

DISS. ETH NO. 25172

Molecular Recognition
with Enantiopure Alleno-Acetylenic Cage Receptors

A Dissertation submitted to attain the degree of
Doctor of Sciences of ETH Zurich
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
Cornelius Immanuel Robson Gropp
M.Sc. Chemistry, ETH Zurich

born on 30.07.1988
citizen of the Federal Republic of Germany

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. François Diederich, examiner
Prof. Dr. Erick M. Carreira, co-examiner

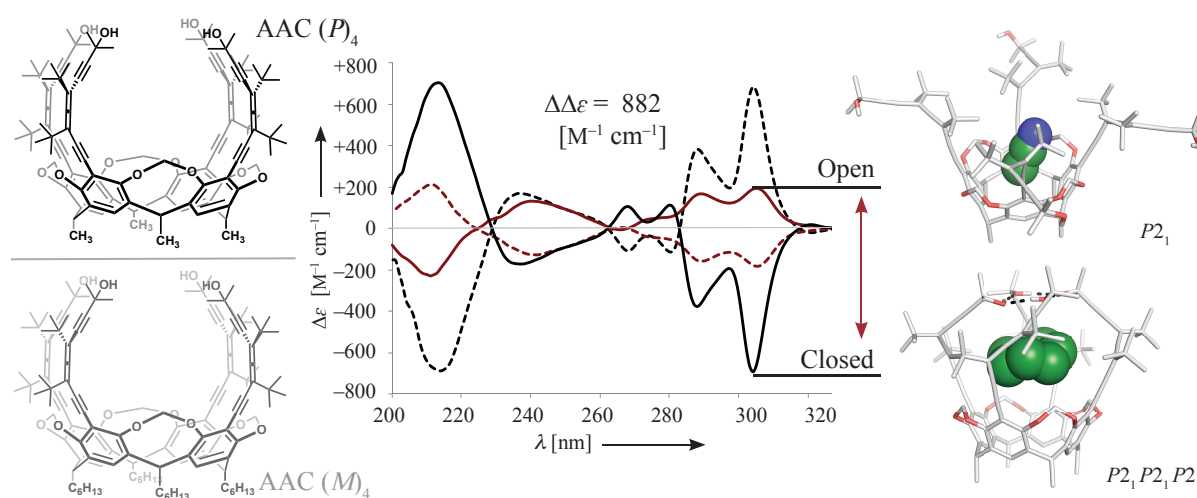
Zurich 2018

Summary

The study of synthetic model systems and biological counterparts has developed an extraordinary symbiosis, helping to decipher important chemical phenomena observed in nature. This Thesis is dedicated to the understanding of molecular recognition processes of neutral achiral and chiral small molecules by enantiopure receptors.

Despite the progress in the design and construction of enantiopure receptors, examples of optically pure systems that effectively differentiate chiral neutral small molecules are still rare. The general notion prevails that strong directional interactions between the host and the guest are required. In order to question this idea, we constructed enantiopure alleno-acetylenic cage (AAC) receptors that bind molecules purely based on dispersion interactions largely in the absence of directional interactions. Subsequently, we extended our molecular recognition studies to halogen-bonding and hydrogen-bonding interactions.

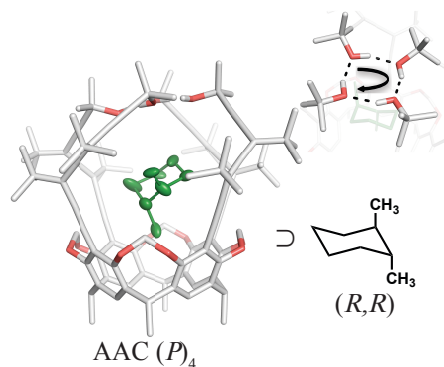
In the second chapter, we describe the synthesis and properties of enantiopure alleno-acetylenic cage (AAC) receptors. AACs are constructed from a methylene-bridged resorcin[4]arene core to which four homochiral alleno-acetylenes with OH termini are attached to, giving access to both (*P*)₄- and (*M*)₄-configured AACs. Detailed analysis of the structure-property relationship of the receptor allowed to identify important conformational features of the receptor, enabling quantification of guest uptake and release: the receptors undergoes solvent-dependent binary conformational switching accompanied by strong changes in the associated electronic circular dichroism (ECD) spectra with $\Delta\Delta\epsilon = 882 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ at $\lambda = 304 \text{ nm}$, allowing for a sensitive spectroscopic readout of the conformational changes.



Summary

In the closed cage conformation, the OH-termini of the alleno-acetylenic arms form a cyclic four-fold hydrogen-bonding array, creating a highly confined cavity. The directional nature of the H-bonding array – clockwise for (*P*)₄-configured AACs and counter-clockwise for (*M*)₄-configured AACs – was identified to contribute to the unprecedentedly large change in chiroptical properties of the assembly. A general method to obtain single crystals of the solid-state inclusion complexes was developed and relies on the guest-induced switching of the receptor from its open state (in CH₃CN/H₂O 9:1) to the closed state upon encapsulation of guest molecules.

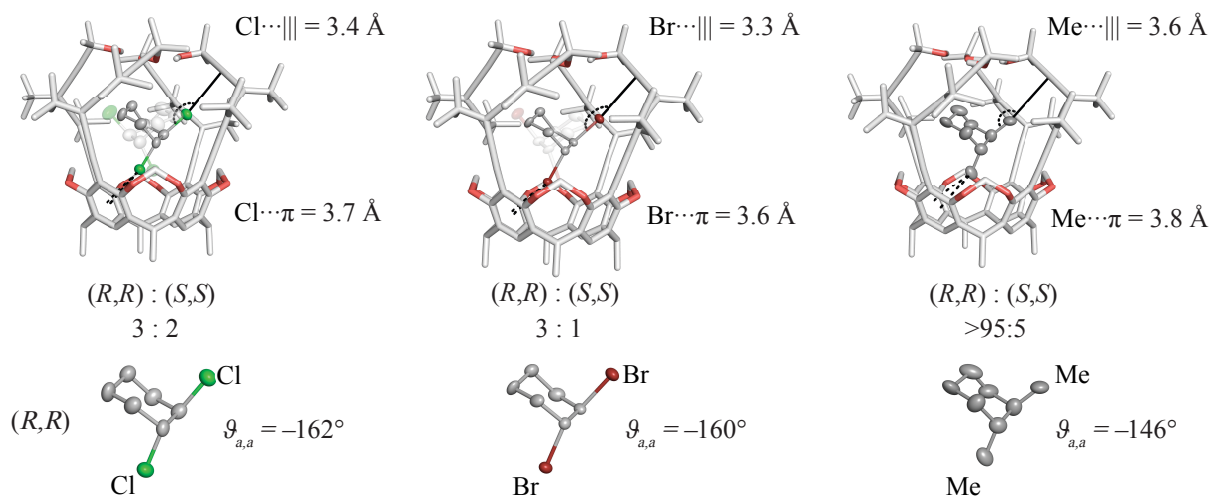
The combination of a highly shape-persistent, confined chiral cavity, capable of guest encapsulation, together with the spectroscopic and crystallographic readout for cage inclusion, made the AAC receptors ideal model system to study chiral recognition. We first investigated the molecular recognition of achiral and chiral cyclic alkanes, where complexation is purely based on non-directional dispersion interactions. X-ray co-crystal structures revealed a size adaptability of the receptor towards the guest, thereby optimizing the packing coefficient of the ensemble. At the optimal packing coefficient of ~55%, the enantiopure receptor showed complete selectivity towards (±)-*trans*-1,2-dimethylcyclohexane, where the (*P*)₄-configured host solely bound the (*R,R*)-configured guest, and the (*M*)₄-configured receptor exclusively bound the (*S,S*)-configured guest. X-ray co-crystal structures of the host-bound guests revealed the exclusive complexation of their higher-energy diaxial conformation, with the diaxial dihedral angle deviating strongly from the commonly accepted value of 180° down to 146°. Subsequent theoretical investigations demonstrated negligible influence of the host on the guest structures.



We validated the utility of the host for the structural elucidation of the (di)axial conformations of cyclohexane derivatives by expanding the series of guest molecules to monohalo- and (±)-*trans*-1,2-dihalocyclohexanes. The molecular structures of the host–guest complexes, obtained through single-crystal X-ray diffraction, showed the guests exclusively bound in their axial and diaxial chair conformation, with dihedral angles $\vartheta_{a,a}$ (X-C(1)-C(2)-H/X) deviating substantially from 180°. Increasing deviation from this angle was observed for the monohalocyclohexanes (up to 25°) to (±)-*trans*-1,2-dihalocyclohexanes (up to 33°). Substantial bond-length and bond-angle alteration in the carbon scaffold was assumed to

Summary

reduce the strain caused by the 1,3-diaxial interactions of the guests in their diaxial conformation.

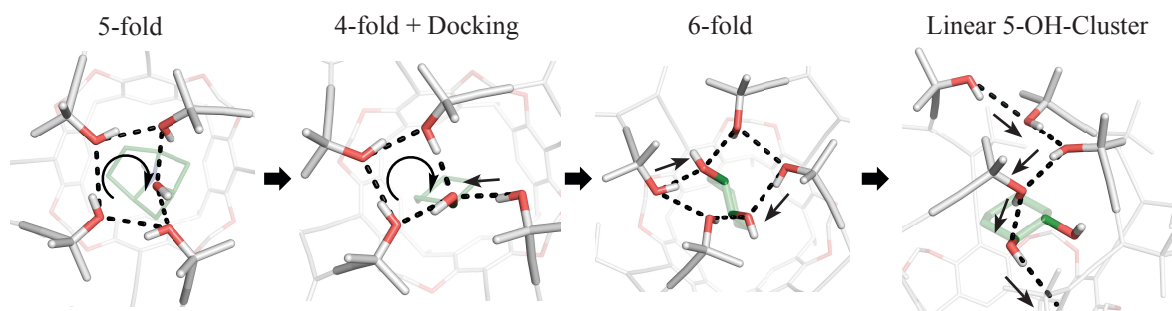


Solution complexation studies supported the exclusive complexation of the guests in their (di)axial chair conformation, where slow host–guest exchange allowed for full characterization of the guest in the interior of the host. Theoretical analysis of the isolated guest molecules showed close agreement of the complexed and the isolated guest structures, validating the utility of the AACs to capture single conformers of derivatives of cyclohexane for their structural elucidation. X-ray co-crystal structures of the host-guest complexes further revealed a yet hardly studied halogen-bonding contact: the $\text{C-X}\cdots\text{|||}$ contact. Theoretical studies on the $\text{C-X}\cdots\text{|||}$ interaction substantiated its halogen-bonding character. Solution binding constants, along with the theoretical calculations on the conformational energies (*A*-values) of the guests, indicated a contribution of the $\text{C-Br}\cdots\text{|||}$ halogen-bonding contact of $\Delta\Delta G_{\text{F}\rightarrow\text{Br}} = -0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. The $\text{C-X}\cdots\text{|||}$ contact appeared to majorly influence the enantioselectivity of the enantiopure receptor towards the chiral guests, with increased enantioselectivity with increased halogen-bonding strength ($\text{Cl} < \text{Br}$). The overall enantioselectivity towards (\pm) -*trans*-1,2-dihalocyclohexanes was lower compared to (\pm) -*trans*-1,2-dimethylcyclohexanes (complete enantioselectivity). This finding was counter-intuitive considering the stronger and directional nature of halogen-bonding contacts compared to the non-directional, purely dispersion interactions, of (\pm) -*trans*-1,2-dimethylcyclohexanes with the host. It is in stark contrast to established concepts for enantioselective complexation of optically pure receptors with chiral guests, where more directional interactions were considered to enhance selectivity. We explained this observation with the much higher polarizability of chlorine and bromine compared to the methyl substituents.

Summary

Inspired by a crystal structure of the AAC receptor encapsulating one water molecule and two acetonitrile molecules, we expanded our series of guest molecules to cyclic and acyclic alcohols. The alcohol series formed strong directional interactions between the alcohol groups of the guest and the hydrogen-bonding array of the host. Generally, the introduction of an alcohol group increased the binding affinities of the guest to the receptors in solution by $\sim 3\text{--}4\text{ kcal mol}^{-1}$, resulting in kinetically stable host–guest complexes on the NMR time scale. Solution studies, along with structural information obtained from X-ray co-crystal structures, enabled the conformational analysis of the host-bound guests. Noteworthy was the substantial increase in binding affinity from cycloheptane to *endo*-tropine with a difference in binding affinity of $\Delta\Delta G_{293\text{ K}} = -6.1\text{ kcal mol}^{-1}$ ($K_{\text{a}} = 7.0 \cdot 10^6\text{ M}^{-1}$ in *n*-octane at 293 K), allowing to detect *endo*-tropine with AACs in the part per billion regime.

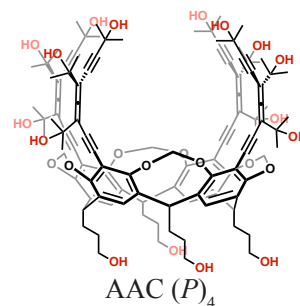
The directional hydrogen-bonding interactions of the guest to the receptors generated various hydrogen-bonding motifs (4-fold to 5-fold and 6-fold), which were strongly dependent on the alcohol guest encapsulated in the interior of the host. The host–guest-complex appeared to retain some directionality of the hydrogen-bonding array, despite the disruptive nature of the directional hydrogen-bonding interactions of the guest with the host.



In a collaboration with Dr. Fischer and Prof. Carreira (ETHZ), supported by theoretical studies by T. Husch and Prof. Reiher (ETHZ), we studied the enantioselective binding of various acyclic alkyl and alkyl halide alcohols, undergoing dispersion and halogen-bonding interactions. The formation of diastereoisomeric complexes of the enantiopure hosts with the chiral guests enabled us to assess the enantioselectivity of the receptors towards the guests in solution and in the solid state. X-ray co-crystal structures gave insight into the conformation of the guests complexed to the interior of the host.

Summary

In the following chapter, we describe the modular synthesis of enantiopure alleno-acetylenic cage receptors with increased surface polarity and solubility in aqueous medium. This new class of receptors revealed conformational switching from an open to a closed form upon guest complexation. The structural similarity of the hydrophobic cavity of the more polar AACs soluble in aqueous medium with the apolar AAC receptors, make them ideal to study the thermodynamic differences of enantioselective complexation in apolar and aqueous solvent systems.



The last chapter gives a brief overview on the synthesis and chiroptical properties of covalently capped alleno-acetylenic cage receptors, accessed through intramolecular oxidative dimerization. The covalent AACs showed strong absorption properties towards circularly polarized light, with hardly any temperature dependencies. X-ray co-crystal structure of the covalent (*P*)₄- and (*M*)₄-configured AACs gave insights into the volume of the cavity for molecular recognition studies. Molecular recognition studies on the covalent receptor systems are ongoing.

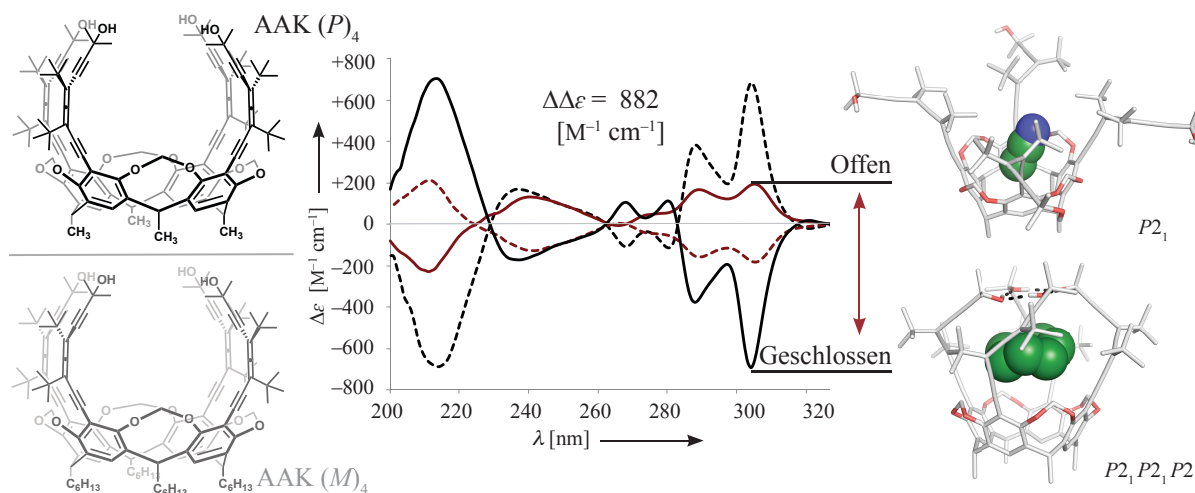
Zusammenfassung

Die Studie von synthetischen Modellsystemen und ihren biologischen Gegenstücken hat eine außergewöhnliche Symbiose entwickelt, die dazu beiträgt, in der Natur beobachtete chemische Phänomene zu entschlüsseln. Diese Arbeit ist dem Verständnis von molekularen Erkennungsprozessen von neutralen achiralen und chiralen kleinen Molekülen durch enantiomerenreine Rezeptoren gewidmet.

Trotz des Fortschritts bei der Entwicklung und Konstruktion enantiomerenreiner Rezeptoren sind Beispiele für optisch reine Systeme, die chirale neutrale kleine Moleküle effizient unterscheiden, noch selten. Der allgemeine Gedanke überwiegt, dass starke gerichtete Wechselwirkungen zwischen dem Wirt und dem Gast erforderlich sind. Um diese Betrachtung in Frage zu stellen, haben wir enantiomerenreine, alleno-acetylenische Käfigrezeptoren (AAKs) entworfen, die Moleküle auf der Basis von Dispersionswechselwirkungen in Abwesenheit von gerichteten Wechselwirkungen binden.

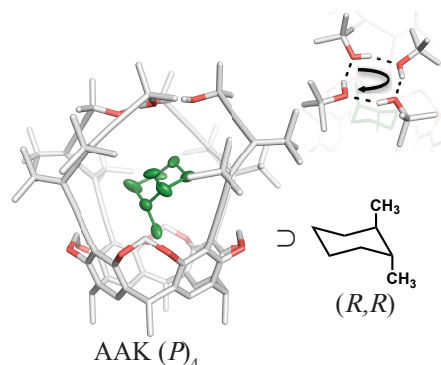
Im ersten Kapitel beschreiben wir die Synthese und Eigenschaften von enantiomerenreinen alleno-acetylenischen Käfig (AAK) Rezeptoren. AAKs sind aus einem methylen-verbrückten Resorcin[4]aren-Cavitanden aufgebaut, an dem vier homochirale Alleno-Acetylene mit OH-Termini verknüpft sind und Zugang zu sowohl (*P*)₄- als auch (*M*)₄-konfigurierten AAKs ermöglicht. Eine detaillierte Analyse der Struktur-Eigenschaft-Beziehung ermöglichte die Identifizierung wichtiger Konformationsmerkmale des Rezeptors, die die Aufnahme und Freisetzung von Gastmolekülen zu quantifizieren ermöglichte: die Rezeptoren gehen eine Lösungsmittel-abhängige binäre konformative Schaltung ein, begleitet von starken Änderungen in den elektronischen Circular dichroismusspektren (ECD) von $\Delta\Delta\epsilon = 882 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ bei $\lambda = 304 \text{ nm}$, was ein empfindliches spektroskopisches Auslesen der Konformationsänderungen ermöglicht. In der geschlossenen Käfigform bilden die OH-Termini der alleno-acetylenischen Arme ein cyclisches vierfaches Wasserstoffbrückennetzwerk, die einen Hohlraum umschließen.

Zusammenfassung



Die Ausrichtung der H-Brücken – im Uhrzeigersinn für (P)₄-konfigurierte AAKs und gegen den Uhrzeigersinn für (M)₄-konfigurierte AAKs – trägt zu der außergewöhnlich großen Änderung der chiroptischen Eigenschaften bei. Eine allgemeine Methode zur Kristallisation der Wirt-Gast-Komplexe wurde entwickelt und beruht auf dem Gast-induzierten Schalten des Rezeptors von seinem offenen Zustand (in CH₃CN/H₂O 9:1) in den geschlossenen Zustand durch die Einschließung von Gastmolekülen.

Die Kombination einer hochgradig formbeständigen, chiralen Kavität, die zur Einschließung von Gastmolekülen fähig ist, zusammen mit dem spektroskopischen und kristallographischen Nachweis für den Einschluss, macht die AAK-Rezeptoren zum idealen Modellsystem für die Untersuchung der chiralen Erkennung. Wir

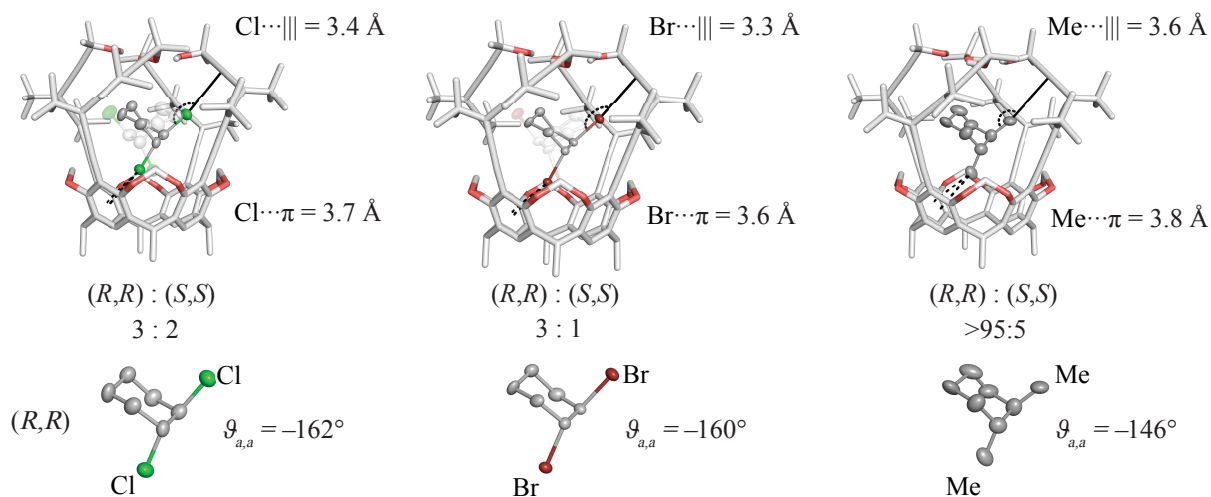


untersuchten zunächst die molekulare Erkennung von achiralen und chiralen cyclischen Alkanen, wobei die Komplexbildung ausschließlich auf nichtgerichteten Dispersionswechselwirkungen beruht. Lösungsbindungsstudien wurden durch Strukturanalyse mittels Einkristall-Röntgenbeugung ergänzt. Die Cokristallstrukturen zeigten eine Größenanpassungsfähigkeit des Rezeptors an den Gast, wodurch der Packungskoeffizient des Ensembles optimiert wurde. Bei einem optimalen Packungskoeffizienten von ~55% zeigte der enantiomerenreine Rezeptor eine vollständige Selektivität für (\pm)-*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan, wobei der (P)₄-konfigurierte Wirt ausschließlich den (R,R)-konfigurierten Gast und der (M)₄-konfigurierte Rezeptor ausschließlich den (S,S)-konfigurierten Gast band. Die Cokristallstrukturen der Wirt-gebundenen Gäste zeigten außerdem die exklusive Komplexbildung der höher-energetischen diaxialen Konformation von

Zusammenfassung

(*R,R*)- und (*S,S*)-*trans*-1,2-Dimethylcyclohexan mit einem diaxialen Diederwinkel, der stark von dem allgemein akzeptierten Wert von 180 ° auf 146 ° abweicht. Dies warf die Frage auf, ob der gefundene Diederwinkel das Ergebnis einer rezeptorinduzierten Abweichung ist oder seinem sich eigenen Winkel entspricht. Nachfolgende theoretische Untersuchungen zeigten einen vernachlässigbaren Einfluss des Wirts auf die Gaststrukturen.

Wir bestätigten den Nutzen des Rezeptors, schwer erfassbare (di)axialen Konformationen von Cyclohexan-Derivaten aufzuklären, indem wir die Reihe von Gastmolekülen auf Alkylhalogenide, wie Monohalogen- und (\pm)-*trans*-1,2-Dihalogenocyclohexane, erweiterten. Das entwickelte Kristallisationsprotokoll ermöglichte es, die Strukturen der Wirt-Gast-Komplexe durch Einkristall-Röntgenbeugung zu erhalten, wobei die Gäste ausschließlich in ihrer axialen und diaxialen Sesselkonformation gebunden waren. Die diaxialen Diederwinkel $\theta_{a,a}$ (X-C-(1)-C(2)-H / X) wichen wesentlich von 180 ° ab, mit zunehmender Abweichung der Monohalogenocyclohexanen (bis zu 25 °) zu den (\pm)-*trans*-1,2-Dihalogenocyclohexanen (bis zu 33 °). Erhebliche Bindungslängen- und Bindungswinkelalternierungen im Kohlenstoffgerüst scheinen die konformationelle Energie zu reduzieren, die durch die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen der Gäste in ihrer diaxialen Konformation verursacht wird. Lösungsmittelstudien bestätigten die ausschließliche Komplexierung der Gäste in ihrer (di) axialen Sesselkonformation, wobei der langsame Wirt-Gast-Austausch eine vollständige Charakterisierung der Wirt-Gast-Komplexe ermöglichte.



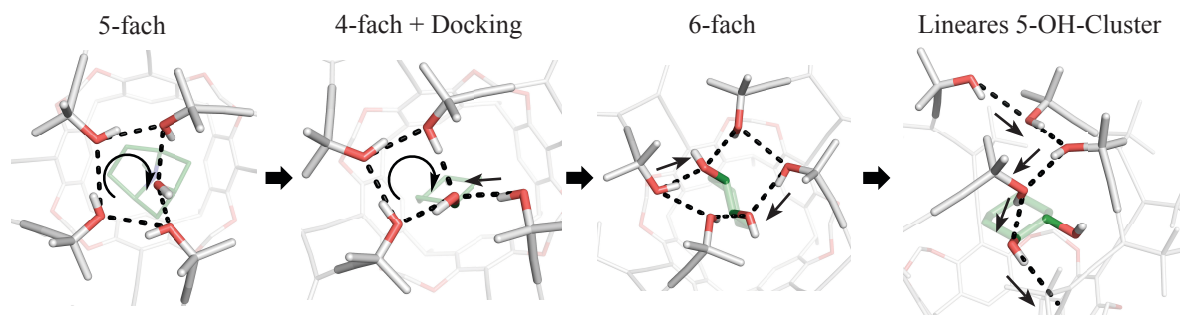
Theoretische Analyse des isolierten Gastes bestätigen eine enge Übereinstimmung der komplexierten und der isolierten Gaststrukturen. Die Cokristallstrukturen der Wirt-Gast-Komplexe zeigten einen noch wenig untersuchten Halogenbindungskontakt: den C-X...|||-Kontakt. Theoretische Studien zur C-X-Wechselwirkung bestätigten ihren Halogenbindungscharakter. Aus Bindungsstudien in Lösung zusammen mit den theoretischen

Zusammenfassung

Berechnungen der Konformationsenergien (A -Werte) der Gäste ermittelten wir einen Beitrag des C-Br \cdots |||l-Halogenbindungskontakts von $\Delta\Delta G_{F\rightarrow Br} = -0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. Der C-Br \cdots |||l-Kontakt scheint die Enantioselektivität des enantiomerenreinen Rezeptors gegenüber den chiralen Gästen stark zu beeinflussen. Die AAKs zeigten eine zunehmende Enantioselektivität mit zunehmender Halogenbindungsstärke (Cl < Br). Die Enantioselektivität gegenüber den (\pm)-*trans*-1,2-Dihalogen-cyclohexanen war jedoch geringer im Vergleich zu den (\pm)-*trans*-1,2-Dimethylcyclohexanen (vollständige Enantioselektivität). Dieser Befund war entgegen Intuition, wenn man die stärkere und gerichtete Natur von Halogenbrücken im Vergleich zu den ungerichteten rein dispersiven Wechselwirkungen von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexanen mit dem Wirt bedenkt. Er steht im Widerspruch zu etablierten Konzepten für die enantioselektive Komplexierung von optisch reinen Rezeptoren mit chiralen Gästen, bei welcher gerichtete Wechselwirkungen zu einer Erhöhung der Selektivität führen sollten. Wir haben diese Beobachtung mit der viel höheren Polarisierbarkeit von Chlor und Brom im Vergleich zu den Methylsubstituenten begründet.

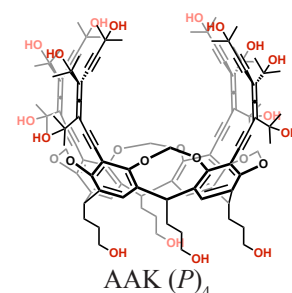
Inspiziert durch eine Kristallstruktur eines AAK-Rezeptors, der ein Wassermolekül und zwei Acetonitrilmoleküle einschloss, erweiterten wir unsere Reihe von Gastmolekülen zu cyclischen und acyclischen Alkoholen. Die Alkohole bildeten starke gerichtete Wechselwirkungen mit dem Wasserstoffbrückennetzwerk des Wirts aus. Im Allgemeinen erhöhte die Einführung einer Alkoholgruppe die Bindungsaffinitäten des Gastes an die Rezeptoren in Lösung um $\sim 3\text{--}4 \text{ kcal mol}^{-1}$, was zu kinetisch stabilen Wirt-Gast-Komplexen auf der NMR-Zeitskala führte. Lösungsstudien, zusammen mit Cokristallstrukturen, ermöglichten die Konformationsanalyse der Wirt-gebundenen Gäste. Erwähnenswert ist die deutliche Zunahme der Bindungsaffinität von Cycloheptan zu *endo*-Tropin, die mit einem Unterschied in den Bindungsaffinitäten von $\Delta\Delta G_{293 \text{ K}} = -6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($K_a = 7.0 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ in *n*-Octan bei 293 K) einherging und es ermöglichte, *endo*-Tropin mit AAKs im ppb-Bereich zu detektieren. Die gerichteten Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen des Gastmoleküls mit den Rezeptoren führten zu verschiedenen Wasserstoffbrückenmotiven (von 4-fach bis 5-fach und 6-fach), die stark von den eingeschlossenen Alkoholen bestimmt wurden. Der Wirt-Gast-Komplex schien trotz der disruptiven Natur der gerichteten Wasserstoffbrückenwechselwirkung eine gewisse Direktionalität der Wasserstoffbrückenordnung beizubehalten.

Zusammenfassung



In Zusammenarbeit mit Dr. S. Fischer und Prof. E. M. Carreira (ETHZ), unterstützt durch theoretische Studien von T. Husch und Prof. M. Reiher (ETHZ), untersuchten wir die enantioselektive Bindung verschiedener acyclischer Alkyl- und Alkylhalogenidalkohole, die zusätzlich zu den gerichteten H-Bindungen dispersive und Halogen-Bindungswechselwirkungen eingehen. Durch die Bildung diastereoisomerer Komplexe der enantiomerenreinen Wirte mit den chiralen Gästen konnten wir die Enantioselektivität der AAKs gegenüber den in Lösung befindlichen Gästen bestimmen. Lösungsstudien wurden durch Cokristallstrukturen ergänzt, bei denen die Verteilung der Enantiomere des Gastmoleküls im Wirt der beobachteten Enantioselektivität in Lösung entsprach. Die Bindungsmodi der Gäste im Wirt bestätigten die beobachteten Enantioselektivitäten.

Im folgenden Kapitel beschreiben wir die modulare Synthese von enantiomerenreinen alleno-acetylenischen Käfigrezeptoren mit erhöhter Oberflächenpolarität und Löslichkeit in wässrigen Lösungsmitteln. Diese AAKs zeigten konformative Schaltung von einer offenen in eine geschlossene Form, induziert durch Gastmoleküle. Die strukturelle Ähnlichkeit des hydrophoben Hohlraums der in wässrigem Medium löslichen AAKs mit den unpolaren AAK-Rezeptoren macht sie ideal für die Untersuchung der thermodynamischen Unterschiede der enantioselektiven Komplexierung in apolaren und wässrigen Lösungsmittelsystemen.



Das letzte Kapitel gibt einen kurzen Überblick über die Synthese und den chiroptischen Eigenschaften von kovalent geschlossenen alleno-acetylenischen Käfigrezeptoren, die durch intramolekulare oxidative Dimerisierung zugänglich sind. Die kovalent verbrückten AAKs zeigten starke Absorptionseigenschaften gegenüber zirkular polarisiertem Licht, wobei kaum Temperaturabhängigkeiten auftraten. Die Cokristallstrukturen lieferten Einblicke in die Größe des Hohlraums für zukünftige molekulare Erkennungsstudien.