



Doctoral Thesis

## **Molecular torsion balances measurement of favorable orthogonal dipolar interactions**

**Author(s):**

Fischer, Felix Raoul

**Publication Date:**

2008

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005643355> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

ETH-Diss. No. 17816

# Molecular Torsion Balances: Measurement of Favorable Orthogonal Dipolar Interactions

A dissertation submitted to

**SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
ETH ZURICH**

For the degree of

**Doctor of Sciences (Dr. Sc. ETH Zurich)**

Presented by

**Felix Raoul Fischer**  
**Dipl. Chem., Ruperto-Carola University Heidelberg**  
born May 12<sup>th</sup>, 1980  
in Heidelberg, Germany

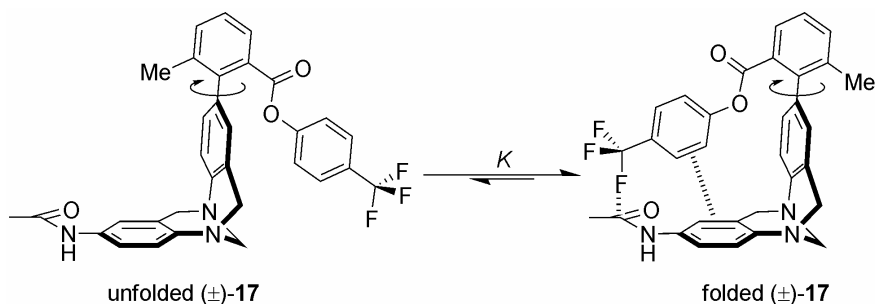
Accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. François N. Diederich, examiner  
Prof. Dr. Bernhard Jaun, coexaminer

Zürich 2008



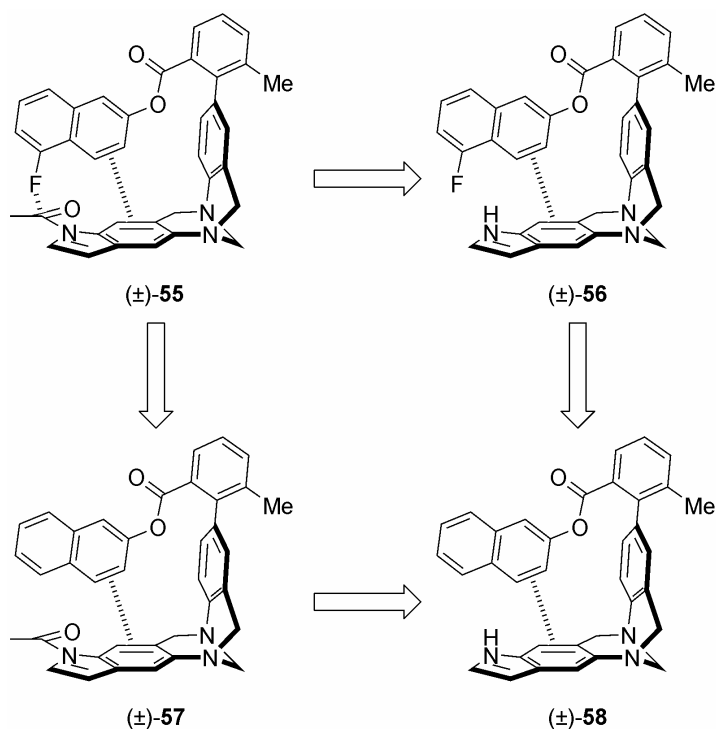
## Summary

Questions regarding the nature and strength of noncovalent interactions between strong organic bond-dipoles, such as organic fluorine, nitriles, or carbonyl groups, are increasingly being addressed and debated in the literature.<sup>[1, 2]</sup> A recent combined search in the Cambridge Structural Database (CSD) and the RCSB Protein Data Bank (PDB) performed by Paulini *et al.*, emphasized the importance of orthogonal contacts between organic dipoles at sub van der Waals distance for crystal packing, protein-protein, and ligand-protein interactions.<sup>[3]</sup> Our attention was drawn to the study of an orthogonal interaction between a C(sp<sup>2</sup>)-F bond-dipole and an amide C=O by the observation of a favorable contribution to the binding of a series of fluorinated thrombin inhibitors.<sup>[4-6]</sup> In order to assess the energetic contribution of an individual orthogonal dipolar interaction Hof *et al.* designed a model system, based on the Wilcox molecular torsion balance.<sup>[7, 8]</sup> The observation of an atropisomeric equilibrium around a biphenyl bond provides for the determination of the interaction energy between a CF<sub>3</sub> group and an amide carbonyl group.<sup>[9]</sup> The NMR signal of the aromatic methyl group in (±)-**17** (Figure 1) serves as an internal probe for the population of the conformational states. Initial studies, applying a double-mutant cycle approach popularized by Hunter *et al.*,<sup>[10]</sup> reported an attractive contribution of the dipolar interaction to the overall folding free enthalpy of -0.85 kJ mol<sup>-1</sup> to -1.05 kJ mol<sup>-1</sup> in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> and CDCl<sub>3</sub>, respectively.<sup>[9]</sup>



**Figure 1** Model system based on the Wilcox torsion balance used to assess the interaction free enthalpy between a CF<sub>3</sub> group and an amide C=O.

In the first section of this thesis uncertainties inherent to the initial model system itself, and to the validity of a double-mutant cycle approach are overcome by a structural redesign. In an initial step, the torsion balance backbone is extended to an indole, in order to stabilize the geometry between the interacting dipoles. Each individual change performed on the structure of the molecule is accounted for, by studying the effects on the free enthalpy  $\Delta G$ , the enthalpy  $\Delta H$ , and the entropy  $\Delta S$ . The energetic contribution to the folding free enthalpy attributed to the interaction of the CF<sub>3</sub> group and the amide



**Figure 2** Double-mutant cycle of torsion balances used to assess the interaction free enthalpy between a C(sp<sup>2</sup>)-F bond dipole and an amide C=O.

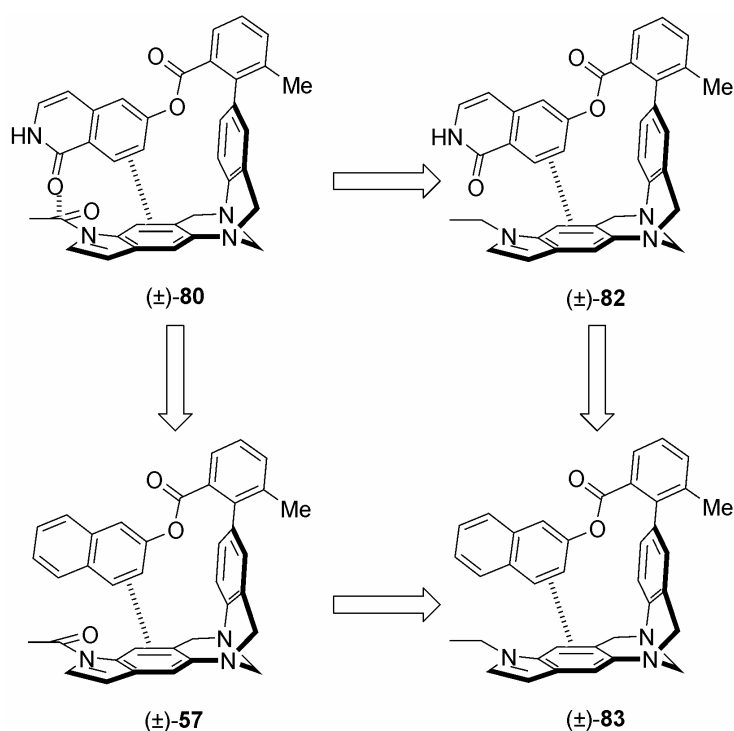
C=O ranges between  $-0.80 \text{ kJ mol}^{-1}$  in the apolar solvents C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> and C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> and  $-0.18 \text{ kJ mol}^{-1}$  in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The geometric deficiencies of the orientation of the dipole moment of a trifluoromethyl group, as well as the secondary electronic effects on the adjacent aromatic ring, jeopardizing the validity of a thermodynamic cycle, are overcome by the introduction of a 5-fluoronaphthylester in torsion balances (±)-55 and (±)-56. Equation 1 provides the incremental free enthalpy attributed to the orthogonal dipolar interaction between a C(sp<sup>2</sup>)-F bond-dipole and an amide carbonyl group.

**Equation 1**

$$\Delta\Delta G_{\text{C-F}\cdots\text{C=O}} = \Delta G_{(\pm)\text{-55}} - \Delta G_{(\pm)\text{-56}} - \Delta G_{(\pm)\text{-57}} + \Delta G_{(\pm)\text{-58}}$$

The computed  $\Delta\Delta G^{298\text{K}}$  is strongest in the apolar solvent C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> ( $-1.21 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), and substantially weaker in CDCl<sub>3</sub> ( $-0.59 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub> ( $-0.74 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), and CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $-0.49 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Variable temperature NMR experiments indicate that the folding equilibrium of all torsion balances is enthalpy  $\Delta H$  driven. A careful analysis of the thermodynamic data with respect to individual substituent effects on the folding equilibrium, sustains the validity of the applied thermodynamic cycle.

The importance of dispersion forces on the strength of edge-to-face interactions has been emphasized in series of recent publications.<sup>[7, 8, 11]</sup> Hof *et al.* found a linear free energy relationship, indicative of an electrostatic component dominating the interaction.<sup>[9]</sup> A careful analysis of the folding equilibrium of a library of torsion balances, bearing electron withdrawing and electron donating substituents on both the face and the edge component, resolved the apparent discrepancy. The major contribution to the aromatic-aromatic interaction is attributed to dispersive interactions that only change negligibly with the substitution pattern on the face component. Yet, the change in the electrostatic component of the interaction, upon introducing electron withdrawing groups on the edge aromatic ring is significant, therefore correlating with the  $\sigma_{\text{meta}}$  Hammett parameters of the substituents.

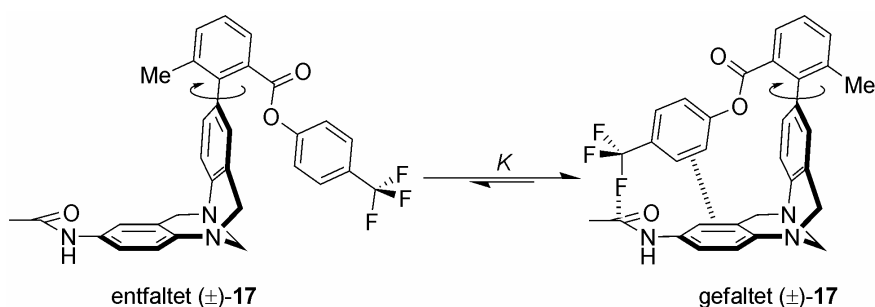


**Figure 3** Double-mutant cycle of torsion balances used to assess the interaction free enthalpy between two orthogonal amide C=O bond dipoles.

In the last section of this thesis, slight changes in the structure of the torsion balance allow for the determination of the interaction free enthalpy of an orthogonal dipolar contact between two amide C=O groups. The double-mutant cycle depicted in Figure 3, and an adaptation of Equation 1 provide for the determination of the dipolar contribution to the folding free enthalpy of (±)-80. The  $\Delta\Delta G^{298\text{K}}$  in  $\text{C}_6\text{D}_6$  amounts to  $-2.73 \text{ kJ mol}^{-1}$ , whereas it decreases in dipolar solvents, such as  $\text{CDCl}_3$  ( $-1.50 \text{ kJ mol}^{-1}$ ),  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  ( $-1.70 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), and  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $-1.22 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

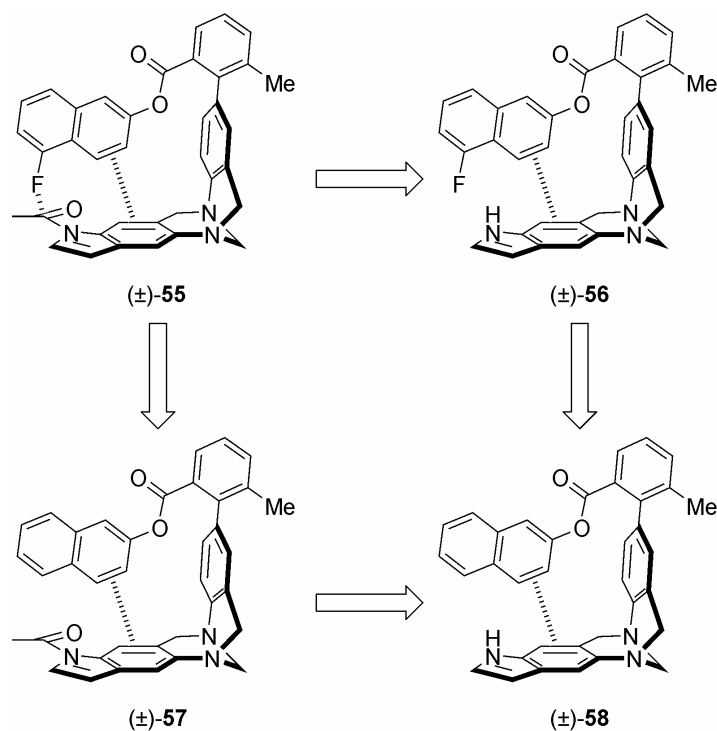
## Zusammenfassung

Die Natur und die Stärke nicht-kovalenter Wechselwirkungen zwischen starken Bindungsdipolen, wie organischen Fluoriden, Nitrilen oder Carbonylen wird zunehmend in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert.<sup>[1, 2]</sup> Eine kürzlich von Paulini *et al.* durchgeführte Suche in der Cambridge Kristallstruktur-Datenbank (CSD) und der RCSB Proteindatenbank (PDB), hebt die Bedeutung von orthogonalen Kontakten zwischen starken organischen Dipolen mit Abständen unterhalb der van der Waals Radien für Packungseffekte in Kristallen, für Protein-Protein, und für Ligand-Protein Wechselwirkungen hervor.<sup>[3]</sup> Durch die Beobachtung eines attraktiven Beitrages zur Bindungsenergie in einer Serie fluorierter Thrombin Inhibitoren, wurde unsere Aufmerksamkeit auf die Untersuchung von orthogonalen Wechselwirkung zwischen einem C(sp<sup>2</sup>)-F Bindungsdipol und einem Amid C=O gelenkt.<sup>[4-6]</sup> Um die Energie einer isolierten orthogonalen dipolaren Wechselwirkung zu bestimmen, entwarfen Hof *et al.* ein auf der molekularen Torsionswaage von Wilcox *et al.* basierendes Modellsystem.<sup>[7-9]</sup> Die Beobachtung eines Atropisomerengleichgewichtes um eine Biphenylbindung erlaubt die Bestimmung der Wechselwirkungsenergie zwischen einer CF<sub>3</sub> Gruppe und einem Carbonyl.<sup>[9]</sup> Das NMR Signal der aromatischen Methylgruppe in (±)-**17** dient als interne Probe für die Population der beiden Konformationen. Erste Untersuchungen, unter Verwendung eines von Hunter *et al.* eingeführten doppelten Mutationszyklus,<sup>[10]</sup> ergaben einen attraktiven Beitrag der dipolaren Wechselwirkung zur freien Faltungsenthalpie von  $-0.85 \text{ kJ mol}^{-1}$  in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> und CDCl<sub>3</sub>.<sup>[9]</sup>



**Abbildung 1** Ein Modellsystem basierend auf der Torsionswaage von Wilcox *et al.* zur Messung der Freien Wechselwirkungsenthalpie zwischen einer CF<sub>3</sub> Gruppe und einem Amid C=O.

Im ersten Abschnitt dieser Dissertation werden Zweifel bezüglich des Modellsystems selbst und der Gültigkeit eines doppelten Mutationszykluses durch ein überarbeitetes Designs ausgeräumt. In einem ersten Schritt wird das Gerüst der molekularen Torsionswaage zu einem Indol erweitert, um die Geometrie zwischen den wechselwirkenden Dipolen zu stabilisieren. Jede einzelne Veränderung in der Struktur



**Abbildung 2** Doppelter Mutationscyclus molekularer Torsionswaagen zur Messung der freien Wechselwirkungsenthalpie zwischen einem  $C(sp^2)$ -F Bindungsdipol und einem Amid  $C=O$ .

des Moleküls wird durch die Untersuchung der Auswirkungen auf die freie Enthalpie  $\Delta G$ , die Enthalpie  $\Delta H$ , und die Entropie  $\Delta S$  bewertet. Der energetische Beitrag zur Freien Faltungsenthalpie, der der Wechselwirkung zwischen der  $CF_3$  Gruppe und dem Amid  $C=O$  zugeschrieben wird, liegt zwischen  $-0.80 \text{ kJ mol}^{-1}$  in  $C_6D_6$  und  $C_2D_2Cl_4$  und  $-0.18 \text{ kJ mol}^{-1}$  in  $CD_2Cl_2$ . Die unvorteilhafte geometrische Orientierung des Dipolmoments einer  $CF_3$  Gruppe, als auch die sekundären elektronischen Effekte auf den benachbarten aromatischen Ring, die die Gültigkeit eines thermodynamischen Zyklus gefährden, werden durch die Einführung eines 5-Fluoronaphthylesters in den Torsionswaagen ( $\pm$ )-55 und ( $\pm$ )-56 beseitigt. Nach Gleichung 1 lässt sich der Beitrag zur freien Enthalpie, der der orthogonalen dipolaren Wechselwirkung zwischen einem  $C(sp^2)$ -F Bindungsdipol und der Carbonylgruppe eines Amids zugeschrieben wird, bestimmen.

**Gleichung 1**

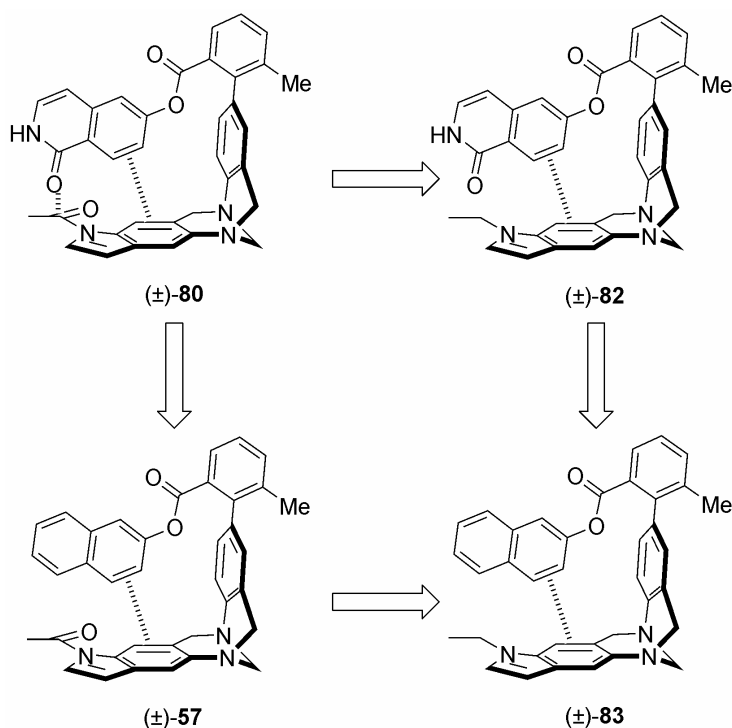
$$\Delta\Delta G_{C-F \dots C=O} = \Delta G_{(\pm)-55} - \Delta G_{(\pm)-56} - \Delta G_{(\pm)-57} + \Delta G_{(\pm)-58}$$

Die berechneten Werte für  $\Delta\Delta G^{298K}$  sind in  $C_6D_6$  ( $-1.21 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) am größten und nehmen in  $CDCl_3$  ( $-0.59 \text{ kJ mol}^{-1}$ ),  $C_2D_2Cl_4$  ( $-0.74 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und  $CD_2Cl_2$  ( $-0.49 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) ab.



mol<sup>-1</sup>) ab. Temperaturabhängige NMR Experimente deuten darauf hin, dass das Faltungsgleichgewicht der Torsionswaagen von  $\Delta H$  bestimmt wird. Eine sorgfältige Analyse der thermodynamischen Daten bezüglich der einzelnen Substituenteneffekte auf das Faltungsgleichgewicht, bestärkt die Gültigkeit des verwendeten thermodynamischen Zyklus.

Die Bedeutung von Dispersionskräften für die Stärke von aromatischen Kante-Fläche-Wechselwirkungen wurde in einer Reihe von Publikationen betont.<sup>[7, 8, 11]</sup> Hof *et al.* fanden jedoch eine lineare Freie Energie Beziehung, die darauf hindeutet, dass eine elektrostatische Komponente die Wechselwirkung beherrscht.<sup>[9]</sup> Der Widerspruch konnte durch eine sorgfältige Analyse des Faltungsgleichgewichtes einer Serie molekularer Torsionswaagen, die sowohl Elektronen ziehende, als auch Elektronen schiebende Substituenten an der Kanten-Komponente und der Flächen-Komponente tragen, gelöst werden. Der größte Beitrag zu einer Wechselwirkung zweier Aromaten kann der Dispersionswechselwirkung zugeschrieben werden, die jedoch nur geringfügig durch das Substitutionsmuster an der Flächen-Komponente beeinflusst wird. Die Veränderung in der elektrostatischen Komponente, verursacht durch Elektronen ziehende Substituenten an der Kanten-Komponente, ist jedoch von Bedeutung und verantwortlich für die beobachtete Korrelation der Freien Faltungsenthalpie mit den



**Abbildung 4** Doppelter Mutationscyclus molekularer Torsionswaagen zur Messung der freien Wechselwirkungsenthalpie zwischen den Carbonylen zweier Amide.

$\sigma_{\text{meta}}$  Hammett Parametern der Substituenten.

Im letzten Abschnitt dieser Dissertation ermöglichen geringfügige Veränderungen in der Struktur der molekularen Torsionswaagen die Messung der freien Wechselwirkungsenthalpie eines orthogonalen Kontaktes zwischen den Carbonylgruppen zweier Amide. Der doppelte Mutationszyklus in Abbildung 3, in Verbindung mit einer entsprechenden Gleichung 1 ermöglicht die Bestimmung des Beitrags der dipolaren Wechselwirkung zur freien Faltungsenthalpie in ( $\pm$ )-**80**. Der Wert für  $\Delta\Delta G^{298\text{K}}$  in  $\text{C}_6\text{D}_6$  beträgt  $-2.73 \text{ kJ mol}^{-1}$  und nimmt in dipolaren Lösungsmitteln wie  $\text{CDCl}_3$  ( $-1.50 \text{ kJ mol}^{-1}$ ),  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  ( $-1.70 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) oder  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $-1.22 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) ab.