der C-X...C=O-Wechselwirkungen beobachtet wurde). Die entsprechenden Scatterplots verdeutlichen die bevorzugte orthogonale Anordnung der wechselwirkenden Dipole, in der sich die Halogenatome bei geringen Wechselwirkungsabständen in unmittelbarer Nähe des Kohlenstoff-Zentrums der Cyangruppe befinden und mit dieser einen Winkel α_1 von ca. 90° bilden (siehe die Abbildungen 30SI–33SI). Die Anhäufung von Datenpunkten im τ_1 - α_3 -Graphen bei Winkeln zwischen den Bindungsvektoren im Bereich $100^\circ \leq \alpha_3 \leq 140^\circ$ suggeriert, dass die C-F-Bindung oft zum Verankerungspunkt der Cyangruppe hin geneigt ist. Zusätzlich können wir die übliche orthogonale wie auch die parallele und antiparallele Anordnung der Dipole identifizieren.

Beim Übergang zu $R\text{-CN}_2$ ($R = \text{C}_4\text{N}$: Amidinium/Guadinium) als dem elektrophilen Wechselwirkungsfragment E-Y (streng genommen eine Ion-Dipol-Wechselwirkung; Abbildungen 34SI–37SI) bleibt das Bild erwartungsgemäß konsistent. Trotz einer deutlich kleineren Zahl verfügbarer Kristallstrukturen und eines daher geringeren Vorkommens dieser Wechselwirkungen (siehe Tabelle 1) können auch hier dieselben allgemeinen Trends aus den gesammelten Daten-

sätzen herausgelesen werden: Halogene positionieren sich bevorzugt in der unmittelbaren Nähe der pseudotrigonalen Achse des R-CN₂-Systems, ober- oder unterhalb des elektrophilen Zentrums. Geometrische Präferenzen treten bei dieser Art von Wechselwirkungen sogar noch deutlicher hervor, und in den Graphen ist eine geringere Tendenz zur Form-Verbreiterung über die gesamte Serie der Halogene zu beobachten, wenngleich die geringe Zahl der Datenpunkte im Fall der C-I...R-CN₂-Wechselwirkung (fast) keine statistische Aussagekraft mehr besitzt. Dennoch ist bei der gesamten Serie dieser Wechselwirkungen die orthogonale Anordnung der Dipole, in der sich beide Winkel α_1 und α_3 Werten um 90° annähern, von vielleicht noch größerer statistischer Relevanz.

Interessanterweise wird für dipolare C-X...NO₂-Wechselwirkungen ein abweichendes Verhalten beobachtet (Abbildungen 21SI–24SI). Während die Scatterplot-Darstellungen der Datensätze zu C-F...NO₂-Wechselwirkungen dieselben typischen Formen aufweisen, wie sie bei den übrigen vorher beschriebenen C-X...EY-Wechselwirkungen beobachtet wurden, zeigt eine nicht unbedeutende Zahl von entsprechenden Kontakten der schwereren Halogene deutliche Abweichungen von der üblichen orthogonalen Positionierung des X-Atoms in unmittelbarer Nähe der pseudotrigonalen Achse durch das elektrophile Zentrum. Dieser Befund kann graphisch anhand eines Bruches der Kegelsymmetrie im α_1 - d_1 -Graphen, in dem eine bisher präzedenzlose Gruppierung von Datenpunkten für kleine Winkel α_1 bei gleichzeitig größeren Kontaktabständen beobachtet wird, und anhand einer eher gleichmäßigen Verteilung der Datenpunkte im α_2 - d_1 -Graphen sowie einer weiteren Gruppierung von Punkten bei kleinen d_1 -Abständen im d_2 - d_1 -Graphen nachvollzogen werden. Zusammengenommen deuten diese Befunde darauf hin, dass neben der orthogonalen Anordnung, die nach Extrapolation der Ergebnisse der bisher beschriebenen Wechselwirkungen zu erwarten wäre, eine zweite bevorzugte Anordnung existiert, in der das Halogenatom sich seitwärts, unweit der durch die Nitrogruppe definierten Ebene befindet und dabei in engem Kontakt zu dem N-Atom wie auch zu einem der O-Atome der Nitrogruppe steht. Diese Deutung ist in guter Übereinstimmung mit literaturbekannten Studien von C-X...O(Nitro)-, C-X...N(Cyan)- und C-X...O(C=O)-Wechselwirkungen, in denen eine gewisse Präferenz von Halogenen zur Coplanarität mit der E-Y-Einheit bei einer fast linearen C-X-(O,N)-Anordnung für Cl, Br und I (aber nicht F) beschrieben wurde.^[31–33] Als Grund für die Direktionalität dieser Wechselwirkung ist die anisotrope Elektronendichteverteilung rund um das Halogenatom angeführt worden, die einen kleineren atomaren Radius entlang der C-X-Achse und einen im Vergleich dazu größeren Radius senkrecht zu dieser Achse zur Folge hat (polare Verflachung, „polar flattening“). Im Hinblick auf die bemerkenswerte Fähigkeit von organischem Iod, und in geringerem Maße auch Brom, zur Ausbildung von hypervalenter Koordination, ist die coplanare Annäherung von entsprechenden Iodiden (und Bromiden) an die terminalen Sauerstoff-Pole einer Nitrogruppe und die Ausbildung von nichtkovalenten Wechselwirkungen zu diesen als eine Wechselwirkung auf dem Weg hin zur hypervalenten Koordination des Halogens zu betrachten.

Zu molekularen Einheiten mit großem Dipolmoment, z. B. der Carbonyl- oder der Cyan-Gruppe, findet sich in der CSD eine bedeutende Zahl von Beispielen, und es ist daher aufschlussreich, statistische Daten zu dipolaren Wechselwirkungen zwischen den möglichen Dipol-Kombinationen zu vergleichen. In Übereinstimmung mit literaturbekannten Trends^[8] finden wir die deutlichsten Zusammenhänge zwischen geometrischen Parametern für die C≡N-Gruppe, die auch das größere Dipolmoment aufweist. In den Scatterplot-Darstellungen (Abbildungen 12SI und 29SI) ist eine besonders ausgeprägte Bevorzugung derjenigen geometrischen Anordnung abzulesen, in der sich das Stickstoff-Ende einer Cyangruppe in der unmittelbaren Nähe des C-Atoms und senkrecht zum C→Y-Bindungsvektor des wechselwirkenden Partners befindet (der Öffnungswinkel des Kegels im α_1 - d_1 -Graphen beträgt weniger als 30° für Abstände, die kleiner als die Summe der Van-der-Waals-Radien sind). Abweichungen von der orthogonalen Anordnung wurden nur für C=O...C=O-Wechselwirkungen gefunden (Abbildung 5SI), für die eine unübersehbare Häufung von Datenpunkten mit α_1 -Winkeln von nahezu 180° eine fast colineare Kopf-Schwanz-Anordnung von Dipolen nahelegt. Außerdem bilden Punktgruppierungen mit α_2 -Winkeln von ca. 90°, zu denen gleichzeitig kleine d_2 -Abstände gehören, geometrische Anordnungen ab, in denen die C=O-Fragmente coplanar sind („side-on“-Geometrie). Man beachte jedoch, dass diese Fälle primäre und sekundäre Amide, Harnstoffe und vor allem Lactame mit einschließen, die energetisch günstige H-Brücken zum O-Atom des wechselwirkenden Partners in der Carbonyl-Ebene bilden können. Tatsächlich wird diese wohlrepräsentierte Gruppierung von coplanar angeordneten Dipolen, bei denen ein C=O-Fragment mit einer Q-CO-Q-Einheit (Q = H, C, N, O) wechselwirkt, beim Ausschluss von Heteroatomen und beim Übergang zu den entsprechenden R-CO-R-Dipolen (R = H, C; Aldehyde und Ketone, siehe Abbildung 6SI) merklich dezimiert. In diesem Fall besteht nur die Möglichkeit zur Bildung von schwachen, aber eventuell dennoch energetisch günstigen C=O...H-C-Wechselwirkungen zur Stabilisierung der coplanaren Anordnung. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass ein Großteil der C=O...C=O-Wechselwirkungen den allgemeinen Trends folgt, die für alle anderen A-B...C=O-Wechselwirkungen beschrieben wurden. Diese Feststellung trifft ebenfalls auf die S=O-Einheit von Sulfoxiden und Sulfonen in ihrer Rolle als wechselwirkender Dipol zu, wenngleich die statistische Aussagekraft in diesen Fällen infolge der kleinen Zahl anzuführender Beispiele etwas eingeschränkt ist (Abbildungen 17SI und 18SI). Ein etwas verzerrtes Bild in Bezug auf polare Wechselwirkungen zeigen C=O...R-CN₂-Kontakte, bei denen die Möglichkeit zur Bildung von H-Bindungen innerhalb der Ebene des Amidinium/Guanidinium-Systems zu im Wesentlichen coplanaren Anordnungen von O-Atom und CN₂-Einheit führt (Abbildung 38SI). Bemerkenswert ist dennoch, dass in einer nicht unbedeutenden Zahl von Fällen, insbesondere bei geringen Kontaktabständen, eine orthogonale Anordnung eingenommen wird.

2.3. CSD-Recherchen II: $A-B \cdots C=O$ -, $A-B \cdots C \equiv N$ - und $A-B \cdots R-CN_2$ -Wechselwirkungen ($A-B = H_2O, R-OH, C_2O, C_2S, C_2N$ (Imine), R_3N, R_3P)

In Abschnitt 2.1 wurden Ähnlichkeiten in der Struktur von dipolaren Wechselwirkungen und den von Bürgi und Dunitz erforschten Nucleophil-Elektrophil-Kontakten zwischen Stickstoff- oder Sauerstoff-Nucleophilen und Carbonylgruppen erwähnt, wobei gleichzeitig wichtige Unterschiede in der Beschaffenheit der beiden Arten von Wechselwirkungen hervorgehoben wurden. Schon die oben genannten Autoren haben darauf hingewiesen, dass der Kontaktabstand der Parameter der Wahl zur Unterscheidung der beiden Arten von Wechselwirkung ist, wenngleich zwischen beiden eine breite Grauzone existiert. Es ist daher aufschlussreich, die Analyse von dipolaren Wechselwirkungen auf die Fälle auszudehnen, an denen schwache Nucleophile wie Wasser, Alkohole, Ether, Sulfide und Imine beteiligt sind und Wechselwirkungen mit ausgeprägt elektrophilen Zentren wie in der Carbonyl- oder den Amidinium/Guanidinium-Gruppen eingehen, vor allem auch weil diese Arten von Wechselwirkungen bei Erkennungsprozessen in der Biologie eine wichtige Rolle spielen können (z.B. zwischen und innerhalb von Proteinen, Peptiden, Protein-DNA- und Enzym-Inhibitor-Komplexen). Im Unterschied zu den typischen Bürgi-Dunitz-Beispielen fallen bei allen in unserer CSD-Suche berücksichtigten Fällen die Auslenkungen des Carbonyl-C-Atoms aus der Ebene, die durch seine drei Substituenten definiert wird, sehr klein aus und lassen keine deutliche Abstandsabhängigkeit für mittelgroße bis große Abstände erkennen. Kontakte mit Abständen, die deutlich unter der Summe der jeweiligen Van-der-Waals-Radien liegen, zeigen eine schwache Andeutung einer zunehmenden Auslenkung bei abnehmendem Abstand d_1 in den Fällen, in denen C_2O als nucleophiler Partner beteiligt ist.

Im Allgemeinen stimmen die geometrischen Präferenzen der in diesem Abschnitt behandelten Arten von (di)polaren Wechselwirkungen mit den bisher beobachteten allgemeinen Trends überein, für manche Paarungen von Dipolen zeichnen sich aber interessante Unterschiede ab. $R-OH \cdots C=O$ -, $C_2O \cdots C=O$ - und $C_2S \cdots C=O$ -Wechselwirkungen verhalten sich im Allgemeinen erwartungsgemäß und lassen die typischerweise bevorzugte Positionierung des negativen Zentrums in der unmittelbaren Nähe der pseudotrigonalen Achse ober- oder unterhalb der vom $R_2C=O$ -System aufgespannten Ebene erkennen (Abbildungen 4SI, 9SI, 10SI und 16SI). In der überwiegenden Mehrheit der Fälle, in denen das O- oder S-Atom Bindungen mit sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff-Zentren eingeht, stehen die beiden Ebenen, die einerseits vom Carbonyl-System und andererseits vom O- oder S-Atom mit seinen beiden Substituenten definiert werden, fast senkrecht aufeinander (in diesen Fällen könnten auch sterische Gründe eine bedeutende Rolle spielen). Die parallele Anordnung der beiden Ebenen wird bevorzugt in Fällen eingenommen, in denen das Chalkogen Teil eines aromatischen Systems ist, z.B. bei Furanen und Thiophenen. In diesen Fällen ist die orthogonale Anordnung selten. Bei Alkoholen und Sulfiden tritt die horizontale V-Form des τ_1 - α_3 -Graphen besonders stark hervor, während Imine und Wasser am meisten davon

abweichen. In den Fällen, in denen H_2O einer der beiden wechselwirkenden Partner ist, resultieren die Wechselwirkungen fast ausschließlich in einer nahezu coplanaren Anordnung von nucleophilem O-Atom und Carbonyl-Einheit, die durch große Winkel α_1 ($\geq 150^\circ$), Winkel α_2 von annähernd 90° und kleinen Abständen d_2 zwischen O-Atom und Carbonyl-Ebene gekennzeichnet ist (Abbildungen 7SI und 8SI). Diese Art der Anordnung ist jedoch nur für verallgemeinerte Q-CO-Q-Systeme typisch (Heteroatom-Substituenten Q mit eingeschlossen), bei denen in vielen Fällen günstige $H_2O \cdots HN$ -Wasserstoffbrücken in der Carbonyl-Ebene gebildet werden. Wie erwartet verschwindet daher der massive Cluster von Datenpunkten bei $\alpha_2 \approx 90^\circ$ und kleinen Abständen d_1 (Abbildung 7SI) beim Übergang zu den entsprechenden Aldehyd- und Ketosystemen ($RC(O)R$; $R = C, H$, Abbildung 8SI). In diesen Fällen nähert sich das H_2O -Molekül der Carbonylgruppe innerhalb eines relativ schmalen Kegels um die pseudotrigonale Achse des Carbonylsystems. Für das strukturbasierte Design von Protein-Liganden sind vor allem die Beispiele mit orthogonaler Anordnung der wechselwirkenden Partner von großem Interesse, da π -exponierte Amid-Gruppen in hydrophoben Umgebungen sich als Ankerpunkte für die Einführung von polaren Wechselwirkungen durch die Verdrängung des kristallgebundenen Wassers anbieten.

Anschauliche Beispiele orthogonaler $H_2O \cdots C=O$ -Wechselwirkungen kommen in den Kristallstrukturen von 5-Azauracil-Monohydrat und α -L-Aspartylglycin-Monohydrat zum Vorschein (Abbildung 5a,b).^[34,35] In der ersten Struktur sind die Kristallwassermoleküle Teil eines Geflechtes von H-Brücken, indem sie beide Protonen für H-Brücken bereitstellen und über ein freies Elektronenpaar zur Bildung einer weiteren H-Brücke beitragen. Zugleich bilden sie orthogonale polare Kontakte in kleinem Abstand zu 5-Azauracil-Molekülen auf beiden Seiten der H-O-H-Ebene ($d_1 = 3.14 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 98°). Ein ähnliches Bild bieten auch Wassermoleküle, die als H-verbrückte Ketten Kristalle von α -L-Aspartylglycin-Monohydrat in regelrechten Kanälen durchziehen und dabei orthogonale $H_2O \cdots C=O$ -Wechselwirkungen bei kleinem Abstand zum Amid-Carbonylsystem der Dipeptide bilden ($d_1 = 3.05 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 91°).

Ketone und Aldehyde bevorzugen zur Ausbildung von dipolaren Wechselwirkungen ebenfalls eine Positionierung von Imin-Stickstoffatomen senkrecht über dem C-Atom der Carbonyl-Ebene (Abbildung 14SI), was mit nur wenigen Ausnahmen allgemein für Carbonylsysteme mit kleinen Kontaktabständen gilt (Abbildung 13SI). Diese werden mehrheitlich in einer Anordnung beobachtet, in der die einerseits durch die Carbonylgruppe und andererseits durch die beiden C \rightarrow N-Bindungsvektoren aufgespannten Ebenen parallel zueinander sind, wahrscheinlich aufgrund der Stapel-Wechselwirkungen der π -Systeme mit antiparallel ausgerichteten Dipolen (hier sind Ähnlichkeiten zu den Furan- und Thiophen-Beispielen nicht zu übersehen). Die „wirklichen“ orthogonalen Beispiele (orthogonale π -Systeme, $\alpha_1 \approx 90^\circ$) sind in den Scatterplot-Darstellungen nur durch eine kleine Gruppierung vertreten.

In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass schwache, aber dennoch günstige inter- und intramolekulare $C=O \cdots SC_2$ -Wechselwirkungen zwischen divalentem

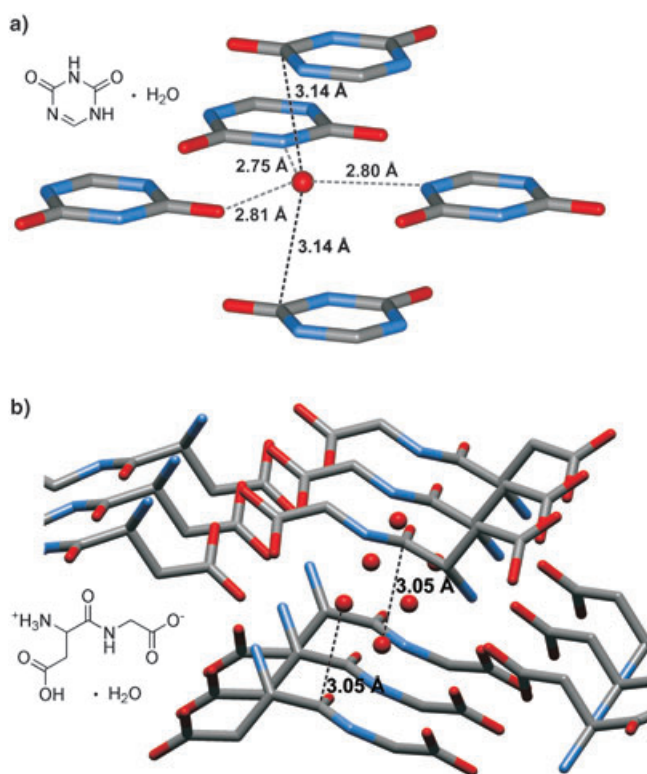


Abbildung 5. Kristallstrukturen von a) 5-Azauracil-Monohydrat^[34] und b) α -L-Aspartylglycin-Monohydrat^[35] mit orthogonalen intermolekularen $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{C}=\text{O}$ -Wechselwirkungen bei kleinem Kontaktabstand. Farbcodierung: C grau, O rot, N blau.

Schwefel (oder Selen) als elektrophile Partner und einer Carbonylgruppe bei kleinen Molekülen wie auch Protein-Ligand-Komplexen beschrieben wurden. Ein Ergebnis dieser Studien war, dass negativ polarisierte O-Atome (sowie nucleophile Zentren im Allgemeinen) mit Sulfiden oder Disulfiden vorzugsweise in der Verlängerung der C-S- oder S-S-Bindung (in Richtung des σ^* -Orbitals) wechselwirken, während die dabei eingenommenen $\text{S}\cdots\text{C}=\text{O}$ -Anordnungen entweder orthogonal (wie bei den vorher beschriebenen $\text{C}_2\text{S}\cdots\text{C}=\text{O}$ -Wechselwirkungen) oder linear sein können (bei den Carbonyl-Systemen, die zu Amidgruppen gehören, z.B. in Proteinen, wird die orthogonale Anordnung deutlich bevorzugt).^[36] Diese Wechselwirkungen wurden als Grund für die molekularen Konformationen einer Serie von Antagonisten des Angiotensin-II-Rezeptors,^[37] des antitumorwirksamen Antibiotikums Leinamycin^[38] sowie von Thiazol- und Selenazol-Nucleosiden angegeben.^[39] Anhand von Protein-Beispielen sind diese polaren Wechselwirkungen auch mit statistischen Methoden charakterisiert worden,^[40] und es konnte festgestellt werden, dass sie eine bedeutende mechanistische Rolle beim Bruch von Disulfidbindungen spielen, einer der primären Auswirkungen der Bindung von Agonisten an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.^[41]

Nitrile haben eine deutliche Präferenz, sich bei Wechselwirkungen mit Ethern, Sulfiden und Alkoholen so anzuordnen, dass der $\text{B}(\text{O},\text{S})\cdots\text{C}\equiv\text{N}$ -Winkel α_1 etwa 100° beträgt, wobei das O- oder S-Atom um etwa 10° in Richtung der C-C-Bindung ausgelenkt ist (Abbildungen 26SI–28SI). Eine ähn-

liche Neigung der gesamten C-O(S)-C-Ebene in Richtung des Stickstoffendes des $\text{C}\equiv\text{N}$ -Dipols wird in den Scatterplot-Darstellungen durch eine Ansammlung eines Großteiles der Datenpunkte bei $100^\circ \leq \alpha_3 \leq 120^\circ$, Centroid(COC)-O-C($\text{C}\equiv\text{N}$)-Winkeln zwischen 130° und 160° und eine annähernd orthogonale Anordnung des C \rightarrow N-Bindungsvektors und der Ether-Ebene (Winkel zwischen Vektor und Ebene $\geq 60^\circ$) abgebildet.

Tauscht man die elektrophile Einheit durch R-CN_2 ($\text{R} = \text{C}, \text{N}$) aus, so ergeben sich deutliche Unterschiede zu den bisherigen Darstellungen (Abbildungen 40SI und 41SI). Während der kleine Anteil der Wechselwirkungen, die Kontaktabstände unterhalb der jeweiligen Summe der Van-der-Waals-Radien aufweisen, weiterhin die typischerweise bevorzugten Anordnungen einnimmt, befindet sich eine beträchtliche Zahl der Ether-O-Atome in der Ebene der R-CN_2 -Einheit und bildet H-Brücken zu NH-Protonen der Amidinium/Guanidinium-Gruppe. Auch hier wird sichtbar, dass Sauerstoff weit stärker zur Bildung von H-Brücken neigt als Schwefel, da die erwähnte coplanare Anordnung des Chalkogens und der R-CN_2 -Gruppe bei Sulfiden nicht beobachtet wird. Ein weiterer Hinweis kann den $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{R-CN}_2$ -Beispielen entnommen werden, bei denen die überwiegende Mehrheit der Wechselwirkungen sich in eben dieser coplanaren Anordnung einstellt und so den Befund bestätigt, dass Wasser ein besserer H-Brücken-Acceptor ist als Ether (Abbildung 39SI).

2.4. CSD-Recherchen III: C-X \cdots C-X- und -X \cdots X-Wechselwirkungen

Nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen $\text{C}(\text{sp}^2)$ -F-Gruppen sind vor kurzem anhand von CSD-Recherchen untersucht worden.^[8] Die Auswertung der Kristallpackungsanalysen hat dabei ergeben, dass bei diesen dipolaren Fragmenten eine coplanare, gegeneinander versetzte antiparallele Anordnung vorherrscht, mit einem Optimum für den Kontaktwinkel α_1 von ca. 70° . Diese Beobachtungen konnten anhand eines Modells, das die Beiträge von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und von sterischen Effekten kombiniert, gut nachvollzogen werden. Dabei wurde deutlich, dass, anders als bei starken Dipolen wie der Cyangruppe, bei schwächeren Dipolen die Randbedingungen für eine dichte Kristallpackung Anordnungen verhindern können, die sonst aufgrund von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen bevorzugt wären.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen konvergieren die Datenpunkte im α_1 - d_1 -Graphen der Scatterplot-Darstellungen von $\text{C}(\text{sp}^2)$ -F \cdots C(sp^2)-F-Wechselwirkungen für kleine Abstände d_1 bei (F-C-F)-Winkeln von 70° bis 80° . Zugleich tritt eine Häufung von Treffern bei α_3 -Werten im Bereich $160^\circ \leq \alpha_3 \leq 180^\circ$ auf (Abbildung 43SI). Bemerkenswert ist dennoch, dass die C \rightarrow F-Bindungsvektoren einer beträchtlichen Zahl von Beispielen bei kleinen Abständen senkrecht aufeinander stehen ($\alpha \approx 90^\circ$) oder in eine Anordnung ausweichen, in der einer der C \rightarrow F-Vektoren etwas in Richtung entweder des C- oder F-Endes des Wechselwirkungspartners geneigt ist ($\alpha_3 \approx 70^\circ$ oder $\alpha_3 \approx 120^\circ$). Beim Hybridisierungswechsel zu $\text{C}(\text{sp}^3)$ am Kohlenstoffzentrum

des C-F-Fragments, das als A-B-Einheit wechselwirkt, bleibt das Aussehen der Scatterplot-Darstellungen weitgehend erhalten, wenngleich der (C-F-C)-Kontaktwinkel α_1 um etwa 10° anwächst und damit wieder in den gewohnten Bereich zurückkehrt. Der Übergang zu einem E-Y-Fragment mit sp^3 -hybridisiertem C-Atom erhöht schließlich in deutlichem Maße die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewähltes Beispiel eine Anordnung zeigt, in der das „nucleophile“ F-Atom sich dem wechselwirkenden Partner von der Rückseite des C→F-Bindungsvektors nähert (Abbildungen 44SI–46SI).

Zusätzlich zu der Möglichkeit, dass C-X-Bindungen als eine dipolare Einheit Wechselwirkungen eingehen, bei denen das C-Atom das positiv polarisierte und das X-Atom entsprechend das negativ polarisierte Ende des Dipols bildet, können C-X-Fragmente auch im Sinne von $-X\cdots X$ -Kontakten miteinander wechselwirken, d. h., die beiden Halogenatome bilden den δ^- - und δ^+ -Pol der dipolaren Wechselwirkung. Die Beschaffenheit und Bedeutung dieser Wechselwirkungen sind in der Literatur kontrovers diskutiert worden.^[42,43] Vor allem $-Cl\cdots Cl$ -Wechselwirkungen sind wiederholt Gegenstand von Untersuchungen gewesen, und es scheint trotz der Unklarheit darüber, ob diese Art von Wechselwirkungen die Ursache oder das Ergebnis einer Anisotropie der Atomradien entlang und senkrecht zur C-X-Bindungsachse sind, eine Übereinstimmung darüber zu geben, dass sie von schwachen, aber dennoch anziehenden Kräften hervorgerufen werden. In der Tat kann die große Zahl dieser Wechselwirkungen in ihrer Gesamtheit bei perhalogenierten aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen durchaus einen „steuernden Effekt“ auf die Kristallpackung ausüben^[44,45] und möglicherweise die gegenseitige Anordnung von Molekülen in Kristallgittern sogar in Fällen beeinflussen, in denen diese nur wenige (oder ein einziges) Halogenatom tragen. Diese Sichtweise wird dadurch gestützt, dass dimeres Cl_2 in der Gasphase beobachtet wurde^[46] und dass Wechselwirkungen zwischen Halogenatomen eine zufriedenstellende Erklärung für die Anordnungen halogenierter Moleküle im Kristall bieten. Weiterhin sind CSD-Recherchen zu symmetrischen und unsymmetrischen $-X\cdots X$ -Paarungen (d. h. jeweils gleiche oder unterschiedliche Halogene) dazu herangezogen worden, dieses Bild mit Methoden der Statistik zu untermauern.^[42c]

Es ist zweifellos richtig, dass C-X \cdots X-C-Wechselwirkungen hauptsächlich in zwei Anordnungen anzutreffen sind, von denen die eine als im Wesentlichen linear und die andere als orthogonal bezeichnet werden könnte (die Maxima der Datenpunkte finden sich bei (C-X \cdots X)-Winkeln von rund 165° und 100°).^[47] Desiraju und Mitarbeiter haben festgestellt, dass die orthogonale Anordnung mit zunehmender Polarisierbarkeit des X-Atoms an Bedeutung gewinnt und dass bei unsymmetrischen $-X\cdots X$ -Kontakten das schwerere Halogenatom bevorzugt den „empfangenden“ (hypervalenten) Pol der Wechselwirkung bildet. Der (C-X_{schwer} \cdots X_{leicht})-Winkel geht dabei gegen 180° und der (C-X_{leicht} \cdots X_{schwer})-Winkel gegen 90° .^[42c] Dies wird vor allem bei der Kombination $-I\cdots F$ beobachtet und verliert für Kombinationen der mittleren Halogene etwas an Bedeutung, bei denen die Anisotropie der Radien und Kristallpackungseffekte zusätzlich zu den polaren Wechselwirkungen eine größere Rolle spielen.

Zwei Strukturmuster sind dabei als besonders wichtige Triebkräfte für die Entstehung bestimmter Leitmotive für Kristallpackungen hervorgehoben worden. Zum einen konnte gezeigt werden, dass aromatische Verbindungen, die einen Halogen-Substituenten *ortho* zu einer unsubstituierten Position tragen, ein Netz von Halogen \cdots Halogen- und Wasserstoff \cdots Halogen-Wechselwirkungen bilden, was zu molekularen Ketten, Leitern und zweidimensionalen Bändern im Kristall führen kann.^[48] Zum anderen ist wiederholt auf die Effektivität eines dreieckigen Leitmotivs, bei dem drei Halogene in geringem Abstand zueinander ein gleichseitiges Dreieck bilden, als Synthon zum Design von Kristallen oder zur Bildung von Wirt-Gast-Komplexen hingewiesen worden.^[49]

3. Multipolare Protein-Ligand- und Protein-Protein-Wechselwirkungen

Anders als bei kleinen Molekülen ist über die Funktion dipolarer Wechselwirkungen in biologischen Makrostrukturen – z. B. zur Stabilisierung der Sekundärstruktur von Proteinen oder von Protein-Ligand-Komplexen – oder über ihre mögliche mechanistische Rolle bei enzymatischen Reaktionen wenig bekannt. Der Einfluss von C=O \cdots C=O-Wechselwirkungen auf die Konformation von α -Helices und β -Faltblättern ist zum ersten Mal von Maccallum und Mitarbeitern erkannt worden, die zeigen konnten, dass günstige dipolare elektrostatische Wechselwirkungen zwischen benachbarten Carbonylgruppen des Amid-Rückgrates von Proteinen Verzerrungen ansonst linearer C=O \cdots HN-Wasserstoffbrücken bewirken und zur bevorzugten Bildung von rechtsgebogenen β -Faltblatt-Strukturen führen.^[50] Die Autoren schätzten die Stärke dieser dipolaren Wechselwirkung auf ca. 80 % der Stärke von H-Brücken und entwickelten eine neue Methode zur Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen H-verbrückten funktionellen Gruppen in Proteinen, die diesen Typ dipolarer Wechselwirkungen mit berücksichtigt. Carbonyl-Carbonyl-Wechselwirkungen sind auch zur Erklärung der Stabilisierung von Asparagin- und Asparaginsäure-Konformationen in der Region linksgängiger α -Helices und anderer, teilweise erlaubter Regionen des Ramachandran-Plots herangezogen worden.^[51] Es wurde festgestellt, dass diese beiden Aminosäuren statistisch gesehen eine viel größere Zahl von C=O \cdots C=O-Wechselwirkungen zwischen den Carbonylgruppen ihrer Seitenketten und C=O-Fragmenten des Amid-Rückgrates eingehen als Glutamin und Glutaminsäure. Dies erklärt auch den Befund, dass Asparagin und Asparaginsäure stärker zur Annahme nur teilweise erlaubter Konformationen neigen als alle anderen Aminosäuren außer Glycin. Trotz ihrer offensichtlichen Bedeutung für die Sekundärstruktur von Proteinen ist das Auftreten von C=O \cdots C=O-Wechselwirkungen erst vor kurzem mit statistischen Methoden anhand einer PDB-Suche nach Wechselwirkungsmustern bei Protein-Ligand-Komplexen und Kontakten innerhalb von Proteinen untersucht worden.^[52] Dabei wurde festgestellt, dass die C=O-Dipole bei Protein-Ligand-Komplexen mit Ketonen als Liganden antiparallele und orthogonale

Anordnungen einnehmen, während kein einziges Beispiel der (versetzt) parallelen Geometrie beobachtet werden konnte. In ihrem Fazit betonen die Autoren, dass diese dipolaren Wechselwirkungen einen bedeutenden Beitrag zum struktur-basierten Design und der Optimierung von Protein-Liganden leisten können.

Im Verlauf einer Studie über fluorierte Thrombin-Inhibitoren haben wir die Aufstellung günstiger dipolarer Wechselwirkungen, die in Protein-Ligand-Komplexen beobachtet wurden, um die C-F...C=O-Wechselwirkung erweitert (Abbildung 1).^[9] Bei einem starren tricyclischen Inhibitor-Gerüst mit einer genau definierten Bindungsgeometrie führte der Ersatz eines einzigen Protons durch ein F-Atom zu einer fünffachen Erhöhung der Bindungsaffinität bei gleichzeitig verbesserter Selektivität. Dieser Effekt konnte teilweise der Bildung einer orthogonalen dipolaren Wechselwirkung zwischen der neu eingeführten C-F-Bindung und einer Carbonylgruppe des Peptid-Rückgrates zugeschrieben werden. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass die Einführung von richtig platzierten Dipolen zur Bildung multipolarer Wechselwirkungen erheblich zur Verbesserung der Affinität und

Selektivität bei der Bindung eines niedermolekularen Inhibitors an sein Zielenzym beitragen kann. Bei einer PDB-Recherche konnte nun eine bedeutende Zahl hochgradig gerichteter Wechselwirkungen bei kleinen Kontaktabständen identifiziert werden, an denen sich eine Vielzahl von unterschiedlichen, intrinsisch dipolaren molekularen Fragmenten beteiligt, was die Allgemeingültigkeit dieses Typs nichtkovaler Wechselwirkungen erneut unter Beweis stellt (Tabelle 2 und Tabelle 1SI).

Die Ergebnisse dieser Recherche legen den Schluss nahe, dass Carbonylgruppen im Rückgrat oder den Seitenketten der Protein-Aminosäuren eine „halogenophile“ Umgebung bilden, da C-X...C=O-Wechselwirkungen mit kleinem Kontaktabstand gegenüber den anderen betrachteten Dipol-Dipol-Wechselwirkungen innerhalb der jeweiligen Suchgrenzen überrepräsentiert sind. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der CSD-Recherche schließen die weiteren Arten von vorherrschenden Dipolen, die mit Protein-Carbonylgruppen wechselwirken, die Fragmente C=O, C=N, NO₂, S=O und schwache Nucleophile wie Ether, Sulfide, Alkohole, Imine und Wasser mit ein.

Tabelle 2: Überblick über die Ergebnisse einer PDB-Recherche nach dipolaren Wechselwirkungen zwischen niedermolekularen Liganden und ihren Protein-Rezeptoren.^[a]

A-B	E-Y	d_{vdw} [Å]	Kontaktabstands-bereich [Å]	Zahl der Strukturen	Treffer	Treffer innerhalb d_{vdw}
C-F	C=O	3.30	2.30–3.80	498	177 (152)	66 (43)
C-Cl	C=O	3.65	2.65–4.15	591	174 (163)	56 (46)
C-Br	C=O	3.80	2.80–4.30	220	68 (63)	22 (20)
C-I	C=O	4.00	3.00–4.50	160	61 (52)	42 (37)
C ₂ C=O (L)	C=O (P)	3.25	2.25–3.75	1454	251 (182)	42 (35)
R ₂ C=O (L)	C=O (P)	3.25	2.25–3.75	30104	8616	1442
CN	C=O	3.35	2.35–3.85	74	24 (21)	5 (4)
NO ₂	C=O	3.25	2.25–3.75	273	71 (65)	16 (14)
R ₂ NO	C=O	3.25	2.25–3.75	344	48 (16)	13 (2)
C ₂ S=O (mit DMSO)	C=O	3.25	2.25–3.75	1579	538 (502)	102 (93)
C ₂ S=O (ohne DMSO)	C=O	3.25	2.25–3.75	63	20 (19)	2 (2)
R ₃ N	C=O	3.35	2.35–3.85	1479	135 (26)	42 (0)
H ₂ O	C=O	3.25	2.25–3.75	496	202 (109)	78 (32)
C ₂ O	C=O	3.25	2.25–3.75	15520	3385 (3142)	1408 (1363)
C ₂ S (L)	C=O (P)	3.7	2.70–4.20	4241	858 (670)	162 (110)
C-C-OH	C=O	3.25	2.25–3.75	38943	14084	3119
R ₂ C-S-CR	C=O	3.7	2.70–4.20	466	44 (31)	14 (7)
C ₂ N	C=O	3.35	2.35–3.85	13648	1729 (1484)	147 (116)
C ₂ C=O	R-CN ₂	3.25	2.25–3.75	1454	54	10
C-F	R-CN ₂	3.30	2.30–3.80	498	27	16
C-Cl	R-CN ₂	3.65	2.65–4.15	591	10	3
C-Br	R-CN ₂	3.80	2.80–4.30	220	3	2
C-I	R-CN ₂	4.00	3.00–4.50	160	11	0
H ₂ O	R-CN ₂	4.00	3.00–4.50	496	22	0
C=O (P)	C ₂ C=O (L)	3.25	2.25–3.75	1454	80 (63)	17 (14)
C=O (P)	R ₂ C=O (L)	3.25	2.25–3.75	30104	7435 (6379)	1282 (1062)
C ₂ S (P)	R ₂ C=O	4.00	3.00–4.50	30104	574	156
C=O (P)	R-CN ₂ (L)	3.25	2.25–3.75	4442	790 (599)	–
C ₂ S (P)	R-CN ₂ (L)	4.00	3.00–4.50	4442	14	3
C=O (P)	CN	3.25	2.25–3.75	74	21 (17)	5 (3)
C-OH (P)	CN	4.00	3.00–4.50	74	20	7
C ₂ S (P)	CN	4.00	3.00–4.50	74	1	0

[a] Die Tabelle enthält die Strukturen der wechselwirkenden nucleophilen (A-B) und elektrophilen polaren Fragmente (E-Y), Van-der-Waals-Kontaktabstände d_{vdw} [Å], die Kontaktabstandsbereiche [Å], die Gesamtzahl der Treffer und Strukturen und die Zahl der Treffer innerhalb des Van-der-Waals-Kontaktabstandes (d_{vdw}). R steht für alle Arten von Atomen außer H, C₂N symbolisiert einen Imin-Stickstoff (kann auch Teil eines aromatischen Heterocyclus sein), P und L klassifizieren die polare Einheit als jeweils zu einem Protein oder zu einem Liganden gehörig. Die Zahl der Treffer für Recherchen, die auf Amid-Carbonyl-Einheiten beschränkt wurden, ist in Klammern angegeben.

Interessanterweise nimmt eine statistisch aussagekräftige Zahl unterschiedlicher dipolarer Wechselwirkungen besonders bei kleinen Kontaktabständen eine beinahe orthogonale Anordnung an (wobei gilt: $\text{Winkel}(\text{A-B}\cdots\text{E}) \geq 140^\circ$ und $70^\circ \leq \text{Winkel}(\text{B}\cdots\text{E-Y}) \leq 110^\circ$). Tatsächlich kann eine Herabsetzung der Obergrenze für die Kontaktabstände d_1 bei der PDB-Recherche als Randbedingung verwendet werden, um die Treffer der Suche auf Beispiele mit dieser Anordnung einzuschränken, wie es für den Fall der $\text{C-X}\cdots\text{C=O}$ -Wechselwirkungen in Abbildung 6 dargestellt wird. Im Folgenden werden wir einige dieser Beispiele näher betrachten (mehr Beispiele sind in den Hintergrundinformationen hinterlegt; Abbildungen 47SI–64SI).

Ein anschauliches Beispiel einer orthogonalen $\text{C-F}\cdots\text{C=O}$ -Wechselwirkung mit sehr kleinen Kontaktabständen liefert ein Protein-Ligand-Komplex des hoch wirksamen Serin-Proteasen-Inhibitors ZK-807843 in der aktiven Tasche seines Zielenzym, Faktor Xa (Abbildung 7a, PDB-Code: 1FJS).^[53] Darin tritt ein Fluor-Substituent des zentralen Pyridin-Ringes in engen Kontakt ($d(\text{F}\cdots\text{C}) = 2.90 \text{ \AA}$, $\text{Winkel}(\text{F-C-O}) = 91^\circ$, $\text{Winkel}(\text{C-F-C}) = 153^\circ$) zur Carbonylgruppe der Seitenkette von Gln192 und bildet zugleich eine zweite intramolekulare Wechselwirkung zu einer benachbarten Carboxyl-Einheit in fast idealer versetzt-paralleler Anordnung ($d(\text{F}\cdots\text{C}) = 3.0 \text{ \AA}$, $\text{Winkel}(\text{F-C-O}) = 88^\circ$, $\text{Winkel}(\text{C-F-C}) = 90^\circ$). Es ist daher kaum überraschend, dass CF_3 -Gruppen bei der theoretischen Möglichkeit, mindestens drei $\text{C-F}\cdots\text{C=O}$ -Wechselwirkungen einzugehen, in manchen Beispielen tatsächlich drei oder mehr enge Kontakte zu π -exponierten Carbonyl-Einheiten in ihrer Umgebung bilden.^[54] Ein solches Beispiel liefert die Kristallstruktur eines Komplexes aus einem Trifluoracetylidi-

peptidanilid-Inhibitor und seinem biologischen Rezeptor Elastase (Abbildung 7b, PDB-Code: 2EST).^[54a] Die Strukturanalyse dieses Komplexes offenbart zwei $\text{C-F}\cdots\text{C=O}$ -Wechselwirkungen zwischen der CF_3 -Gruppe und den von den Aminosäuren Ser214 und Phe215 stammenden Amid-Carbonyleinheiten des Peptid-Rückgrates bei einem Abstand, der kleiner als die Summe der Van-der-Waals-Radien von Kohlenstoff und Fluor ist ($d(\text{F}^1\cdots\text{C}) = 2.97 \text{ \AA}$, $d(\text{F}^2\cdots\text{C}) = 3.11 \text{ \AA}$). Eine dritte Wechselwirkung mit etwas größerem Kontaktabstand wird zwischen dem verbleibenden dritten F-Atom und der Amid-Carbonylgruppe gebildet, die von Cys191 in die Peptidkette eingebracht wird ($d(\text{F}^3\cdots\text{C}) = 3.51 \text{ \AA}$). Zusätzlich stellt eines der F-Atome (F^1) eine weitere Wechselwirkung zur Amid-Carbonylfunktion her, die durch Einbinden von Thr213 in die Peptidkette entstanden ist ($d(\text{F}^1\cdots\text{C}) = 3.66 \text{ \AA}$). In all diesen Fällen befindet sich das F-Atom in unmittelbarer Nähe der pseudotrigonalen Achse des Carbonylsystems (die (F-C-O) -Winkel betragen in der oben erwähnten Reihenfolge 74° , 103° , 59° und 87°). Weitere Beispiele solcher Konstellationen, in denen die CF_3 -Gruppe eines Liganden alle drei Möglichkeiten zur Bildung von $\text{C-F}\cdots\text{C=O}$ -Kontakten wahrnimmt, sind die Komplexe aus Elastase und einem weiteren Trifluoracetylidi-peptid-Inhibitor sowie aus Transthyretin (Prealbumin) und Flufenaminsäure (PDB-Codes: 1ELE und 1BM7).^[54b,c]

Eine orthogonale $\text{C-Cl}\cdots\text{C=O}$ -Wechselwirkung mit besonders kleinem Kontaktabstand trägt möglicherweise auch zur Bindungsaffinität des Antimalariamittels Quinacrin für seine biologische Zielstruktur, das Enzym Histamin-N-Methyltransferase, bei.^[55] Im Enzym-Ligand-Komplex zeigt die C-Cl-Bindung senkrecht auf das C-Atom der Carbonylgruppe

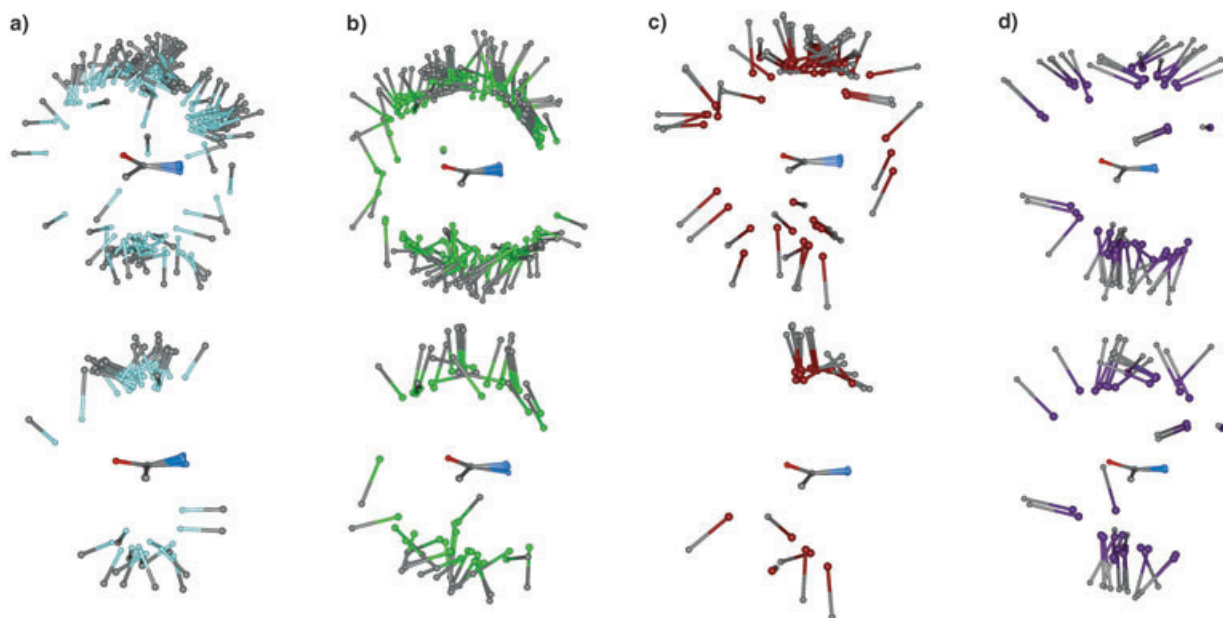


Abbildung 6. Überlagerung der Carbonyl-Einheiten von Ausschnitten aus Kristallstrukturen mit $\text{C-X}\cdots\text{C=O}$ (Amid)-Wechselwirkungen, die in einer PDB-Recherche identifiziert wurden (siehe Tabelle 2, in Klammern angegebene Zahl der jeweiligen Treffer) für $\text{X} = \text{F}$ (a), Cl (b), Br (c) und I (d) (Carbonyl-Funktion zeigt nach links hinten). Bei den oberen vier Überlagerungen von $\text{C-X}\cdots\text{C=O}$ -Wechselwirkungen liegen die Abstände in den Bereichen $2.30 \text{ \AA} < d_1 < 3.80 \text{ \AA}$ (a), $2.65 \text{ \AA} < d_1 < 4.15 \text{ \AA}$ (b), $2.80 \text{ \AA} < d_1 < 4.30 \text{ \AA}$ (c), $3.00 \text{ \AA} < d_1 < 4.50 \text{ \AA}$ (d); die untere Reihe enthält Wechselwirkungen, für die die Höchstgrenze des d_1 -Abstandes gleich der Summe der jeweiligen Van-der-Waals-Radien ist: $2.30 \text{ \AA} < d_1 < 3.30 \text{ \AA}$ (a), $2.65 \text{ \AA} < d_1 < 3.65 \text{ \AA}$ (b), $2.80 \text{ \AA} < d_1 < 3.80 \text{ \AA}$ (c), $3.00 \text{ \AA} < d_1 < 4.00 \text{ \AA}$ (d). Farbcodierung: C grau, O rot, N blau, F cyan, Cl grün, Br braun, I violett.

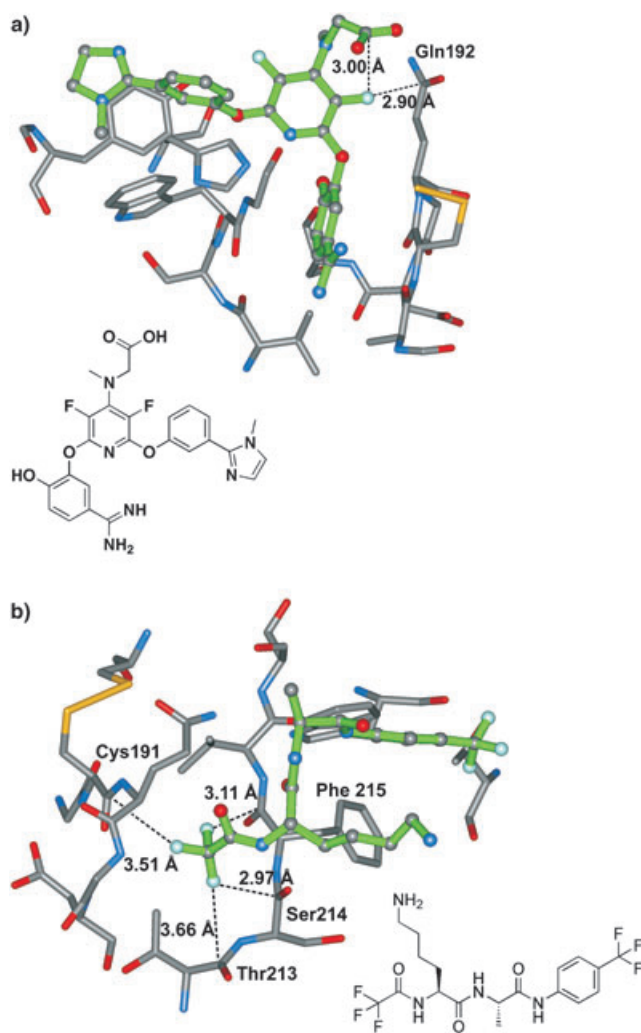


Abbildung 7. a) Darstellung einer orthogonalen C-F...C=O-Wechselwirkung bei kleinem Kontaktabstand in der Kristallstruktur des Komplexes aus dem Serin-Proteasen-Inhibitor ZK-80784 und Faktor Xa und einer zusätzlichen intramolekularen C-F...C=O-Wechselwirkung des Inhibitors in versetzt-paralleler Anordnung (PDB-Code: 1FJS).^[53] b) In der Kristallstruktur des entsprechenden Enzym-Inhibitor-Komplexes (PDB-Code: 2EST) bildet die CF₃-Gruppe eines Trifluoracetyldipeptidanyl-Inhibitors drei enge C-F...C=O-Kontakte zu Elastase aus.^[54a] Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau, S gelb, F cyan.

in der Seitenkette von Asp193 ($d(\text{Cl}\cdots\text{C})=3.21\text{ \AA}$, Winkel($\text{Cl}-\text{C}-\text{O})=84^\circ$, Winkel($\text{C}-\text{Cl}-\text{C})=164^\circ$; Abbildung 8, PDB-Code: 1JQE). Wie erwartet, können bei der Durchsicht von Enzym-Inhibitor-Komplexen von Fungiziden weitere C-X...C=O-Kontakte aufgespürt werden, da halogenierte Verbindungen oft als Wirkstoffe im Pflanzenschutz eingesetzt werden. Anschauliche Beispiele sind die Komplexe der Scytalon-Dehydratase, eines für die Melanin-Produktion bei Pilzen wichtigen Enzyms, mit zweien ihrer Inhibitoren, die entweder einen 4-Chlorphenyl- oder einen 4-Bromphenyl-Substituenten tragen (PDB-Codes: 7STD und 4STD, Abbildungen 48SI und 49SI).^[56] In den Kristallstrukturen der beiden Komplexe befinden sich die Halogenatome in engem Kontakt zur Carbonylgruppe von Gly 165 im Peptid-Rückgrat des Enzyms, wobei in etwa orthogonale Anordnungen ange-

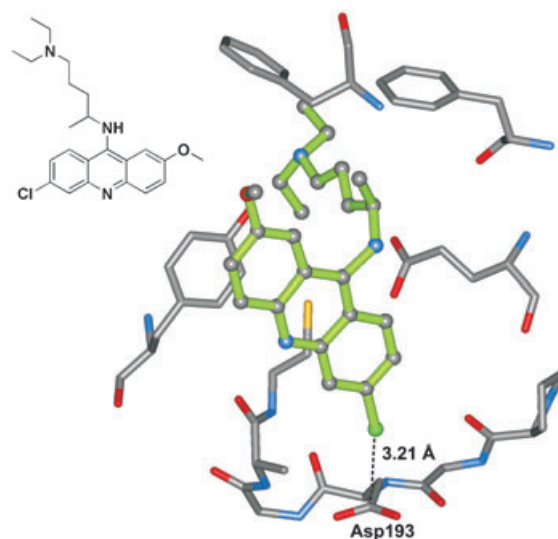


Abbildung 8. Ausschnitt aus der Kristallstruktur (PDB-Code: 1JQE) eines Enzym-Inhibitor-Komplexes der N-Methyltransferase mit Quinacrin, der eine intermolekulare orthogonale C-Cl...C=O-Wechselwirkung mit besonders kleinem Kontaktabstand einschließt.^[55] Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau, S gelb, Cl dunkelgrün.

nommen werden ($d(\text{Cl}\cdots\text{C})=3.35\text{ \AA}$, Winkel($\text{Cl}-\text{C}-\text{O})=78^\circ$, Winkel($\text{C}-\text{Cl}-\text{C})=154^\circ$ und $d(\text{Br}\cdots\text{C})=3.71\text{ \AA}$, Winkel($\text{Br}-\text{C}-\text{O})=78^\circ$, Winkel($\text{C}-\text{Br}-\text{C})=161^\circ$).

Beim Vergleich der Scatterplot-Darstellungen von C-F...C=O- (Abbildung 3) und R-OH...C=O-Wechselwirkungen (Abbildung 4SI) fällt eine erstaunliche Ähnlichkeit zwischen den jeweiligen Graphen auf. An dieser Stelle sei erwähnt, dass das Proton der OH-Gruppe in einer intramolekularen H-Brücke zum freien Elektronenpaar eines benachbarten Sauerstoff- oder Stickstoffatoms (Q, Abstand $\text{Q}\cdots\text{O} < 2.9\text{ \AA}$; Winkel($\text{Q}\cdots\text{O}-\text{H}$) zwischen 90° und 180°) eingebunden sein musste, um einen Treffer bei der Suche nach R-OH...C=O-Wechselwirkungen anzuzeigen. Diese Randbedingung ist insofern von Bedeutung, als benachbarte OH- und C=O-Einheiten im Allgemeinen die Bildung von H-Bindungen suggerieren. Wird jedoch diese Aufgabe von der unmittelbaren Umgebung der OH-Gruppe übernommen, steht einer dipolaren Wechselwirkung, wie sie sonst z. B. von einem kovalent gebundenen F-Atom ausgebildet wird, nichts im Wege. Diese Analogie von aliphatischen C-F- und C-O-Einheiten ist von DiMaggio et al. erörtert worden.^[57]

Solche R-OH...C=O-Wechselwirkungen sind bei den wohlbekannten Beispielen von Inhibitor-Komplexen der Serin-Proteasen besonders gut erkennbar, in denen das Serin der katalytischen Triade eine intramolekulare H-Bindung zu einer benachbarten Histidin-Seitenkette eingeht und auf diese Weise die nun „basische“ OH-Gruppe in Richtung der π -exponierten Amid-Carbonylgruppe eines in der aktiven Tasche gebundenen peptidischen Inhibitors ausrichtet, und zwar ziemlich genau entlang der pseudotrigonalen Achse dieser C=O-Einheit. Noch nicht beschrieben sind jedoch unseres Wissens die entsprechenden Beispiele von Aspartyl-Proteasen und ihren Komplexen mit Statin-Derivaten oder α,α -Difluorketonhydraten, wie sie etwa in der Kristallstruktur eines Penicillopepsin-Inhibitor-Komplexes beobachtet

werden (Abbildung 9a, PDB-Code: 1APV).^[58] In diesem Komplex bilden beide OH-Gruppen des tetraedrischen Ketonhydrates starke H-Brücken zu jeweils einer der beiden Aspartyl-Gruppen (Asp33 und Asp213) des katalytischen Zentrums. Bemerkenswert ist dabei, dass beide auch die Möglichkeit wahrnehmen, dipolare Wechselwirkungen mit jeweils einer π -exponierten peptidischen C=O-Einheit der umgebenden Gly215-Thr216- und Gly35-Ser36-Fragmente des Enzyms einzugehen, wenngleich bei etwas größeren Kontaktabständen von 3.63 Å und 3.64 Å (die (O-C-O)-Winkel betragen 84° und 82°). Von Bedeutung ist außerdem, dass diese Peptideinheiten in der Nachbarschaft des aktiven Zentrums in hohem Maße konserviert und daher charakte-

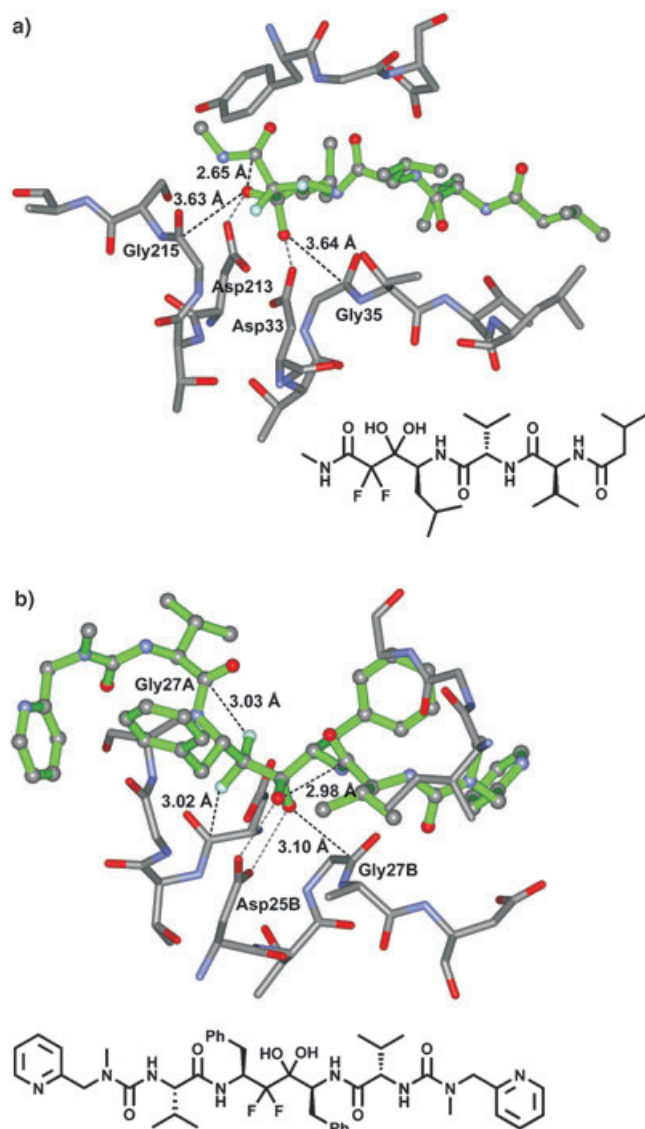


Abbildung 9. Beispiele von inter- und intramolekularen C=O...C=O-Wechselwirkungen mit kleinem Kontaktabstand, wie sie in den Kristallstrukturen der Komplexe von α,α -Difluorketonhydrat-Inhibitoren mit Penicillopepsin (a, PDB-Code: 1APV)^[58] und mit der HIV-Aspartyl-Protease (b, PDB-Code: 1DIF)^[59] beobachtet wurden. Man beachte die zusätzliche intramolekulare HO...C=O-Wechselwirkung bei Penicillopepsin, die die im Text diskutierten intermolekularen Beispiele ergänzt. Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau, F cyan.

ristisch für Aspartyl-Proteasen sind. Es ist deshalb denkbar, dass dipolare Wechselwirkungen, die von den OH-Gruppen des tetraedrischen Intermediates im Verlaufe der Hydrolyse des Peptid-Substrats ausgehen, einen wichtigen mechanistischen Beitrag zur katalytischen Wirksamkeit dieser Enzymfamilie leisten. Ein bemerkenswerter Inhibitor-Komplex einer HIV-Aspartyl-Protease wurde von Silva und Mitarbeitern beschrieben (Abbildung 9b, PDB-Code: 1DIF).^[59] In diesem Fall bindet der peptidische α,α -Difluorketonhydrat-Inhibitor in einer auffallend unterschiedlichen Konformation an das aktive Zentrum des Enzyms, indem das Ketonhydrat im Wesentlichen mit einer der beiden Aspartyl-Gruppen (Asp25B) wechselwirkt und dabei ein H-verbrücktes Chelat bildet. Die „innere“ OH-Gruppe geht eine orthogonal-dipolare Wechselwirkung mit einer benachbarten C=O-Einheit des Gly27B-Ala28B-Fragmentes ein, bei einem sehr kleinen Abstand von 3.1 Å (der Winkel (O-C-O) beträgt 91°). Die andere, „äußere“ OH-Gruppe bildet wiederum bei sehr kleinem Kontaktabstand eine ideale intramolekulare dipolare Wechselwirkung zu einer im Inhibitor benachbarten Carbonyl-Einheit ($d_1 = 3.0$ Å, Winkel(O-C-O) = 96°). Bei dieser Konformation des Inhibitors besetzen die beiden F-Atome gleichermaßen eine „innere“ und eine „äußere“ Position. Besonders bemerkenswert an dieser Kristallstruktur ist die Tatsache, dass beide F-Atome ebenfalls dipolare Wechselwirkungen mit π -exponierten peptidischen Carbonyl-Einheiten bilden: Das „innere“ F-Atom orientiert sich in Richtung des C=O-Kohlenstoffes des benachbarten Gly27A-Ala28B-Fragments ($d_1 = 3.1$ Å, Winkel(F-C-O) = 93°), während das „äußere“ eine intramolekulare dipolare Wechselwirkung mit einer ebenfalls benachbarten Peptid-Einheit des Inhibitors eingeht ($d_1 = 3.0$ Å, Winkel(F-C-O) = 95°). Es ist dabei besonders aufschlussreich, in einem einzigen Protein-Inhibitor-Komplex die vollständig analogen Muster dipolarer Wechselwirkungen zweier OH-Gruppen und zweier F-Atome zu jeweils benachbarten π -exponierten peptidischen Carbonyl-Einheiten zu beobachten, was zweifellos als Beleg für die Ergebnisse der Auswertungen von Kristallstrukturen kleiner Moleküle zu werten ist.

Zur Ausbildung von orthogonalen C=O...C=O-Kontakten zwischen Proteinen und niedermolekularen Liganden sind zwei unterschiedliche Kombinationen vorstellbar, bei denen die Carbonylgruppe des Liganden entweder mit dem negativ polarisierten Sauerstoff- oder dem positiv polarisierten Kohlenstoff-Ende wechselwirkt ($\text{C=O}_{\text{Ligand}} \cdots \text{C=O}_{\text{Protein}}$ oder $\text{C=O}_{\text{Protein}} \cdots \text{C=O}_{\text{Ligand}}$). Wie erwartet, können Beispiele beider Arten von Paarungen in der PDB identifiziert werden. So zeigt die Kristallstrukturanalyse von Komplexen von Balanol-Derivaten im aktiven Zentrum der von cyclischem 3',5'-Adenosinmonophosphat abhängigen Kinase (PKA) enge orthogonale Kontakte der jeweiligen Ester-Carbonylgruppe zu der von Gly50 stammenden Carbonyleinheit im Peptid-Rückgrat des Enzyms. Abbildung 10a zeigt ein Beispiel dieser Wechselwirkungen zwischen einem der Inhibitoren (von den Autoren als BD1 benannt) und PKA ($d(\text{O} \cdots \text{C}) = 3.05$ Å, Winkel($\text{O}_{\text{Ligand}}\text{-C-O}$) = 88°, Winkel($\text{C}_{\text{Ligand}}\text{-O}_{\text{Ligand}}\text{-C}$) = 170°, PDB-Code: 1REJ).^[60] Ein Beispiel für die zweite Kombination von wechselwirkenden Carbonylgruppen liefert die Kristallstruktur des Komplexes, in dem ein Ketobis(5-

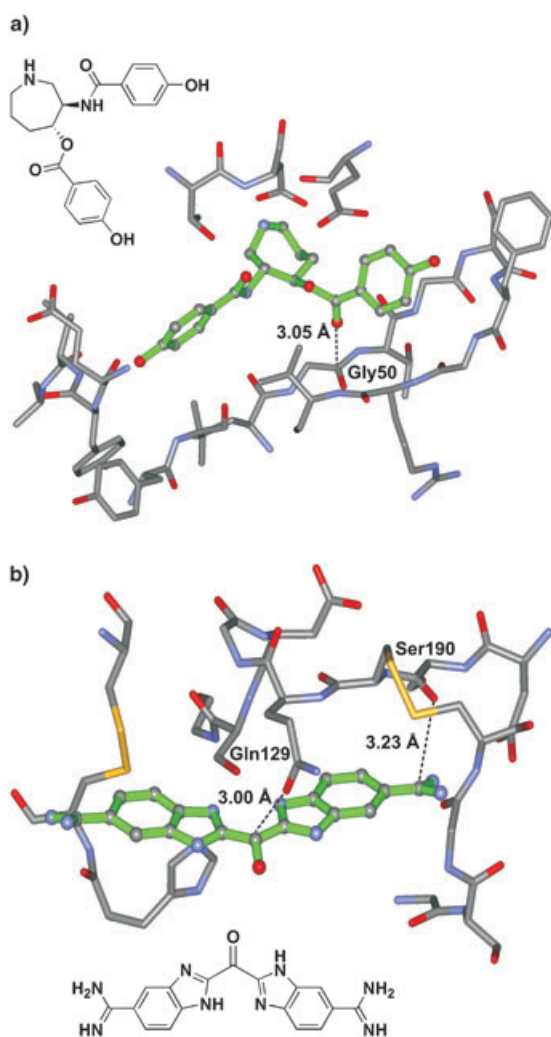


Abbildung 10. a) Inter-molekulare orthogonale C=O(Ligand)...C=O(Protein)-Wechselwirkung bei kleinem Kontaktabstand, wie sie in der Kristallstruktur (PDB-Code: 1REJ) des Komplexes aus PKA mit einem Balanol-Derivat beobachtet wurde.^[60] b) Ketobis(5-amidino-2-benzimidazolyl)methan bildet einen kurzen orthogonalen C=O(Protein)...C=O(Ligand)-Kontakt bei der Bindung an die Serin-Protease Trypsin, wie in der Kristallstruktur (PDB-Code: 1XUI) des Komplexes zu beobachten ist.^[61] Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau, S gelb.

amidino-2-benzimidazolyl)methan-Inhibitor das aktive Zentrum der Serin-Protease Trypsin besetzt (Abbildung 10b, PDB-Code: 1XUI).^[61] Hier ist die Carbonylgruppe in der Seitenkette von Gln192 genau richtig positioniert, um eine dipolare Wechselwirkung bei kleinem Abstand zur Keto-Gruppe des Inhibitors auszubilden ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 3.00 \text{ \AA}$, Winkel($\text{O}_{\text{Protein}}\cdots\text{C}-\text{O}$) = 87° , Winkel($\text{C}_{\text{Protein}}-\text{O}_{\text{Protein}}\cdots\text{C}$) = 166°).

Ein Beispiel einer orthogonalen $\text{NO}_2\cdots\text{C}=\text{O}$ -Wechselwirkung liefert der Enzym-Inhibitor-Komplex des hoch wirksamen ATP-kompetitiven Inhibitors Alsterpaulon im aktiven Zentrum der Serin/Threonin-Glycogen-Synthase-Kinase GSK-3 β (Abbildung 11, PDB-Code: 1Q3W).^[62] In der Kristallstruktur steht die Ebene der Nitro-Gruppe des Inhibitors senkrecht auf der Ebene der Carboxyl-Funktionalität in der Seitenkette von Asp200 und ermöglicht so die Bildung einer orthogonalen dipolaren Wechselwirkung zwischen einem der

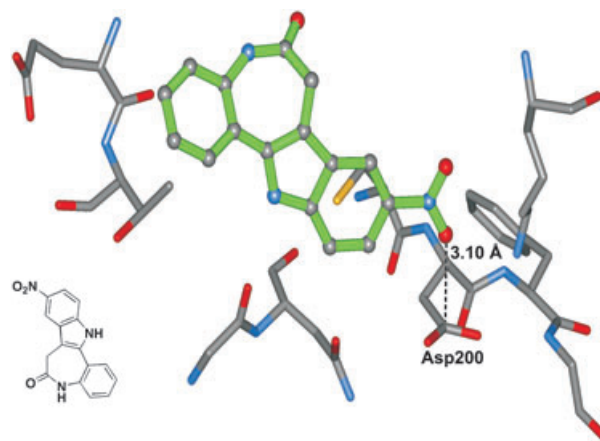


Abbildung 11. Beispiel einer orthogonalen $\text{NO}_2\cdots\text{C}=\text{O}$ -Wechselwirkung, die in der Kristallstruktur des Komplexes der Serin/Threonin-Glycogen-Synthase-Kinase GSK-3 β und Alsterpaulon beobachtet wurde (PDB-Code: 1Q3W).^[62] Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau.

NO_2 -Sauerstoffatome und dem Kohlenstoffzentrum des Carboxylats ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 3.10 \text{ \AA}$, Winkel($\text{O}-\text{C}-\text{O}$) = 87° und 103° , Winkel($\text{N}-\text{O}-\text{C}$) = 148°), wobei diese Anordnung durch eine H-Bindung zwischen Lys85 und demselben NO_2 -Sauerstoff weiter stabilisiert wird ($d(\text{O}\cdots\text{N}) = 2.77 \text{ \AA}$).

Bei der Suche nach $\text{C}_2\text{O}\cdots\text{C}=\text{O}$ - und $\text{C}_5\text{S}\cdots\text{C}=\text{O}$ -Wechselwirkungen zwischen Ether- oder Sulfid-Liganden und Protein-Carbonylgruppen stößt man unter anderem auf die besondere fünf-flügelige β -Propeller-Struktur des Enzyms Tachylectin-2, dessen Kohlenhydrat-Erkennungszentren mit N-Acetylglucosamin (GlcNAc) beladen sind, und auf den Komplex aus 2-Hydroxyethylidihydrothiachromdiphosphat mit Acetolactat-Synthase (Abbildung 12, PDB-Codes: 1TL2 und 1OZH).^[63,64] In der ersten Struktur befindet sich das Ether-O-Atom des Zuckers in einer fast mustergültigen orthogonalen Anordnung oberhalb des C-Atoms der Carbonylgruppe in der Seitenkette von Asn215 ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 3.21 \text{ \AA}$, Winkel($\text{O}-\text{C}-\text{O}$) = 90° , Winkel($\text{O}-\text{O}-\text{N}$) = 94°). Eine ähnliche Anordnung wird auch im zweiten Acetolactat-Synthase-Komplex für die Positionierung des Inhibitor-S-Atoms über der zu Met394 gehörenden C=O-Einheit im Peptid-Rückgrat des Enzyms beobachtet ($d(\text{S}\cdots\text{C}) = 3.90 \text{ \AA}$, Winkel($\text{S}-\text{C}-\text{O}$) = 67°).

Fest in Kristalle eingebundene Wassermoleküle spielen bei der molekularen Erkennung zwischen Proteinen und ihren Liganden eine wichtige Rolle, indem sie die Form der Bindungstaschen verändern oder Protein-Ligand-Wechselwirkungen vermitteln (zum Beispiel bei H_2O -vermittelten H-Brücken).^[65] Beim strukturbasierten Design von Protein-Liganden kann es daher von großem Vorteil sein, diese kristallgebundenen Wassermoleküle zur Ausbildung von Wechselwirkungen zu nutzen oder sie durch einen Teil des Inhibitors zu ersetzen. Der Erfolg dieser Strategie hängt entscheidend von der richtigen Einschätzung der freien Bindungsenergie und der damit zusammenhängenden Stärke der jeweiligen nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Wassermolekül und Protein ab.^[66] $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{C}=\text{O}$ -Wechselwirkungen können daher einen wichtigen Beitrag zu dieser Einschätzung liefern.

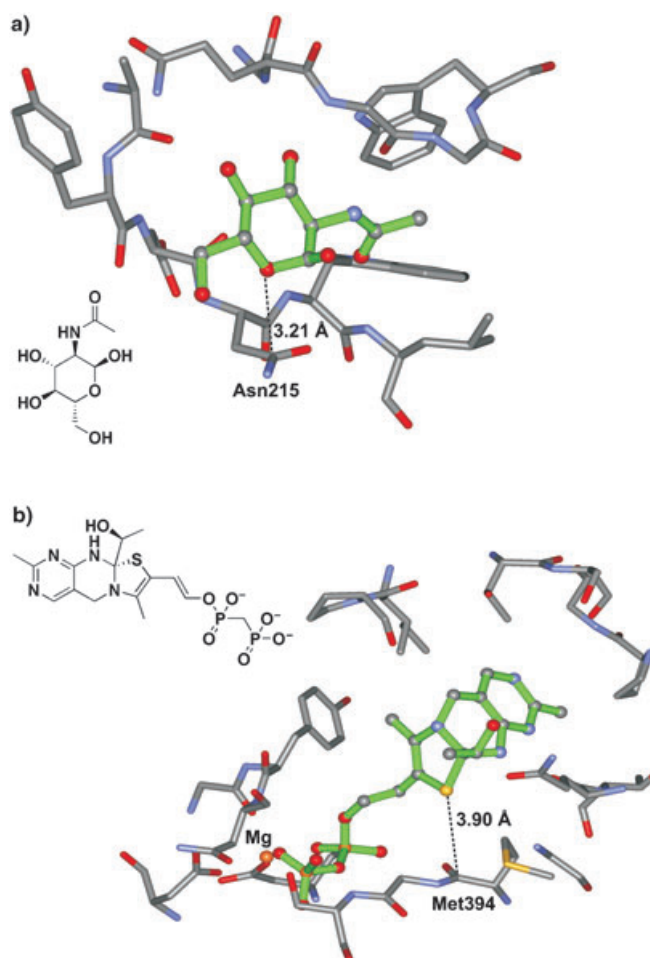


Abbildung 12. a) Ausschnitt aus der Kristallstruktur eines Komplexes, in dem N-Acetylglucosamin (GlcNAc) an die Kohlenhydrat-Bindungsstellen von Tachylectin-2 koordiniert und dabei C₂O...C=O-Wechselwirkungen eingeht (PDB-Code: 1TL2).^[63] b) C₂S...C=O-Wechselwirkung im Komplex der Acetolactat-Synthase mit 2-Hydroxyethylthiothiachromdiphosphat (PDB-Code: 1OZH).^[64] Farbcodierung: Inhibitor grün, C grau, O rot, N blau, S gelb, Mg orange.

Anschauliche Beispiele von H₂O...C=O-Wechselwirkungen können in den Kristallstrukturen von monomerem Hämoglobin des marinen Blutwurms *Glycera dibranchiata* oder derjenigen einer Formyltransferase aus *Archaeoglobus fulgidus* beobachtet werden (Abbildung 13, PDB-Codes: 2HBG und 1M5H).^[67,68] In der Hämoglobin-Struktur (Abbildung 13a) wird H₂O 97 vom Peptid-Rückgrat des Proteins eingehüllt und bildet dabei zwei H-Brücken zu den Amid-Carbonylgruppen der Aminosäuren Tyr93 und Lys96. Gleichzeitig gehen die beiden freien Elektronenpaare polare H₂O...C=O-Wechselwirkungen mit kleinen Abständen zu den peptidischen C=O-Gruppen von Gly94 ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 2.41 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 95°) und Asn95 ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 3.06 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 134°) ein. In der zweiten Struktur wird H₂O 936 von den Seitenketten von Asn294 und Glu295 und dem Peptid-Rückgrat vollständig eingeschlossen und bildet dabei vier enge Kontakte zu umgebenden C=O-Fragmenten aus, einen davon mit kleinem Abstand und orthogonaler Anordnung zur Carbonylgruppe in der Seiten-

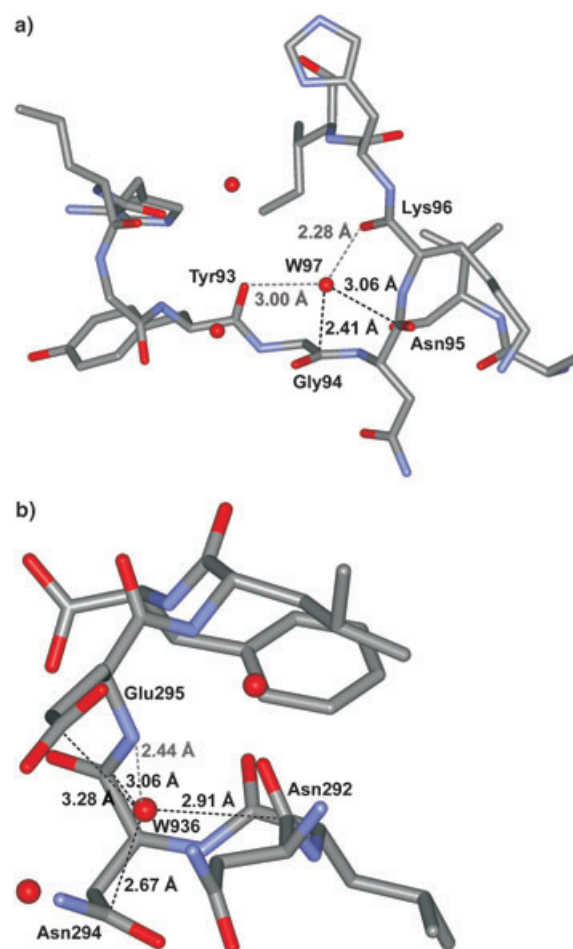


Abbildung 13. Beispiele von orthogonalen intermolekularen H₂O...C=O-Wechselwirkungen bei kleinem Kontaktabstand, die in den Kristallstrukturen von a) monomerem Hämoglobin (PDB-Code: 2HBG)^[67] und b) einer Formyltransferase (PDB-Code: 1M5H)^[68] gebildet werden. Farbcodierung: C grau, O rot, N blau.

kette von Asn294 ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 2.67 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 89°). Die übrigen Kontakte bestehen zum Peptid-Rückgrat (C=O-Gruppe von Asn292, $d(\text{O}\cdots\text{C}) = 2.91 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 63°), zum Carboxylat in der Seitenkette von Glu295 ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 3.28 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 106°) und zur Peptid-Carbonyl-Einheit derselben Aminosäure ($d(\text{O}\cdots\text{C}) = 3.06 \text{ \AA}$, Winkel(O-C-O) = 136°).

Diese Beispiele verdeutlichen den potenziellen Beitrag multipolarer Wechselwirkungen zur Stabilisierung von Protein-Ligand-Komplexen und damit zur Erhöhung der Affinität von niedermolekularen Inhibitoren für ihr Ziel-Protein. Es ist daher offensichtlich, dass eine fundierte Kenntnis dieser schwachen, aber in ihrer Gesamtheit dennoch wichtigen Wechselwirkungen für das strukturbasierte Design von Liganden von großem Vorteil sein wird.

4. Quantifizierung dipolarer Wechselwirkungen

Dipolare Wechselwirkungen sind gerichtet, aber nur auf kurze Distanz wirksam; die potentielle Energie der Wechsel-

wirkung zweier Dipole ist eine Funktion des von ihnen eingeschlossenen Winkels und nimmt bei zunehmendem Abstand schnell ab (die potentielle Energie frei rotierender Dipole ist proportional zu $1/r^6$, wobei r den Abstand zwischen den Mittelpunkten der beiden Dipole angibt). Wegen der im Allgemeinen kleinen Beiträge dipolarer Wechselwirkungen zur Gesamtenergiebilanz intermolekularer Wechselwirkungen werden experimentelle numerische Werte für diesen Energietyp sehr selten angegeben. Etwas zahlreicher sind dagegen Fälle, in denen rechnergestützte Methoden zur Bestätigung von Kristallstrukturanalysen und zur energetischen Abschätzung von vorgeschlagenen Wechselwirkungstypen herangezogen wurden.

In einem Versuch, Fluor...Carbonyl-Wechselwirkungen experimentell zu charakterisieren und zu quantifizieren, haben wir vor kurzem eine neuartige kombinierte Methode eingesetzt (Kombination der Torsionswaage nach Wilcox^[69] mit einem doppelten Mutationszyklus^[70] und einer Linearen-Freien-Energie-Beziehung), um den energetischen Wert der nichtkovalenten Wechselwirkung zwischen dem C-F-Bindungsdipol eines CF₃-Substituenten und der Carbonylgruppe eines Amids abzuschätzen.^[71] Diese Untersuchung lieferte für die orthogonale Anordnung der Dipole einen ersten im Experiment ermittelten Wert von -0.8 bis -1.5 kJ mol⁻¹ in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform oder Benzol.

Einen etwas größeren Wert von ca. -6 kJ mol⁻¹ ermittelten Allen und Mitarbeiter für die Cl...O-Wechselwirkungen in einem Dimer-Modell Nitromethan/1-Chlor-2-methylacetylen durch Ab-initio-Molekülorbital-Rechnungen unter Verwendung des 6-31G*-Basissatzes und intermolekularer Störungstheorie (IMPT).^[31d] Die Ausrichtung der wechselwirkenden Dipole zueinander entspricht in diesem Fall aber einer coplanaren Anordnung von Nitrogruppe und Halogenatom. Die Berechnungen ergaben, dass entsprechende X...O(Nitro)-Wechselwirkungen der schwereren Halogene energetisch günstiger sind und im Bereich von -6 bis -10 kJ mol⁻¹ liegen.

C=O...C=O-Wechselwirkungen wurden von Gavezzotti als energetisch günstig bewertet, und ihr mittlerer Beitrag zu intermolekularen Wechselwirkungsenergien wurde dabei auf etwa -8 kJ mol⁻¹ geschätzt.^[6] Ab-initio-Rechnungen (unter Verwendung eines 6-31G*-Basissatzes und IMPT) ergaben jedoch für ein Modell des Propanon-Dimers einen etwas größeren Betrag von -22.3 kJ mol⁻¹ für eine rechtwinklige Anordnung der Dipole bei Abständen $d(\text{C}\cdots\text{O})$ von 3.02 Å sowie von -7.6 kJ mol⁻¹ für die orthogonale Anordnung wiederum beim Abstand $d(\text{C}\cdots\text{O})$ von 3.02 Å.^[7] Der energetische Beitrag entsprechender Wechselwirkungen mit anderen Anordnungen der Dipole und einem größeren Bereich von (C...O)-Abständen wurde generell kleiner als 20 kJ mol⁻¹ eingeschätzt.

Diese Werte entsprechen in etwa den Ergebnissen von Rechnungen für O(Nitro)...N(Nitro)-Wechselwirkungen (MP2/6-31++G*-Basissatz), für die ein energetischer Beitrag von -10 bis -13 kJ mol⁻¹ bei einem optimalen (N...O)-Abstand von 2.85 Å erhalten wurde.^[72] Auf die Übereinstimmung zwischen diesen Werten und den Ergebnissen eigener Rechnungen wurde von Yin und Mitarbeitern hingewiesen, die Werte von -13.3 kJ mol⁻¹ für die potentielle

Energie einer O(Carbonyl)...N(Nitro)-Wechselwirkung erhielten.^[28]

Trotz dieser Ergebnisse – und zweifellos werden in naher Zukunft weitere folgen – ist festzustellen, dass sich die Erforschung von nichtkovalenten dipolaren Wechselwirkungen, insbesondere was quantitative und vor allem experimentelle Untersuchungen anhand von Modellen angeht, noch in den Anfängen befindet, und dass wichtige Beiträge zu dieser Thematik weiterhin erwartet werden können und müssen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Verlaufe von mehr als zwei Jahrzehnten hat die Supramolekulare Chemie einen großen Einfluss auf die Entwicklung vieler Gebiete, von den Materialwissenschaften bis hin zur Biomedizin, ausgeübt. In dieser Zeit sind die intermolekularen dipolaren Wechselwirkungen jedoch unverdienterweise als schwach, uninteressant und im Vergleich zu anderen nichtkovalenten Wechselwirkungen als unwichtig beurteilt und dementsprechend vernachlässigt worden. Für eine einzelne Wechselwirkung mag diese Auffassung zwar zutreffend sein, die allgemeine Bedeutung für molekulare Erkennungsprozesse in der Chemie und der Biologie ist aber eindeutig unterschätzt und übersehen worden.

Schnell anwachsende Strukturdatenbanken und die Verfügbarkeit von effizienten Algorithmen zur Durchforstung und zur Analyse dieser Datensätze bieten neue Werkzeuge für eine quantitative und statistische Bewertung des Vorkommens und der bevorzugten geometrischen Anordnungen von multipolaren Wechselwirkungen und haben wertvolle Einblicke in vorher unklare Zusammenhänge ermöglicht. Vor kurzem sind auch wichtige Beiträge orthogonaler dipolarer Wechselwirkungen zur Stabilisierung von Protein-Sekundärstrukturen und zur molekularen Erkennung in biochemischen Systemen aufgedeckt worden, sodass nun eine zunehmende Zahl von Beispielen identifiziert werden kann. Dennoch sind weitere ausgeklügelte Forschungsansätze vonnöten, um die noch wenig entwickelte experimentelle Quantifizierung und theoretische Behandlung dieser Wechselwirkungen voranzubringen. Es ist daher offensichtlich, dass Studien der molekularen Erkennung in niedermolekularen Modellsystemen und der biologischen Umgebung von Proteinen auch in der Zukunft wichtige Beiträge zur Weiterentwicklung und zum Fortschritt dieses Gebietes liefern werden.

Wir bedanken uns bei der Hoffmann-La Roche AG, Basel, und der ETH-Forschungskommission für die langwährende Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Dr. Jacob Olsen (zurzeit Sanofi-Aventis), der mit dem Fluor-Scan von Thrombin-Inhibitoren in unserer Arbeitsgruppe erste Hinweise auf die wichtige Rolle von orthogonalen multipolaren Wechselwirkungen in chemischen und biologischen Systemen geliefert hat.

Eingegangen am 6. Oktober 2004

Online veröffentlicht am 11. Februar 2005

- [1] Eine Auswahl von Aufsätzen und Monographien zu diesen Themen: a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 90–112; b) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399–404; c) H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **1999**; d) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76; e) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [2] J. D. Dunitz, *Chem. Commun.* **2003**, 545–548, zit. Lit.
- [3] a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327; b) C. B. Aakeröy, *Acta Crystallogr. B* **1997**, *53*, 569–586.
- [4] D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science* **2002**, *295*, 2403–2407.
- [5] a) H.-J. Böhm, G. Klebe, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2750–2778; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2588–2614; b) „Protein-Ligand Interactions“: H.-J. Böhm in *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, Bd. 19 (Hrsg.: R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folkers), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 3–20.
- [6] A. Gavezzotti, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4319–4325.
- [7] F. H. Allen, C. A. Baalham, J. P. M. Lommerse, P. R. Raithby, *Acta Crystallogr. B* **1998**, *54*, 320–329.
- [8] S. Lee, A. B. Mallik, D. C. Fredrickson, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 279–290.
- [9] a) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, U. Obst-Sander, A. D'Arcy, M. Stihle, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2611–2615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2507–2511; b) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675.
- [10] Eine frühere kristallographische Untersuchung hierzu: S. Larsen, K. Marthi, *Acta Crystallogr. B* **1994**, *50*, 373–381.
- [11] J. Olsen, P. Seiler, B. Wagner, H. Fischer, T. Tschopp, U. Obst-Sander, D. W. Banner, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1339–1352.
- [12] a) H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235–242; b) F. H. Allen, *Acta Crystallogr. B* **2002**, *58*, 380–388.
- [13] a) A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451; b) R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7384–7391; c) A.-J. Li, R. Nussinov, *Protein Struct. Funct. Genet.* **1998**, *32*, 111–127.
- [14] Zu intramolekularen C-F...C≡N-Wechselwirkungen, siehe: K. Nishide, Y. Hagimoto, H. Hasegawa, M. Shiro, M. Node, *Chem. Commun.* **2001**, 2394–2395.
- [15] J. D. Dunitz, persönliche Mitteilung.
- [16] Eine besonders detaillierte Untersuchung eines Beispiels von engen C-H...O-Kontakten, die nicht anziehend, sondern abstoßend wirken: P. Seiler, L. Isaacs, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1047–1058.
- [17] W. Bolton, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 147–152.
- [18] W. Bolton, *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 5–10.
- [19] D. R. Davies, J. J. Blum, *Acta Crystallogr.* **1955**, *8*, 129–136.
- [20] S. S. C. Chu, G. A. Jeffrey, T. Sakurai, *Acta Crystallogr.* **1962**, *15*, 661–671.
- [21] W. Bolton, *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 166–173.
- [22] H. A. Bent, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 588–648.
- [23] J. Bernstein, M. D. Cohen, L. Leiserowitz in *The Chemistry of the Quinoid Compounds* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, London, **1974**, S. 83–110.
- [24] a) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067; b) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *Acta Crystallogr. B* **1974**, *30*, 1517–1527; c) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153–161.
- [25] a) F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, *Acta Crystallogr. B* **2002**, *58*, 407–422; b) „Structure-Based Drug Design“: J. C. Cole, J. P. M. Lommerse, R. S. Rowland, R. Taylor, F. H. Allen, *NATO ASI Ser. Ser. E* **1998**, *352*, 113–124; c) R. Taylor, *Acta Crystallogr. D* **2002**, *58*, 879–888.
- [26] a) R. Taylor, A. Mullaley, G. W. Mullier, *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 197–213; b) ein erst kürzlich veröffentlichtes Beispiel von C₂N...NO₂-Wechselwirkungen: G. P. A. Yap, I. Alkorta, N. Jagerovic, J. Elguero, *Aust. J. Chem.* **2004**, *57*, 1–6.
- [27] a) K. Wozniak, H. He, J. Klinowski, W. Jones, E. Grech, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13755–13765; b) K. Wozniak, *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 779–791; c) K. Wozniak, P. R. Mallison, C. C. Wilson, E. Hovestreydt, E. Grech, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6897–6903.
- [28] Z. Yin, L. Jiang, J. He, J.-P. Cheng, *Chem. Commun.* **2003**, 2326–2327.
- [29] CSD-Recherche: CSD-Version 5.25, November 2003, mit ca. 300000 Einträgen. Alle Suchen wurden mit folgenden Randbedingungen durchgeführt: R-Faktor < 10 % (keine Fehler, keine partiell ungeordneten Strukturen), Ausschluss von Polymeren, Pulverstrukturen und metallorganischen Verbindungen. In Fällen, in denen kein direkter Torsionswinkel τ_1 oder Winkel α_3 zwischen Bindungsvektoren definiert werden konnte (z. B. mit H₂O oder R₃N als „nucleophile“ Wechselwirkungspartner) wurden entsprechende Zentroide zwischen topologisch gleichartigen Atomen zur Charakterisierung von Strukturparametern verwendet. PDB-Recherche: Für die Suche wurde Relibase 1.2.1 (März 2003) (siehe Lit. [30]) und die PDB-Version vom 27. Juni 2004 (26403 Strukturen) verwendet. Randbedingung für alle Recherchen war eine Auflösung der Kristallstrukturen gleich oder besser als 2.5 Å.
- [30] a) M. Hendlich, A. Bergner, J. Günther, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2003**, *326*, 607–620; b) J. Günther, A. Bergner, M. Hendlich, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2003**, *326*, 621–636.
- [31] a) P. Murray-Rust, W. D. S. Motherwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4374–4376; b) G. R. Desiraju, V. R. Pedireddi, J. A. R. P. Sarma, D. E. Zacharias, *Acta Chim. Hung.* **1993**, *130*, 451–465; c) J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor, F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108–3116; d) F. H. Allen, J. P. M. Lommerse, V. J. Hoy, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. B* **1997**, *53*, 1006–1016.
- [32] G. R. Desiraju, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6757–6764.
- [33] J. N. Moorthy, P. Venkatkrishnan, P. Mal, S. Dixit, P. Venugopalan, *Cryst. Growth Des.* **2003**, *3*, 581–585.
- [34] B. S. Potter, R. A. Palmer, R. Withnall, B. Z. Chowdhry, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 117–122.
- [35] D. S. Eggleston, E. J. Valente, D. J. Hodgson, *Acta Crystallogr. B* **1981**, *37*, 1428–1430.
- [36] a) R. E. Rosenfield, Jr., R. Parthasarathy, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4860–4862; b) M. Iwaoka, S. Takemoto, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10613–10620.
- [37] Y. Nagao, T. Hirata, S. Goto, S. Sano, A. Kakehi, K. Iizuka, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104–3110.
- [38] S. Wu, A. Greer, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4883–4887.
- [39] a) F. T. Burling, B. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2313–2320; b) F. T. Burling, B. M. Goldstein, *Acta Crystallogr. B* **1993**, *49*, 738–744.
- [40] a) M. Iwaoka, S. Takemoto, M. Okada, S. Tomoda, *Chem. Lett.* **2001**, 132–133; b) D. Pal, P. Chakrabarti, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2001**, *19*, 115–128; c) M. Iwaoka, S. Takemoto, M. Okada, S. Tomoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1611–1625.
- [41] W. Brandt, A. Golbraikh, M. Täger, U. Lendeckel, *Eur. J. Biochem.* **1999**, *261*, 89–97.
- [42] a) G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 175–201; b) G. R. Desiraju, R. Parthasarathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8725–8726;

- c) V. R. Pedireddi, D. S. Reddy, B. S. Goud, D. C. Craig, A. D. Rae, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 2353–2360.
- [43] S. L. Price, A. J. Stone, J. Lucas, R. S. Rowland, A. E. Thornley, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4910–4918.
- [44] J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *117*, 160–164.
- [45] J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 222–228.
- [46] a) S. J. Harris, S. E. Novick, J. S. Winn, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1974**, *61*, 3866–3867; b) K. C. Jando, W. Klemperer, S. E. Novick, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2698–2699.
- [47] a) T. Sakurai, M. Sundaralingam, G. A. Jeffrey, *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 354–363; b) N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308–4314.
- [48] a) O. Navon, J. Bernstein, V. Khodorkovsky, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 640–642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 601–603; b) H. F. Lieberman, R. J. Davey, D. M. T. Newsham, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 490–494.
- [49] a) R. K. R. Jetti, F. Xue, T. C. W. Mak, A. Nangia, *Cryst. Eng.* **1999**, *2*, 215–224; b) C. K. Broder, J. A. K. Howard, D. A. Keen, C. C. Wilson, F. H. Allen, R. K. R. Jetti, A. Nangia, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. B* **2000**, *56*, 1080–1084; c) R. K. R. Jetti, A. Nangia, F. Xue, T. C. W. Mak, *Chem. Commun.* **2001**, 919–920; d) E. Bosch, C. L. Barnes, *Cryst. Growth Des.* **2002**, *2*, 299–302.
- [50] a) P. H. Maccallum, R. Poet, E. J. Milner-White, *J. Mol. Biol.* **1995**, *248*, 361–373; b) P. H. Maccallum, R. Poet, E. J. Milner-White, *J. Mol. Biol.* **1995**, *248*, 374–384.
- [51] C. M. Deane, F. H. Allen, R. Taylor, T. L. Blundell, *Protein Eng.* **1999**, *12*, 1025–1028.
- [52] A. Bergner, J. Günther, M. Hendlich, G. Klebe, M. Verdonk, *Biopolymers* **2002**, *61*, 99–110.
- [53] M. Adler, D. D. Davey, G. B. Phillips, S.-H. Kim, J. Jancarik, G. Rumennik, D. R. Light, M. Whitlow, *Biochemistry* **2000**, *39*, 12534–12542.
- [54] a) D. L. Hughes, L. C. Sieker, J. Bieth, J. L. Dimicoli, *J. Mol. Biol.* **1982**, *162*, 645–658; b) C. Mattos, D. A. Giammona, G. A. Petsko, D. Ringe, *Biochemistry* **1995**, *34*, 3193–3203; c) S. A. Peterson, T. Klabunde, H. A. Lashuel, H. Purkey, J. C. Sacchettini, J. W. Kelly, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12956–12960.
- [55] J. R. Horton, K. Sewada, M. Nishibori, X. Zhang, X. Cheng, *Structure* **2001**, *9*, 837–849.
- [56] Z. Wawrzak, T. Sandalova, J. J. Steffens, G. S. Basarab, T. Lundqvist, Y. Lindqvist, D. B. Jordan, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1999**, *35*, 425–439.
- [57] J. C. Biffinger, H. W. Kim, S. G. DiMaggio, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622–627.
- [58] M. N. G. James, A. R. Sielecki, K. Hayakawa, M. H. Gelb, *Biochemistry* **1992**, *31*, 3872–3886.
- [59] A. M. Silva, R. E. Cachau, H. L. Sham, J. W. Erickson, *J. Mol. Biol.* **1996**, *255*, 321–346.
- [60] P. Akamine, Madhusudan, L. L. Brunton, H. D. Ou, J. M. Canaves, N.-H. Xuong, S. S. Taylor, *Biochemistry* **2004**, *43*, 85–96.
- [61] B. A. Katz, J. M. Clark, J. S. Finer-Moore, T. E. Jenkins, C. R. Johnson, M. J. Ross, C. Luong, W. R. Moore, R. M. Stroud, *Nature* **1998**, *391*, 608–612.
- [62] J. A. Bertrand, S. Thieffine, A. Vulpetti, C. Cristiani, B. Valsasina, S. Knapp, H. M. Kalisz, M. Flocco, *J. Mol. Biol.* **2003**, *333*, 393–407.
- [63] H.-G. Beisel, S.-I. Kawabata, S. Iwanaga, R. Huber, W. Bode, *EMBO J.* **1999**, *18*, 2313–2322.
- [64] S. S. Pang, R. G. Duggleby, R. L. Schowen, L. W. Guddat, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 2242–2253.
- [65] D. G. Lloyd, A. T. García-Sosa, I. L. Alberts, N. P. Todorov, R. L. Mancera, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2004**, *18*, 89–100.
- [66] a) J. D. Dunitz, *Science* **1994**, *264*, 670; b) S. M. Tschampel, R. J. Woods, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 9175–9181; c) D. Hamelberg, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7683–7689; d) M. Fornabaio, F. Spyarakis, A. Mozzarelli, P. Cozzini, D. J. Abraham, G. E. Kellogg, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4507–4516.
- [67] G. Arents, W. E. Love, *J. Mol. Biol.* **1989**, *210*, 149–161.
- [68] B. Mamat, A. Roth, C. Grimm, U. Ermler, C. Tziatzios, D. Schubert, R. K. Thauer, S. Shima, *Protein Sci.* **2002**, *11*, 2168–2178.
- [69] a) S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4497–4498; b) E.-I. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192–11193.
- [70] Siehe z.B.: a) H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. C. Morales, E. M. Seward, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1628–1631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1542–1544; b) F. J. Carver, C. A. Hunter, P. S. Jones, D. J. Livingstone, J. F. McCabe, E. M. Seward, P. Tiger, S. E. Spey, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4854–4862; c) C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. G. Vinter, C. Zonta, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9936–9937.
- [71] F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5166–5169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056–5059.
- [72] J. A. Platts, S. T. Howard, K. Wozniak, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *232*, 479–485.