ETH zürich

ETH Library

Multidimensional approach towards the quantification of weak intermolecular interactions

Doctoral Thesis

Author(s):
Hardegger, Leo Albert

Publication date:
2012

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-007583519

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.

Diss. ETH Nr. 20779

Multidimensional Approach towards the Quantification of Weak Intermolecular Interactions

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

Presented by

Leo Albert Hardegger

M.Sc. in Chemistry ETH

Born January 18th, 1983

Citizen of Gams (SG) and Trimmis (GR), Switzerland

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. François Diederich, examiner

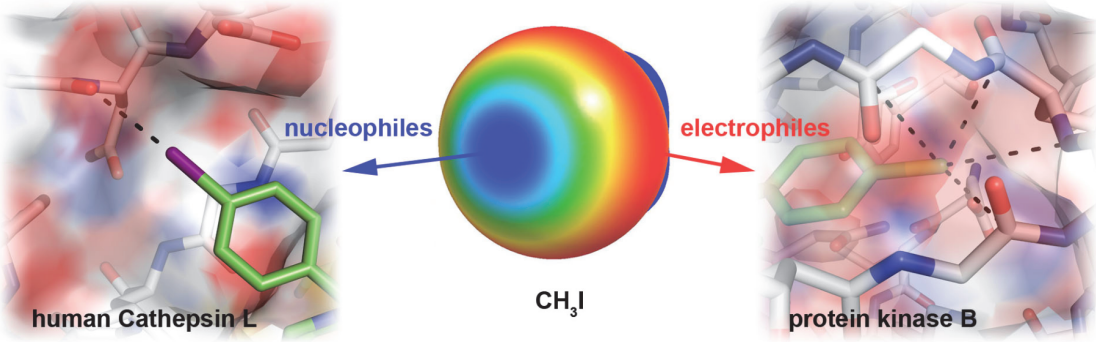
Prof. Dr. Bernhard M. Jaun, co-examiner

Zurich 2012

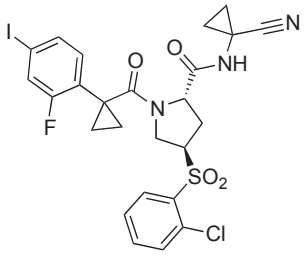
Summary

The in-depth understanding of interactions at the molecular level is crucial not only for drug discovery, but also in supramolecular chemistry, crystal engineering, or catalyst design. In this thesis, a multidimensional approach employing model compounds, the structure-based design of protein inhibitors, X-ray crystal structure database analyses, and calculations was used to investigate and quantify weak intermolecular interactions. The findings presented herein will not only give benefit to drug discovery, but to various disciplines of chemistry in which molecular recognition is eminent.

Protein kinase B and human Cathepsin L both have implication in cancer and are therefore interesting as current drug targets. In a collaboration with researchers at F. Hoffmann-La Roche, Basel, the cysteine protease human Cathepsin L was used to analyze halogen bonding interactions with a backbone C=O group in the S3 pocket.



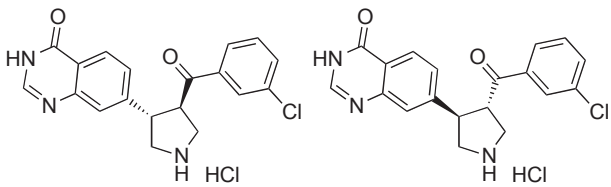
The anisotropic electron-density distribution credits the higher halogens with both electrophilic and nucleophilic character. The electrophilic interaction of halogen atoms with the $\sigma^*_{C-halogen}$ orbital along the extension of the C–halogen bond with Lewis-basic sites, such as lone pair electrons, is termed halogen bonding and was investigated on the model system human Cathepsin L. Through systematic variation of the halogen atom substitution pattern on various aromatic rings, an increase in affinity was found for increasing halogen mass. Fluorine derivatives cannot participate in halogen bonding but suffer from dipole repulsions with the C=O group and consequently are less active. The high directionality of halogen bonding interactions for higher halides was corroborated, with derivatives substituted at positions other than C4 of the aromatic ring displaying essentially the same affinity as the



IC_{50}(hCatL) = 4.3 nM

unsubstituted derivatives. Decorating the aromatic ring with additional electron-withdrawing substituents did not have a significant impact on affinity. X-ray co-crystal structures of several derivatives confirmed the short contacts between the higher halides and a backbone C=O oxygen atom below the sum of the van der Waals radii. Additionally, for some derivatives, a water molecule is found to undergo a hydrogen bond to the same C=O group already engaging in a halogen bond. Therefore, it is speculated that the main driving force for affinity gain is not the release of water into the bulk solvent but the favorable interaction between the halogen atom and the C=O group. The most active compound synthesized was an iodine-substituted inhibitor with an IC_{50} = 4.3 nM.

Protein kinase B is an excellent archetype for studying interactions between aromatic moieties of ligands and the sulfur atom of a Met side chain in the adenine binding pocket. In the closely related protein kinase A, the Met residue is replaced by Leu, which constitutes the protein kinase A/B pair as a perfect model to study protein selectivity based on interactions with S atoms. Furthermore, protein kinase B also serves as a model to investigate the binding properties of various ligands to the phosphate binding loop, a hot topic in current drug discovery. Perpendicular to the C–halogen axis, the higher halogens chlorine, bromine, and iodine, and fluorine on its entire surface, can interact as nucleophiles. This fact was employed in a series of novel, pyrrolidine-based protein kinase B inhibitors, with which the interaction of halogenated aromatic rings with the phosphate binding loop was investigated. Nucleophilic interactions of the halogens could be established either as weak hydrogen bonds to various backbone N–H groups, or as orthogonal interactions to backbone C=O groups. Starting from an initially designed lead-structure and after several design–synthesis–analysis cycles, a preliminary result of a chlorinated derivative showed an inhibition constant K_i = 640 nM and a nine-fold enantioselectivity. The biological affinities of a series of 30 compounds subsequently synthesized were not available at the hand-in date of this thesis.



K_i(PKAB3) = 640 nM K_i(PKAB3) = 5820 nM

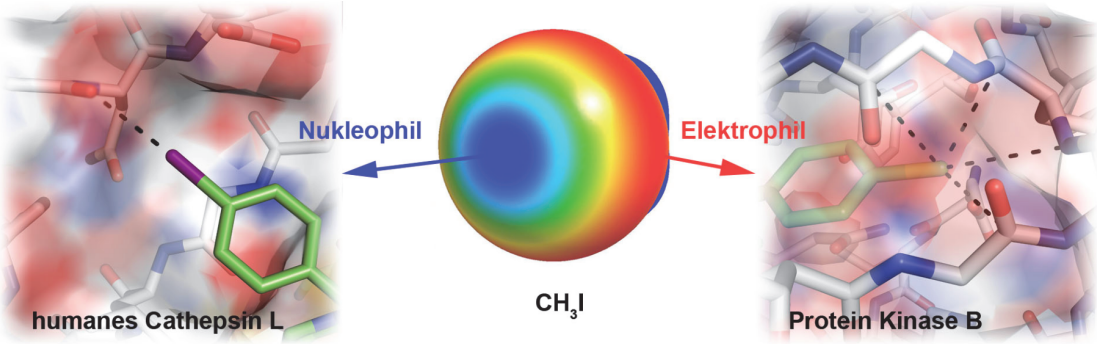
Finally, a novel, bimolecular system to study orthogonal C=O···C=O interactions is proposed and preliminary results were obtained indicating required improvements of the initially designed system. A straightforward synthesis of hexa-substituted benzene

derivatives should give facile access to a set of C=O or C=S donors to investigate orthogonal interactions on C=O groups in the liquid phase by NMR titration experiments and the solid phase by co-crystallization of C=O donor and C=O acceptor.

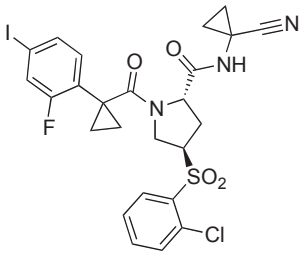
Zusammenfassung

Ein grundlegendes Verständnis von Wechselwirkungen auf molekularer Ebene ist nicht nur für die Entwicklung von Wirkstoffen, sondern auch in der supramolekularen Chemie, im Kristall-Engineering oder in der Katalysatorentwicklung entscheidend. In dieser Doktorarbeit wurde ein multidimensionaler Ansatz basierend auf Modelverbindungen, dem Struktur basierten Design von Proteinhemmern, der Analyse von Röntgenkristallstruktur-Datenbanken und Berechnungen verwendet, um schwache intermolekulare Wechselwirkungen zu untersuchen und zu quantifizieren. Die dabei erhaltenen Resultate werden nicht nur der Wirkstoffentwicklung, sondern verschiedenen Disziplinen der Chemie, in denen molekulare Erkennung bedeutend ist, zu Gute kommen.

Protein Kinase B und humanes Cathepsin L sind beide in Krebserkrankungen involviert und deshalb interessant als aktuelle Wirkstoff-Zielenzyme. In einer Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern von F. Hoffmann-La Roche in Basel wurde die Cysteinprotease humanes Cathepsin L zur Untersuchung von Halogenbrücken Wechselwirkungen mit einer Rückgrat C=O-Gruppe in der S3-Tasche verwendet.



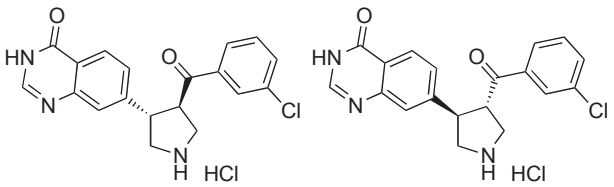
Die anisotrope Elektronendichteverteilung verleiht den höheren Halogenen sowohl elektrophilen als auch nukleophilen Charakter. Die elektrophile Wechselwirkung von Halogenatomen mit dem $\sigma^*_{C-Halogen}$-Orbital entlang der Verlängerung der C–Halogenbindung mit Lewis-basischen Stellen, wie z.B. freien Elektronenpaaren, wird Halogenbrücke genannt und wurde mit dem Modellsystem humanes Cathepsin L untersucht. Durch systematische Variation der Substitutionsmuster der Halogenatome an verschiedenartigen aromatischen Ringen konnte eine Zunahme der Affinität mit zunehmender Masse des Halogenatoms festgestellt werden. Fluorderivate können keine



IC_{50}(hCatL) = 4.3 nM

Halogenbrücken ausbilden, sondern erleiden Dipolabstossungen mit der C=O-Gruppe und sind folglich weniger aktiv. Die hohe Richtungsabhängigkeit der Halogenbrückenwechselwirkung für höhere Halogene konnte bestätigt werden, wobei Derivate, welche an anderen Positionen ausser der C4 Position des aromatischen Ringes substituiert waren, im Prinzip dieselbe Affinität wie die unsubstituierten Derivate aufwiesen. Substitution des aromatischen Ringes mit zusätzlichen elektronenziehenden Substituenten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Affinität. Röntgenstruktur-Cokristalle von verschiedenen Derivaten bestätigten die kurzen Kontakte zwischen den höheren Halogenen und dem Rückgrat C=O-Sauerstoffatom unterhalb der Summe der van-der-Waals-Radien. Für einige Derivate wurde zusätzlich ein Wassermolekül gefunden, welches eine Wasserstoffbrücke zu derselben C=O-Gruppe ausbildet, welche bereits eine Halogenbrücke eingeht. Es wird deshalb vermutet, dass die Haupttriebkraft für den Affinitätsgewinn nicht das Entlassen von Wasser ins Lösungsmittel, sondern die günstige Wechselwirkung zwischen dem Halogenatom und der C=O-Gruppe ist. Die aktivste Verbindung, welche hergestellt wurde, war ein Iod-substituierter Inhibitor mit einem IC_{50} = 4.3 nM.

Protein Kinase B ist ein exzellentes Modell, um Wechselwirkungen zwischen aromatischen Resten von Liganden und dem Schwefelatom der Met-Seitenkette in der Adenin-Bindungstasche zu untersuchen. In der nahe verwandten Protein Kinase A ist die Met-Aminosäure durch Leu ersetzt, wodurch das Protein Kinase A/B-Paar zum perfekten Model zur Untersuchung von Selektivität basierend auf Wechselwirkungen mit Schwefelatomen wird. Zudem dient die Protein Kinase B auch als Modell zur Untersuchung der Bindungseigenschaften verschiedenartiger Liganden mit der Phosphatbindungsschleife, einem brennenden Thema in der aktuellen Wirkstoffentwicklung. Die höheren Halogene Chlor, Brom und Iod können rechtwinklig zur C–Halogen Achse, und Fluor mit seiner gesamten Oberfläche, als Nukleophile interagieren. Diese Tatsache wurde in einer Serie neuartiger, Pyrrolidin-basierter Protein Kinase B-Hemmern verwendet, mit welchen die Wechselwirkung von halogenierten, aromatischen Ringen mit der Phosphat-Bindungsschleife untersucht wurde. Nukleophile Wechselwirkungen der Halogene könnten dabei entweder als schwache Wasserstoffbrücken zu verschiedenen



K_i(PKAB3) = 640 nM K_i(PKAB3) = 5820 nM

Rückgrat N–H-Gruppen oder als orthogonale Wechselwirkungen zu Rückgrat C=O-Gruppen ausgebildet werden. Ausgehend von einer ursprünglich entworfenen Leitstruktur und nach mehreren Design–Synthese–Analyse-Zyklen, zeigten die ersten Resultate eines Chlorderivates eine Inhibitionskonstante K_i = 640 nM und eine neunfache Enantioselektivität. Die biologischen Affinitäten einer Serie von 30 weiteren, anschliessend hergestellten Verbindungen waren am Abgabetermin dieser Dissertation noch nicht verfügbar.

Schliesslich wurde ein neuartiges, bimolekulares System zur Untersuchung orthogonaler C=O···C=O-Wechselwirkungen vorgeschlagen und erste Resultate erhalten, welche auf notwendige Verbesserungen des ursprünglich entworfenen Systems hinwiesen. Eine direkte Synthese eines hexa-substituierten Benzolderivates sollte den einfachen Zugang zu einem Satz C=O- oder C=S-Donoren zur Untersuchung orthogonaler Wechselwirkungen mit C=O-Gruppen in der flüssigen Phase durch NMR Titrationsexperimente and der festen Phase durch Cokristallisation von C=O-Donor und C=O-Akzeptor gewährleisten.