

Molekulare Torsionswaagen: Anzeichen für attraktive orthogonale dipolare Wechselwirkungen zwischen organischem Fluor und Amidgruppen**

Felix R. Fischer, W. Bernd Schweizer und François Diederich*

Professor David Reinhoudt zum 65. Geburtstag gewidmet

Dipolare Wechselwirkungen sind in der Chemie und der Biologie weit verbreitet.^[1] Es wird angenommen, dass Bindungsdipole wegen unvorteilhafter sterischer Überlappungen bei sehr kleinen Abständen eine orthogonale Anordnung bevorzugen. Die Beobachtung von attraktiven orthogonalen C—F···C=O-Wechselwirkungen zwischen einer C=O-Gruppe am Rückgrat der Serinprotease Thrombin und dem C_{Aryl}-F-Dipol eines gebundenen Inhibitors leitete ein Projekt zur experimentellen Bestimmung der energetischen Beiträge dieser Wechselwirkungen ein.^[2] Die erwartungsgemäß schwachen Wechselwirkungen verhinderten jedoch eine quantitative Bestimmung der Wechselwirkungsenergie in Protein-Ligand-Komplexen oder in wohldefinierten Wirt-Gast-Systemen.

Aus diesem Grund verwendeten wir ein monomolekulares Modell, die molekulare Torsionswaage von Wilcox et al.,^[3] die die Messung schwacher Wechselwirkungen mit größerer Genauigkeit ermöglicht als ein vergleichbares dimolekulares System. Durch die Anwendung eines chemischen doppelten Mutationszyklus, der von Hunter et al. erstmals in chemischen Modellsystemen verwendet wurde,^[4] konnten wir nachweisen, dass die orthogonale Wechselwirkungsenergie zwischen einer Aryl-CF₃-Gruppe und einer sekundären CH₃CONH-Aryl-Gruppe in unpolaren Lösungsmitteln mit einer freien Enthalpie von $\Delta\Delta G = -1.05 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$ in CDCl₃ und $-0.85 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$ in C₆D₆ negativ ist.^[5] Nach dieser ersten Studie verblieben jedoch noch einige Unsicherheiten: 1) Die Gültigkeit des doppelten Mutationszyklus lässt sich anzweifeln. Die verschiedenen Substitutionsmuster der molekularen Torsionswaage, die der Bestimmung der dipolaren Wechselwirkung dienen, beein-

flussen die primäre Kante-Fläche-Wechselwirkung (siehe unten).^[6] 2) Das Dipolmoment einer frei rotierenden CF₃-Gruppe ist nicht entlang einer einzelnen C-F-Bindung ausgerichtet, sondern liegt parallel zur CF₃-C-Bindung. Dies spiegelt nur begrenzt die orthogonale Geometrie wider, die bei kleinen C—F···C=O-Abständen beobachtet wurde. 3) Bis zuletzt konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die gemessene freie Wechselwirkungsenthalpie auf eine schwache, geometrisch jedoch durchaus mögliche wasserstoffbrückenartige Wechselwirkung der Form N_{Arylamid}—H···F—C zurückzuführen ist.

Hier präsentieren wir zwei neue molekulare Torsionswaagen, in denen das Gerüst der Trögerschen Base, die den Rotor trägt, zu einer Indoleinheit erweitert wurde. In zwei neu entworfenen Mutationszyklen werden die oben erwähnten Bedenken widerlegt, und es wird der endgültige Beweis für die Existenz einer attraktiven nichtkovalenten dipolaren C_{sp²}—F···C=O-Wechselwirkung in einer Vielzahl von Lösungsmitteln erbracht.^[7]

In der ersten neuen molekularen Torsionswaage wurde die CF₃-Gruppe an der Kanten-Komponente, die im vorangegangenen System verwendet wurde, beibehalten, während ein acetyliertes Indol das acide N—H des Arylamids ersetzt und gleichzeitig das wechselwirkende Acetamid in der Ebene des Indols ausrichtet. Der daraus resultierende Mutationszyklus ist in Schema 1 dargestellt. Mithilfe von Gleichung (1) lässt sich die isolierte freie Wechselwirkungsenthalpie zwischen der CF₃-Gruppe und der Carbonylgruppe des Acetamids bestimmen.

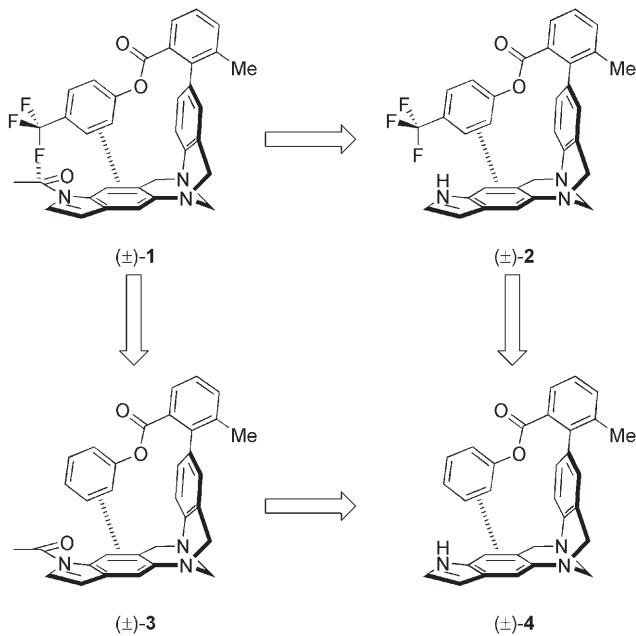
$$\Delta\Delta G_{\text{CF}_3\cdots\text{C=O}} = \Delta G_{(\pm)-1} - \Delta G_{(\pm)-2} - \Delta G_{(\pm)-3} + \Delta G_{(\pm)-4} \quad (1)$$

Die vier Moleküle (±)-1 bis (±)-4 konnten alle ausgehend von dem gemeinsamen Vorgänger (±)-5 synthetisiert werden (Schema 2, siehe Hintergrundinformationen). Verbindung (±)-5 wurde in einer neuen 15-stufigen Synthese ausgehend von käuflichen Chemikalien erhalten.^[8] Acetylierung des Arylamins und anschließende Sonogashira-Kreuzkupplung mit Me₃SiC≡CH führten zu einer Zwischenstufe, die durch thermische Cyclisierung unter milden Bedingungen und in ausgezeichneten Ausbeuten in das Indol (±)-6 überführt wurde.^[9] Entschützung des Methylesters und darauf folgende Veresterung mit 4-(Trifluormethyl)phenol oder Phenol führte zu den Zielmolekülen (±)-2 und (±)-4. Die Acetylierung von (±)-2 und (±)-4 ergab die Verbindungen (±)-1 und (±)-3 in zufrieden stellenden Ausbeuten.

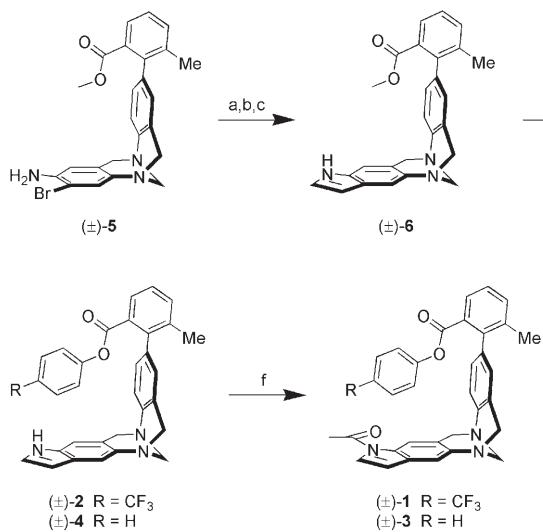
[*] F. R. Fischer, Dr. W. B. Schweizer, Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich
Hönggerberg, HCI, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1109
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde durch den ETH Forschungsrat und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Prof. W. van Gunsteren (ETH Zürich), Dr. H. Rüegger (ETH Zürich) und Prof. B. Jaun (ETH Zürich) für wertvolle Diskussionen.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Synthese und Charakterisierung der Verbindungen (±)-1 bis (±)-4, ¹H, ¹⁹F-NMR-Experimente von (±)-1 und (±)-7, Röntgenkristallstrukturdaten der Moleküle (±)-3, (±)-8 und (±)-10, Fehleranalyse der physikalischen Daten) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. Doppelter Mutationszyklus von molekularen Torsionswaagen mit Indolgerüst, der die Bestimmung der freien Wechselwirkungsenthalpie zwischen einer CF_3 -Gruppe und einer Acetamidgruppe ermöglicht. Der Übergang von $(\pm)\text{-}2$ zu $(\pm)\text{-}4$ berücksichtigt den Substituenteneinfluss einer CF_3 -Gruppe auf die Kante-Fläche-Wechselwirkung der Arenringe, die die bestimmende Kraft hinter der Molekülfaltung ist.



Schema 2. Synthese von $(\pm)\text{-}1$ bis $(\pm)\text{-}4$. a) Ac_2O , CH_2Cl_2 , $0\text{--}24^\circ\text{C}$, 98%. b) $\text{Me}_3\text{Si}\equiv\text{CH}$, CuI , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Et_3N , 75°C , 99%. c) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, THF , 70°C , 92%. d) LiOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 50°C , 91%. e) Phenol oder 4-(Trifluormethyl)phenol, BOP , Et_3N , CH_2Cl_2 , 24°C , 72–83%. f) Ac_2O , DMAP , Et_3N , CH_2Cl_2 , 24°C , 57–72%. BOP = Benzotriazol-1-yloxotris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, DMAP = 4-N,N-Dimethylaminopyridin.

Die Struktur der molekularen Torsionswaagen mit dem erweiterten Indolgerüst konnte durch Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden. Vergleiche der Kristallstruktur von $(\pm)\text{-}3$ (Abbildung 1 und Hintergrundinformationen) mit

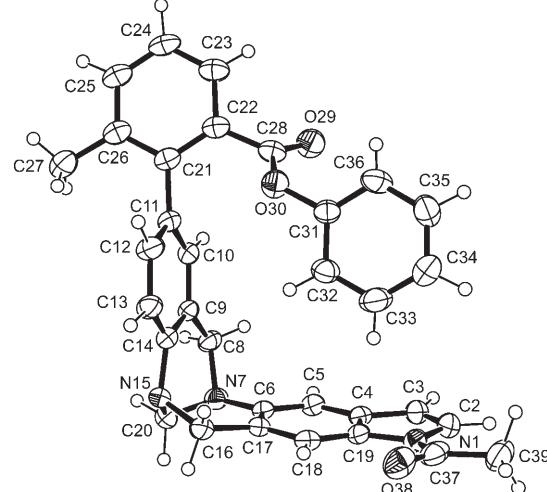


Abbildung 1. ORTEP-Darstellung von $(\pm)\text{-}3$. Atomare Schwingungsschel-lipsoide bei 203 K sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% wiedergegeben.

Strukturen von Torsionswaagen, die bereits von Wilcox und unserer Arbeitsgruppe publiziert wurden, zeigen nur leichte Abweichungen von der erwarteten Geometrie.^[10] Der Phenylester ist nicht exakt über dem Indol zentriert, sodass das H-Atom an C34 (die CF_3 -substituierte Position in $(\pm)\text{-}1$) in einem Abstand von 3.84 Å und einem Winkel von $\alpha_{\text{H...C=O}} = 103^\circ$ über C37 des Acetamids zu liegen kommt.

Da der Austausch zwischen den Konformeren (Atropisomeren) in $(\pm)\text{-}1$ bis $(\pm)\text{-}4$ auf der Zeitskala der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie langsam ist ($\Delta G^\ddagger \geq 67 \text{ kJ mol}^{-1}$ bei 298 K), können zwei getrennte Signale für die aromatische Methygruppe des Rotors beobachtet werden (Hintergrundinformationen).^[3a] ^1H , ^{19}F -NOESY-Experimente belegen die erwartete Nähe der CF_3 -Gruppe und der CH_3CO -Gruppe in der gefalteten Konformation von $(\pm)\text{-}1$ (Hintergrundinformationen). Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden nach Angleich von Lorentz-Funktionen integriert, um die Gleichgewichtsverteilung der beiden Rotamere zu bestimmen.^[11] Die daraus ermittelten freien Enthalpien ΔG sind für fünf verschiedene Lösungsmittel in Tabelle 1 zusammenge-

Tabelle 1: Freie Faltungsenthalpien für die Verbindungen $(\pm)\text{-}1$ bis $(\pm)\text{-}10$.

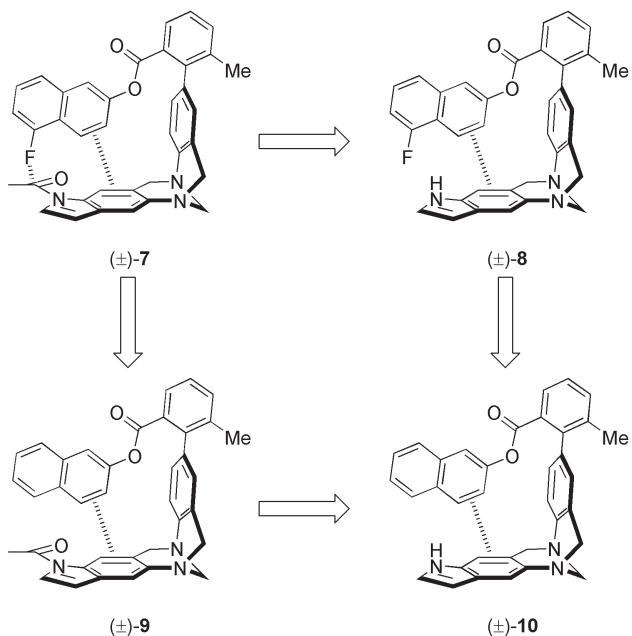
Verbindung	$\Delta G [\text{kJ mol}^{-1}]$ ^[a]				
	CDCl_3	C_6D_6	CD_2Cl_2	CD_3OD	$\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$
$(\pm)\text{-}1$	-3.54	-4.59	-2.92	-3.80	-3.00
$(\pm)\text{-}2$	-3.36	-4.36	-2.78	-3.09	-2.62
$(\pm)\text{-}3$	-0.90	-1.36	-1.16	-2.62	-0.25
$(\pm)\text{-}4$	-1.03	-1.91	-1.20	-2.33	-0.68
$(\pm)\text{-}7$	-1.41	-1.60	-1.18	n.l. ^[b]	-1.08
$(\pm)\text{-}8$	-1.33	-1.31	-0.95	n.l. ^[b]	-0.78
$(\pm)\text{-}9$	-0.55	-0.76	-0.78	n.l. ^[b]	-0.18
$(\pm)\text{-}10$	-1.06	-1.67	-1.05	n.l. ^[b]	-0.62

[a] Bestimmt durch Integration (nach Angleich von 100% Lorentz-Funktionen) der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (500 MHz) von 10-mm-Lösungen bei 298 K, aufgenommen auf einem Bruker-AMX-500-Spektrometer. Fehler: $\pm 0.12 \text{ kJ mol}^{-1}$. Eine ausführliche Fehleranalyse ist in den Hintergrundinformationen gegeben. [b] n.l. = nicht löslich.

fasst. Wendet man den doppelten Mutationszyklus und Gleichung (1) an, erhält man die Beiträge der freien Enthalpie $\Delta\Delta G_{\text{CF}_3\cdots\text{C=O}}$ für die Wechselwirkung zwischen den Dipolen. In unpolaren Lösungsmitteln wie C_6D_6 ($-0.78 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) und $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ($-0.82 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) ist die Wechselwirkung am stärksten und in Einklang mit den zuvor publizierten Werten.^[5] In polaren chlorierten Lösungsmitteln wie CDCl_3 ($-0.31 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) und CD_2Cl_2 ($-0.18 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) ist die Wechselwirkung deutlich schwächer. Wir schreiben diesen Effekt der konkurrierenden Solvatisierung der ausgedehnten Struktur der Trögerschen Base zu. Die positiv polarisierten Wasserstoffatome der Lösungsmittelmoleküle, die mit dem elektronenreichen Indolfragment wechselwirken, verschieben dabei das Gleichgewicht in Richtung der entfalteten Konformation. In dem polaren Lösungsmittel CD_3OD ($-0.43 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) kann eine stärkere Wechselwirkung als in dem zuvor veröffentlichten System beobachtet werden.^[5] In polaren protischen Lösungsmitteln sind die Torsionswaagen mit Indolgerüst weniger solvatisiert als das vorangegangene System, das mit der CH_3CONH -Gruppe einen starken Wasserstoffbrückendorf enthält.

Die Analyse der thermodynamischen Daten in Tabelle 1 belegt, dass die Acylierung des Indol-Stickstoffatoms ($(\pm)\text{-4}\rightarrow(\pm)\text{-3}$) eine kleine ungünstige Änderung von $+0.04$ bis $+0.55 \text{ kJ mol}^{-1}$ der freien Faltungsenthalpie in Benzol und den chlorierten Lösungsmitteln zur Folge hat. Im Fall von CD_3OD kann ein gegenläufiger Effekt ($-0.29 \text{ kJ mol}^{-1}$) beobachtet werden. Die Änderung der freien Faltungsenthalpie, eine Folge der Substitution der Kanten-Komponente mit einer CF_3 -Gruppe ($(\pm)\text{-4}\rightarrow(\pm)\text{-2}$), ist hingegen viel größer (-0.76 bis $-2.45 \text{ kJ mol}^{-1}$) und vergleichbar mit dem vorangegangenen System.^[5] Diese starke Veränderung stellt die Gültigkeit des doppelten Mutationszyklus in Frage.^[6] Die Anwendung eines doppelten Mutationszyklus ist auf Systeme beschränkt, die in unabhängige Teilsysteme getrennt werden können. Nur dann kann die gesamte freie Enthalpie ΔG als Summe ausgedrückt werden, in der einer der Terme der dipolaren Wechselwirkung entspricht. Der deutliche Unterschied in der freien Faltungsenthalpie zwischen $(\pm)\text{-4}$ und $(\pm)\text{-2}$ hingegen weist auf eine Störung der primären Kante-Fläche-Wechselwirkung hin. Die Acidifizierung der Protonen des Phenylesters durch die CF_3 -Gruppe in $(\pm)\text{-2}$ hat eine stärkere Kante-Fläche-C-H $\cdots\pi$ -Wechselwirkung zur Folge. Die beiden Wechselwirkungen sind kooperativ und können nicht als unabhängige Teilsysteme betrachtet werden. Die Gültigkeit dieses doppelten Mutationszyklus ist folglich eingeschränkt.

In einem Versuch, die Anforderungen an einen gültigen Mutationszyklus besser zu erfüllen, entwarfen wir das in Schema 3 abgebildete Modellsystem. Die vier Zielmoleküle $(\pm)\text{-7}$ bis $(\pm)\text{-10}$ konnten entlang der in Schema 2 gezeigten Route synthetisiert werden.^[8] Die Einführung eines 5-Fluornaphth-2-ylesters in $(\pm)\text{-7}$ stellt eine orthogonale dipolare Wechselwirkung sicher, da das lokale Dipolmoment entlang der C-F-Bindung ausgerichtet ist. Die Kontrollverbindungen $(\pm)\text{-9}$ und $(\pm)\text{-10}$ tragen einen unsubstituierten Naphth-2-ylester. Röntgenkristallstrukturanalysen von $(\pm)\text{-8}$ und $(\pm)\text{-10}$ (Abbildung 2) zeigen nur vernachlässigbare struktu-



Schema 3. Doppelter Mutationszyklus zur Bestimmung der freien Wechselwirkungsenthalpie zwischen einem $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-F}$ -Bindungsdipol und einer Acetamidgruppe.

relle Veränderungen beim Übergang vom Naphth-2-ylester $(\pm)\text{-10}$ zum 5-Fluornaphth-2-ylester $(\pm)\text{-8}$. Insbesondere ist keine zusätzliche primäre C-H $\cdots\pi$ -Wechselwirkung des Protons an C35 des Naphthylfragments in $(\pm)\text{-10}$ mit dem Indolsystem möglich. ^1H , ^{19}F -NOESY-Experimente belegen die erwartete Nähe des Fluoratoms und der CH_3 -Gruppe des Acetamids in der gefalteten Konformation von $(\pm)\text{-7}$ (Hintergrundinformationen).

Die daraus folgenden freien Faltungsenthalpien sind in Tabelle 1 für vier der zuvor verwendeten Lösungsmittel zusammengefasst. Die Anwendung von Gleichung (1) auf den zweiten Mutationszyklus ergibt die Beiträge einer echten orthogonalen Wechselwirkung zwischen einem $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-F}$ - und einem C=O -Dipol zur freien Wechselwirkungsenthalpie. In den unpolaren Lösungsmitteln C_6D_6 ($-1.21 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) und $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ($-0.74 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) ist die Wechselwirkung am stärksten, während die freie Wechselwirkungsenthalpie in den dipolaren Lösungsmitteln CDCl_3 ($-0.59 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$) und CD_2Cl_2 ($-0.49 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$), die – wie schon oben erwähnt – wegen der Solvatisierung des Indolfragments in der entfalteten Konformation miteinander konkurrieren, nur etwa halb so groß ist. Der Unterschied der freien Wechselwirkungsenthalpie in CDCl_3 und CD_2Cl_2 (0.10 kJ mol^{-1}) lässt sich mit den unterschiedlichen Dipolmomenten in Zusammenhang bringen.

Die Daten in Tabelle 1 belegen, dass die Acylierung des Indol-NH ($(\pm)\text{-10}\rightarrow(\pm)\text{-9}$) in Übereinstimmung mit dem ersten Mutationszyklus von einer kleinen ($+0.27$ bis $+0.91 \text{ kJ mol}^{-1}$) ungünstigen Änderung der freien Faltungsenthalpie begleitet wird. Die Mutation eines Naphth-2-ylesters zu einem 5-Fluornaphth-2-ylester ($(\pm)\text{-10}\rightarrow(\pm)\text{-8}$) hingegen ist nahezu energieneutral (-0.27 bis $+0.36 \text{ kJ mol}^{-1}$) –

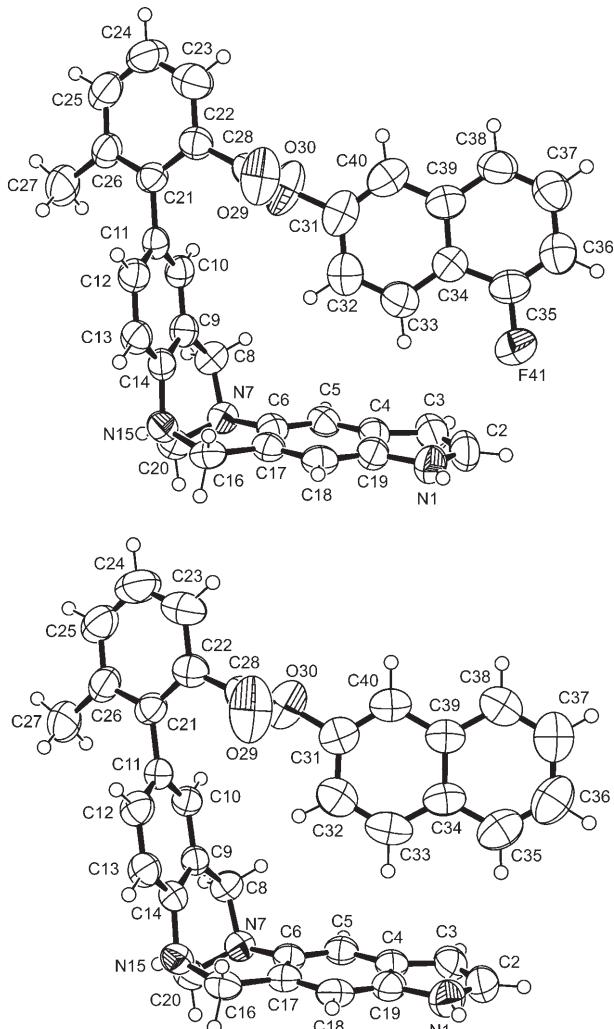


Abbildung 2. ORTEP-Darstellung von (\pm) -8 (oben) und (\pm) -10 (unten). Atomare Schwingungsellipsoide bei 233 K ((\pm) -8) oder 298 K ((\pm) -10) sind mit einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 50% wiedergegeben.

wie es aus der Analyse der Kristallstrukturen zu erwarten war – und erfüllt sicherlich die Kriterien für die Gültigkeit eines doppelten Mutationszyklus.

Zusammenfassend haben wir das Design, die Synthese und die Auswertung zweier neuer molekularer Torsionswaagen vorgestellt und den endgültigen Beweis für die Existenz attraktiver orthogonaler dipolarer Wechselwirkungen zwischen einer C_{sp^2} -F-Bindung und einer Amid-Carbonylgruppe erbracht. Die gemessenen freien Wechselwirkungsenthalpien in unpolaren Lösungsmitteln liegen im Bereich von -0.8 bis -1.2 kJ mol^{-1} . Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Bedingungen für die Gültigkeit eines doppelten Mutationszyklus durch das sorgfältige Design eines Modellsystems in

Verbindung mit einer gründlichen Analyse des Einflusses von Substituenteneffekten auf das Faltungsgleichgewicht erfüllt werden können. Attraktive orthogonale dipolare Wechselwirkungen bieten eine neuartige Möglichkeit zur Stabilisierung von Protein-Ligand-Wechselwirkungen in der pharmazeutischen Chemie und zum Aufbau supramolekularer Architekturen.

Eingegangen am 8. Juni 2007,
veränderte Fassung am 22. August 2007
Online veröffentlicht am 26. September 2007

Stichwörter: Amide · Dipolare Wechselwirkungen · Fluor · Mutationszyklen · Torsionswaagen

- [1] R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1820–1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788–1805.
- [2] 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, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675.
- [3] a) S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4497–4498; b) E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192–11193.
- [4] 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) S. L. Cockcroft, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 172–188.
- [5] Eine Diskussion zur Anwendung von doppelten Mutationszyklen auf Torsionswaagen: F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5166–5169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056–5059.
- [6] A. E. Mark, W. F. van Gunsteren, *J. Mol. Biol.* **1994**, *240*, 167–176.
- [7] S. L. Cockcroft, C. A. Hunter, *Chem. Commun.* **2006**, 3806–3808.
- [8] Alle Verbindungen wurden vollständig durch Schmelzpunkt, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, IR, MS und HR-MS charakterisiert. Während die Synthese von (\pm) -1 bis (\pm) -4 ausgehend von (\pm) -5 detailliert in den Hintergrundinformationen beschrieben ist, wird die Synthese von (\pm) -5 und der neuen Torsionswaagen (\pm) -7– (\pm) -10 Teil einer zukünftigen Veröffentlichung sein, die auch auf den in Lit. [7] angesprochenen Lösungsmitteneinfluss eingeht.
- [9] a) Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2741–2746; b) A. Yasuhara, Y. Kanamori, M. Kaneko, A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 529–534.
- [10] Die Röntgenkristallstrukturen dreier bereits publizierter Torsionswaagen können in der Cambridge Structural Database (CSD) gefunden werden: PIWYAV^[3a] PIWYEZ^[3a] und WAFLOF^[5]. Es konnten keine zur Kristallstrukturanalyse geeigneten Kristalle der Verbindungen (\pm) -1 und (\pm) -7 erhalten werden.
- [11] Alle Verbindungen wurden jeweils dreifach gemessen und ausgewertet, um die experimentelle Standardabweichung zu bestimmen.