

## Mechanismen der molekularen Erkennung – Untersuchungen an organischen Wirt-Gast-Komplexen

Von Hans-Jörg Schneider \*

*Professor Michael Hanack zum 60. Geburtstag gewidmet*

Nichtkovalente Wechselwirkungen sind die Grundlage der Informationsübertragung zwischen Molekülen sowohl in der belebten Natur als auch in synthetischen supramolekularen Strukturen. Trotz der immer genaueren Beschreibung biologischer Systeme und trotz der rasch zunehmenden Vielfalt synthetischer Wirt-Gast-Komplexe sind wir von einem systematischen und allgemein anwendbaren Verständnis der zugrundeliegenden zwischenmolekularen Kräfte noch weit entfernt. Die Organische Chemie ermöglicht den gezielten Aufbau nahezu beliebig variierbarer Wirtverbindungen mit komplementären, multiplen Wechselwirkungszentren und damit systematische experimentelle Analysen auf der Grundlage von weitgehend additiven Bindungsincrementen. Obwohl selbst bei einfachen Ionenpaaren mehrere Mechanismen gleichzeitig wirken und wechselnde Entropie- wie Enthalpiebeiträge maßgebend sind, lassen sich in Analogie zu den Freie-Enthalpie-Beziehungen der Physikalisch-Organischen Chemie einzelne Wechselwirkungen identifizieren und praktisch nutzbar machen. Aufbauend auf klassischen physikalisch-chemischen Konzepten wird der Anteil an solvophoben Effekten, an Wechselwirkungen mit permanenten und mit induzierten Dipolen sowie an Wasserstoffbrücken soweit wie möglich empirisch quantifiziert. Bei Wasser als Solvens spielt neben hydrophoben Effekten seine geringe Polarisierbarkeit eine besondere Rolle. Die Quantifizierung von paarweisen Wechselwirkungen und ihrer Steuerung durch die Mikroumgebung sollte Hilfestellung leisten nicht nur bei der Konzeption neuer synthetischer Wirt-Gast-Komplexe, sondern unter anderem auch bei der rationalen Entwicklung von Wirkstoffen, von molekularen Schaltern, z. B. in der Sensortechnik, von enzymanalog arbeitenden Katalysatoren sowie bei Planung und Analyse biochemischer Experimente unter Einschluß gentechnologischer Verfahren.

### 1. Einleitung, Zielsetzung, Methoden

Die wachsende Bedeutung der supramolekularen Chemie ist bereits durch mehrere Monographien dokumentiert<sup>[1–20]</sup>, wobei das Gewicht zunächst mehr auf der Komplexierung anorganischer Ionen<sup>[17–19]</sup> lag. Zur weiteren Orientierung über die stürmische Entwicklung dieses Gebiets mit stark interdisziplinärem Charakter muß auf neuere Übersichtsartikel sowie Originalarbeiten verwiesen werden<sup>[21–76]</sup>. Auf

nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Wirt- und Gastmolekülen beruhen nicht nur synthetische supramolekulare Komplexe, sondern auch wesentliche Teile der biomimetischen und biologischen<sup>[6, 7, 51, 77–93]</sup> Chemie sowie vielversprechender neuer Verfahren in Pharmazie, Medizin, Analytik<sup>[15, 55–58, 82, 86–93]</sup> und Chromatographie<sup>[94]</sup> sowie Katalyse<sup>[22b, 23a, 24, 28c, 29a, c, 35d, 75b, 95]</sup> und Materialwissenschaften<sup>[55–58, 96]</sup>. Der Vorzug der synthetischen Wirt-Gast-Chemie liegt in dem gezielten Aufbau supramolekularer Komplexe mit prinzipiell beliebig variierbaren nichtkovalenten Wechselwirkungen in einer konformativ definierbaren Anordnung. Die Analyse und Planung der Wirkungen z. B.

[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider  
Fachrichtung Organische Chemie der Universität  
W-6600 Saarbrücken 11

des gentechnologischen Austauschs von Aminosäuren in einem Protein ist angesichts der Komplexität und Flexibilität von typischen Biopolymeren erheblich schwieriger; die Bedeutung solcher Wechselwirkungs-Analysen soll hier nur anhand einiger ausgewählter, repräsentativer Literaturzitate aufgezeigt werden<sup>[81–84]</sup>.

Trotz der großen und exponentiell wachsenden Zahl von synthetischen Wirt-Gast-Systemen ist die systematische Beschreibung der zugrundeliegenden Bindungsmechanismen ungefähr erst so weit entwickelt, wie es vor Jahrzehnten die Beschreibung der Chemie der kovalenten Bindung war. Das Ziel dieses Übersichtsartikels ist, wesentliche Wechselwirkungen in organischen Wirt-Gast-Komplexen soweit als möglich zu klassifizieren und vor allem zu quantifizieren. Die Parameter, die sich dabei bestimmen lassen, können nicht nur bei einer Vielzahl biologischer und technischer Systeme angewendet werden (siehe Tabelle 1), sondern sind auch für die Konzeption und die Synthese neuer supramolekularer Komplexe mit vorhersagbaren Strukturen und Energieinhalten von Nutzen. Unsere Methodik zielt im wesentli-

Tabelle 1. Einige Anwendungsmöglichkeiten, die sich aus der Untersuchung von Wechselwirkungsmechanismen organischer Wirt-Gast-Komplexe ergeben.

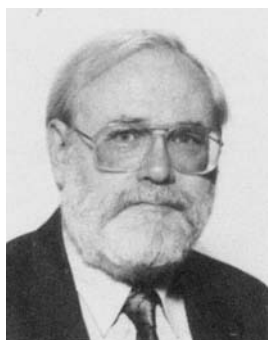
- 1) Syntheseplanung für supramolekulare Komplexe
- 2) Quantifizierung biologisch oder medizinisch wichtiger Systeme: Enzyme, Pharmakarezeptoren, Immunglobuline, Antigen-Antikörper-Systeme, Nucleinsäuren
- 3) Gentechnologische Modifizierung von Proteinen
- 4) Rationale Wirkstoffentwicklung (Drug Design)
- 5) Neue analytische und diagnostische Verfahren
- 6) Selektive Phasen für die Affinitätschromatographie
- 7) Entwicklung molekularer Sensoren, Schalter, etc.
- 8) Enzymanaloge Katalyse; Wasser als Lösungsmittel

chen auf die Charakterisierung möglichst paarweiser Wechselwirkungen auf der Grundlage gezielt variiert experimenteller Systeme. Darin gleicht sie den semiempirischen Verfahren der Physikalisch-Organischen Chemie, in welcher analoge lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen eine große heuristische und praktische Rolle spielen.

Die physikalisch-chemischen Grundlagen intermolekularer Wechselwirkungen sind in klassischen Monographien<sup>[97–100]</sup> nachzulesen; eine exakte Beschreibung ist jedoch auch heute nur für relativ kleine Assoziate möglich<sup>[101, 102]</sup>. Die enor-

men Fortschritte der Rechentechnik und die Anwendung semiempirischer molekülmechanischer (MM) Methoden haben in neuerer Zeit auch größere Molekülverbände bis hin zu Biopolymeren quantitativen Simulationen zugänglich gemacht<sup>[103–115]</sup>. Besonders bei kleinen Metallkomplexen von Kronenethern und Kryptanden<sup>[112]</sup>, neuerdings auch mit größeren, teilweise organische Substrate einschließenden Systemen<sup>[112–114]</sup> wurden häufig befriedigende Übereinstimmungen zwischen berechneter und experimenteller Struktur gefunden. Entscheidende Fortschritte hierbei beruhen auf der Einführung von moleküldynamischen (MD) und von Monte-Carlo(MC)-Methoden<sup>[103–111]</sup> und besonders auf der Anwendung der statistischen Störungstheorie (SPT oder FEP)<sup>[92b, 111a]</sup>. Dieses Verfahren ermöglicht die Berechnung von *Änderungen* der freien Enthalpie ( $\Delta G$ ) zwischen ähnlichen Zuständen, wobei z.B. ein getrenntes Vorliegen von Substrat und Rezeptor oder Solvens als Referenzzustand dient und die Assoziatbildung als Störung dieses Zustands mit Methoden der statistischen Mechanik beschrieben wird. Mit diesen allerdings auch bereits für kleine Komplexe rechenzeitintensiven Methoden kann, unter Einbeziehung diskret beschreibbarer Solvensmoleküle, auf der Grundlage entsprechender Kreisprozesse und unter Berücksichtigung der Desolvatisierungsanteile die freie Komplexbildungsenthalpie  $\Delta G_{HG}$  zwischen Wirt- und Gastmolekülen (H bzw. G) in *Lösung* berechnet werden. Dies gelingt am besten, wenn ähnliche Moleküle verglichen werden.

In diesem Rahmen kann nur auf einige häufig übersehene Probleme bei der Simulation komplexer Moleküle hingewiesen werden: die sehr große Zahl von Freiheitsgraden eines Vielteilchensystems auch von geringer Größe läßt die Lokalisierung optimaler Geometrien mit Energieminima selbst bei großem Rechenaufwand nur mit Einschränkungen zu<sup>[116]</sup>. So wurden z. B. für Cycloheptadecan 262 diskrete Minima mit  $\Delta H$ -Differenzen  $< 13 \text{ kJ mol}^{-1}$  gefunden<sup>[116c]</sup>, für ein nur neungliedriges Lactam z. B. bis zu 39 Minima<sup>[116d]</sup>, davon etwa 12 innerhalb von nur  $< 13 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Ebenso gravierend – und häufig selbst beim Vergleich zweier einfacher Konformationen unterschätzt – sind die oft erheblichen Defizite der allen Berechnungen zugrundeliegenden Potentiale für einzelne Wechselwirkungen. So ist die Beschreibung von elektrostatischen oder von van-der-Waals-Wechselwirkungen teilweise willkürlich (siehe Abschnitte 5 bis 7); die Induzierung von Di- oder Polypolen, welche die Bindung z. B. von aromatischen Substraten oft erst ermöglicht (siehe Abschnitt 7), ist in keinem der zahlreichen auch kommerziell erhältlichen Kraftfelder enthalten und läßt sich, unter anderem durch die Anisotropie der Polarisierbarkeiten, nur

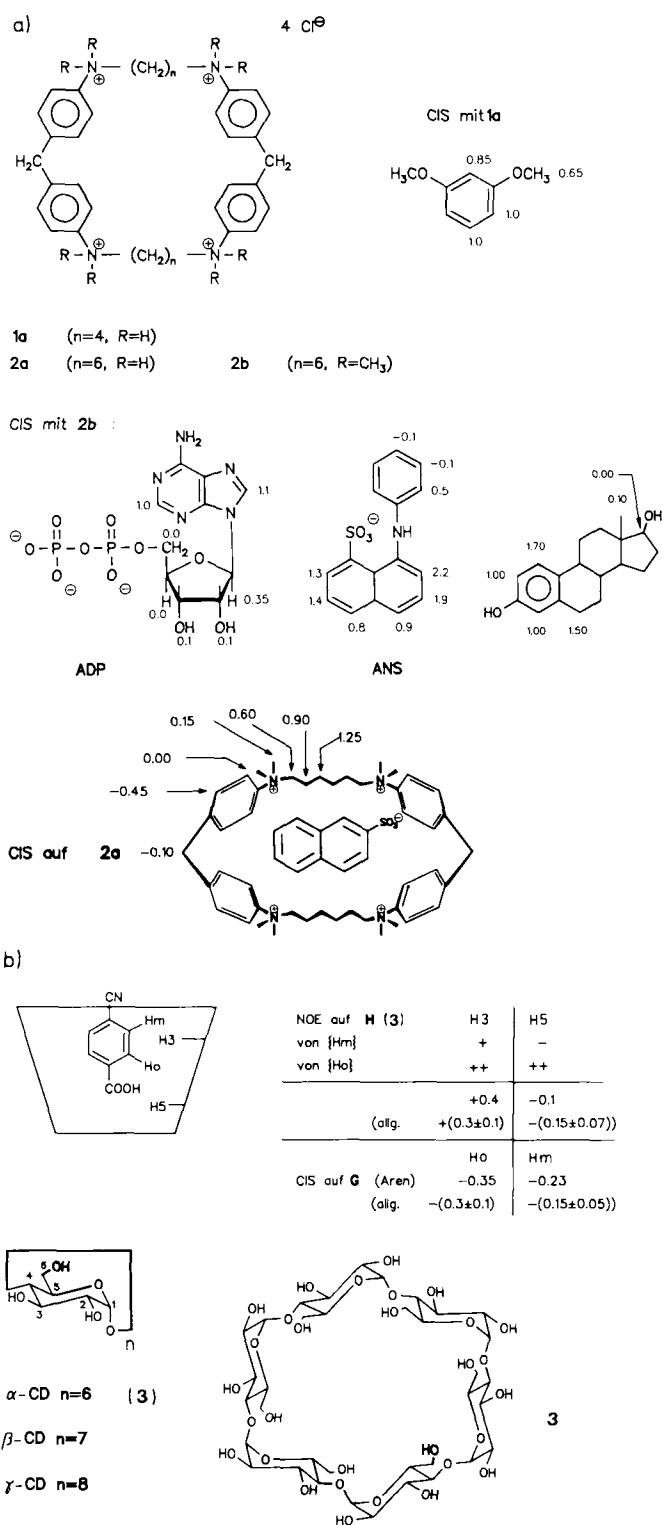


*Hans-Jörg Schneider, geboren 1935 in Stuttgart, studierte Chemie in Tübingen, München und Berlin und promovierte 1967 im Tübinger Institut Walter Hückels bei Michael Hanack. Nach einer Postdoktoranden-Zeit (1967–1969) an der University of California, San Diego, arbeitete er bis 1971 im Labor von Walter Hückel unter anderem an seiner Habilitation, die er 1971 in Saarbrücken abschloß. Seit 1973 ist er Professor für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes. Seine Arbeitsgebiete umfassen: Konformationsanalyse, quantitative Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen bei aliphatischen Verbindungen einschließlich Steroiden, NMR-spektroskopische Methoden mit dem Schwerpunkt  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Abschirmungsparameter, selektive Funktionalisierung von Paraffinen und in den letzten Jahren besonders supramolekulare Rezeptor- und Enzymmodelle.*

schwer berechnen<sup>[115]</sup>. Mit unterschiedlichen Kraftfeldern werden unter Umständen erheblich differierende Energien selbst für gleiche Strukturen erhalten<sup>[114]</sup>; z. B. liegen die für das zuvor genannte Lactam berechneten (Gasphasen-)  $\Delta H$ -Werte zwischen der *cis*- und *trans*-Amid-Konformation um über 10 kJ mol<sup>-1</sup> auseinander<sup>[116d]</sup>. Es ist zu hoffen, daß systematische Messungen an organischen Wirt-Gast-Komplexen auch zu einer Verbesserung und Erweiterung der Kraftfeldpotentiale für nichtkovalente Bindungen beitragen.

Die in diesem Übersichtsartikel dargestellten Ergebnisse beziehen sich im wesentlichen auf Wirt-Gast-Komplexe in *gelöstem* Zustand, obwohl die zahlreichen Analysen entsprechender Kristallstrukturen aus der supramolekularen Festkörperchemie<sup>[1a, b, 11, 25–27]</sup> selbstverständlich ein unverzichtbarer Ausgangspunkt hinsichtlich geometrischer Randbedingungen einer Komplexbildung sind. Abgesehen davon, daß zahlreiche *Funktionen* supramolekularer Systeme synthetischer wie biologischer Art den gelösten, d. h. einen „beweglichen“ Zustand voraussetzen, sind Informationen über Energieänderungen bei der Komplexbildung oder z. B. bei allosterischen Effekten (molekulare Schalter etc.) nur durch Messungen in Lösung zugänglich. Ferner stellt häufig erst das flüssige Medium eine solvophobe Triebkraft für die Assoziation zwischen Wirt- und Gastmolekül zur Verfügung und ermöglicht darüber hinaus auch eine Steuerung der Komplexbildung.

Gesicherte Aussagen über Wirt-Gast-Komplexe in Lösung erfordern geeignete *Meßmethoden*, zu denen an dieser Stelle nur einige Hinweise gegeben werden können. Zur Bestimmung von Gleichgewichtskonstanten  $K$  und damit  $\Delta G_{HG}$ -Werten dienen vorzugsweise spektroskopische Titrations<sup>[117]</sup>. NMR-Methoden haben gegenüber den ebenfalls eingesetzten UV/VIS- und Fluoreszenzmessungen<sup>[117b]</sup> den Vorteil, mehrere unabhängige Signale für die Bestimmung einer Konstanten  $K$  zu liefern<sup>[41b, 118]</sup>. Dabei zeigt sich häufig, daß in Lösung nicht nur einfache 1:1-Komplexe vorliegen, was sich bei optischen Methoden unter Umständen durch Messungen bei mehreren Wellenlängen ermitteln läßt<sup>[117–119]</sup>. Aufgrund der im Vergleich zu biologischen Komplexen meist kleineren Komplexbildungskonstanten können die in der Biochemie etablierten Methoden nur begrenzt eingesetzt werden; in der Regel müssen aus den Titrationskurven sowohl die Komplexbildungskonstanten  $K$  wie die zu jedem Signal gehörenden intrinsischen spektroskopischen Werte  $x$  für die experimentell nicht erreichte vollständige Komplexbildung durch nichtlineare Kurvenanpassung ermittelt werden<sup>[41b, 117, 118]</sup>. Schema 1 enthält einige typische Komplexbildungs-induzierte NMR-Verschiebungen ( $\Delta S$  oder CIS-Werte: + bedeutet Hochfeld-, – Tieffeld-Verschiebungen; CIS steht für complexation induced shift); ihre quantitative Interpretation erfordert eine explizite Berechnung vor allem von Anisotropie- und Feldeffekten<sup>[43a, 120]</sup>, welche nur auf der Grundlage entsprechender Modelluntersuchungen an geometrisch fixierten Substraten wie Steroiden<sup>[121]</sup> parametrisiert werden kann. Die Verschiebungen können sowohl beim Gast- wie auch beim Wirtmolekül analysiert werden, wobei von letzterem bisher zu selten Gebrauch gemacht wird. Die durch Kurvenanpassung ermittelten CIS-Werte (siehe Schema 1) liefern eine Vielzahl von Informationen darüber, ob, und wenn ja, welche Teile von G in der H-Cavität komplexiert sind. Intermolekulare NOE-Effekte (NOE = Nuclear Overhauser Enhancement) liegen bei den



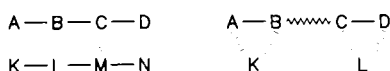
Schema 1. Typische <sup>1</sup>H-NMR-CIS-Werte durch Komplexbildung in D<sub>2</sub>O (CIS > 0: Abschirmung, CIS < 0: Entschirmung). a) Komplexbildung durch die Anzoniacyclophane 1a, 2a, 2b; b) Komplexbildung 1,4-disubstituierter Arene in α-Cyclodextrin 3. NOE-Effekte sehr stark: ++, schwächer: +, abwesend: –. Hm und Ho = *meta*- bzw. *ortho*-H-Atom des Benzolrings, H = Wirt, G = Gast. ADP = Adenosindiphosphat, ANS = 1-Anilido-8-naphthylsulfonat, LCD = Cyclodextrin.

meisten organischen Wirt-Gast-Systemen in Wasser ungünstigerweise zwischen den positiven Signalzunahmen bei *intra*molekularen Wechselwirkungen in kleineren Molekülen und den numerisch erheblich größeren negativen NOEs in Biopolymeren<sup>[122]</sup>. Erst die Anwendung von Spin-Lock-Techniken wie ROESY (ROESY = Rotating Frame Nuclear

Overhauser Effect Spectroscopy) hebt die NOE-Verkleinerung unter anderem durch die gerade bei höheren Feldstärken ungünstigen Relaxationszeiten wieder teilweise<sup>[122a]</sup> auf und ermöglicht, z. B. bei Cyclodextrinkomplexen, wenigstens halbquantitative Aussagen (Schema 1). Diese haben zusammen mit der Bestimmung von CIS-Werten bei Cyclodextrinen z. B. zu erheblichen Modifikationen des Schlüssel-Schloß-Prinzips geführt<sup>[43c, 119]</sup>.

## 2. Die Additivität nichtkovalenter Bindungssinkremente

Polytope Wirt- und Gastmoleküle mit mehreren, jeweils komplementären Zentren A, B, C... bzw. K, L, M... für den Aufbau von paarweisen nichtkovalenten Bindungen A...K, B...L etc. (Schema 2) bieten eine wichtige Möglichkeit,



Schema 2.

auch schwächere Einzelwechselwirkungen mit der Zahl  $n$  solcher Zentren zu potenzieren. Die zugrundeliegende Additivität der einzelnen freien Enthalpien [Gl. (1 a)] und der Komplexbildungskonstanten  $K$  [Gl. (1 b)] ist als Chelateffekt

$$\Delta G_{\text{HG}} = \Delta G_{\text{AK}} + \Delta G_{\text{BL}} + \Delta G_{\text{CM}} \dots \quad (1a)$$

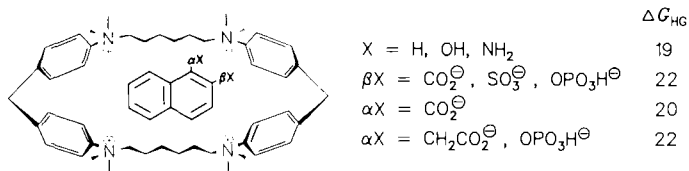
$$K_{\text{HG}} = K_{\text{AK}} K_{\text{BL}} K_{\text{CM}} \dots \quad (1b)$$

in der anorganischen Koordinationschemie schon lange bekannt und bedarf im übrigen zur Deutung keiner Entropie-Argumente<sup>[47]</sup>. Entsprechend lassen sich auch organische Substrate in natürlichen oder synthetischen Rezeptoren mit großer Effizienz und Selektivität komplexieren. Das an anderer Stelle<sup>[43c, 123]</sup> ausführlicher diskutierte Schlüssel-Schloß-Prinzip von *Emil Fischer* konkretisiert die für optimale  $\Delta G$ -Werte notwendige Annäherung der einzelnen Zentren, wobei Konformationsänderungen bei der Komplexierung nicht nur zur besseren Anpassung – dem „induced fit“<sup>[124]</sup> –, sondern auch zu funktionell besonders interessanten allosterischen Systemen führen können.

Die Verwendung von Wirt-Gast-Systemen mit mindestens zwei Bindungszentren bietet auch wesentliche Vorteile für die experimentelle Erfassung einzelner Wechselwirkungsbeiträge („intrinsic interactions“), welche dann entsprechend den Gleichungen (1 a) und (1 b) umgekehrt zur Voraussage unbekannter Komplexbildungsstärken und -selektivitäten dienen: neben einer meßtechnisch erwünschten Erhöhung der bei Vorliegen nur einer Wechselwirkung meist zu niedrigen Komplexbildungskonstanten kann die Wirkung eines Zentrums durch systematische Variation eines Substituenten besser analysiert werden, wenn alle anderen ebenso wie das Solvens unverändert gehalten werden. Dadurch können vor allem die auf Herabsetzung der translatorischen Freiheitsgrade von H und G beim Zusammentritt zum Komplex H · G zurückgehenden Entropieeffekte<sup>[125]</sup> eher konstant gehalten werden, welche mit typischen  $T\Delta S$ -Werten um  $150 \text{ kJ mol}^{-1}$  die Assoziation behindern. Obwohl auch Einschränkungen rotatorischer Freiheitsgrade mit der Komplexierung einher-

gehen<sup>[125]</sup>, sind bei einer möglichst punktuell gehaltenen Variation eines Substituenten oder auch eines Molekülbestandteils Entropiedifferenzen zwischen den verglichenen Komplexen relativ klein. Mit dieser Strategie beobachten wir in der Tat häufig die noch zu beschreibenden linearen Korrelationen zwischen der gemessenen freien Komplexbildungsenthalpie  $\Delta G_{\text{HG}}$  und der Zahl  $n$  analoger Bindungszentren (siehe Abschnitt 5–8). Die Steigung der Ausgleichsgeraden liefert dann das innere („intrinsic“) Bindungssinkrement  $\Delta G_i$  pro Wechselwirkung.

Das Prinzip der additiven Bindungssinkremente läßt sich auch bei Anwesenheit von nur zwei Zentren ausnutzen, welche nichtkovalente Wechselwirkungen ganz unterschiedlicher Natur entfalten. Dabei sollte die erste konstant gehaltene Wechselwirkung größer sein als die durch Variation zu bestimmende zweite ( $\Delta G_{\text{AK}} > \Delta G_{\text{BL}}$ ), unter anderem, um Entropiedifferenzen zu minimieren. Die mit dem Azoniacyclophan **2b** gemessenen freien Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G_{\text{HG}}$  zeigen z. B. für eine Reihe substituierter Naphthalinderivate (Schema 3) große Beiträge für den invariant gehaltenen Kohlenwasserstoffrest ( $\Delta G_{\text{AK}} \approx 19 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und für eine Vielzahl anionischer Substituenten X in  $\beta$ -Stellung ein relativ konstantes elektrostatisches Inkrement (siehe Abschnitt 5) von  $\Delta G_{\text{BL}} \approx 3 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Diese Inkremente sind bei Substitution in  $\alpha$ -Stellung deutlich geringer ( $\Delta G_{\text{BL}} = 1 - 2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ); bei Einfügen von Spacern ( $-\text{O}-$  oder  $-\text{CH}_2-$ ) wird ein ähnlicher Wert wie für  $\beta X$  beobachtet, da dann wieder ein optimaler Kontakt zwischen  $X^\ominus$  und den positiv geladenen N-Atomen im Rezeptor möglich wird. Daraus ergibt sich ein weiteres Kriterium für die Anwendung der additiven Bindungssinkremente: die Wirt-Gast-Systeme müssen so konzipiert sein, daß eine gegenseitige Störung der einzelnen Wechselwirkungen minimiert wird. Molekülmechanische Simulationen können dazu beitragen, diese Voraussetzungen zu kontrollieren oder gegebenenfalls Änderungen der Konformations- oder Spannungsenergie numerisch zu berücksichtigen.



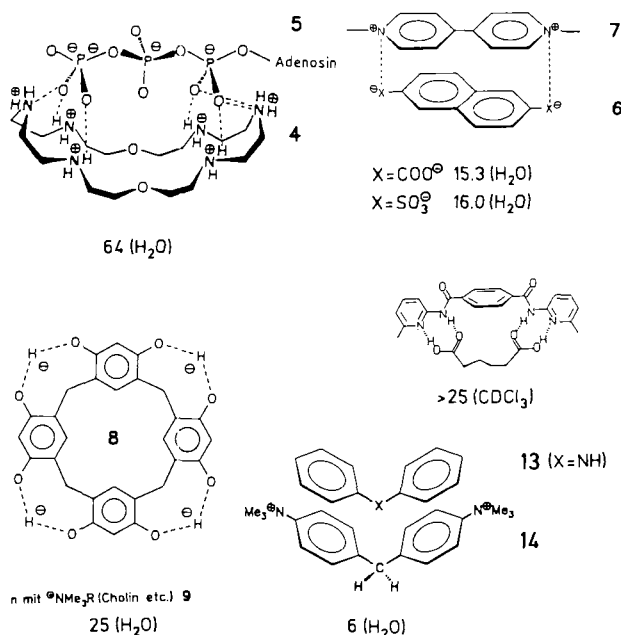
Schema 3. Komplexierung des Azoniacyclophans **2b** mit Naphthalinderivaten.  $\Delta G_{\text{HG}}$ -Werte in  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

Mit der Analyse paarweiser Wechselwirkungen ließen sich spezielle Wechselwirkungen<sup>[72]</sup> auch in biologisch wichtigen Komplexen identifizieren<sup>[89–91]</sup>; dies ist jedoch vor allem durch die Einflüsse der unterschiedlichen Cavitäten erschwert (siehe Abschnitte 4 und 8). Erst die systematische Anwendung additiver Bindungssinkremente unter Einhaltung der bereits genannten Voraussetzungen ermöglicht eine umfassende Gegenüberstellung von Experiment und Vorhersage bei einer Vielzahl von Komplexen unterschiedlicher Natur. Das Verfahren hat sich bereits bei der Analyse von Coulomb-Wechselwirkungen<sup>[126]</sup>, Wasserstoffbrücken<sup>[127]</sup>, Feldeffekten höherer Ordnung (aufgrund von van-der-Waals-Kräften) und – vernachlässigbar kleinen – Charge-Transfer (CT)-Wechselwirkungen<sup>[128]</sup> bewährt (siehe Abschnitte 5–8).

Die dabei meist erhaltenen linearen Korrelationen haben im übrigen keine Beziehung zu den Hammett-Korrelationen, welche z. B. *Connors et al.*<sup>[129]</sup> für den Einschluß von Phenyl-derivaten in Cyclodextrinen fanden: hier partizipieren sowohl die Substituenten selber wie das durch sie veränderte  $\pi$ -Elektronensystem der Arene an der Bindung im gleichen Cyclodextrin-Hohlraum; daher sind auch Zusatzterme wie Molrefraktionsindizes und Dipolmomente für solche linearen Energiebeziehungen notwendig<sup>[129]</sup>.

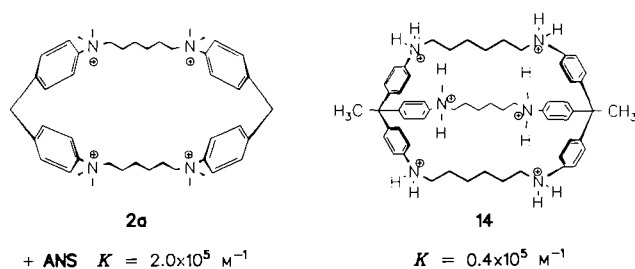
### 3. Rezeptorstrukturen: offen, halboffen und geschlossen

Die im Schema 4 aufgeführten Beispiele<sup>[128, 130–133]</sup> zeigen, daß multiplikative paarweise Wechselwirkungen auch an offenen, gestreckten Rezeptoroberflächen zu stabilen Komplexen führen können. Entgegen vereinfachenden Erwartun-



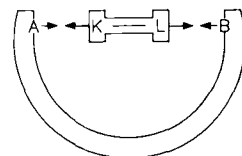
Schema 4. Komplexierung an offenen, gestreckten Rezeptoroberflächen. Zahlenangaben:  $\Delta G_{HG}$ -Werte in kJ mol<sup>-1</sup>, in Klammern: verwendetes Lösungsmittel.

gen<sup>[42a]</sup> führt die Bildung stärker geschlossener Hohlräume auch bei überwiegend solvophoben Wechselwirkungen *nicht* notwendig zu höheren Komplexstabilitäten, wie der Vergleich der monocyclischen Wirtverbindung **2a** mit dem bicyclischen Analogon **14**<sup>[134]</sup> zeigt (Schema 5). Welches sind



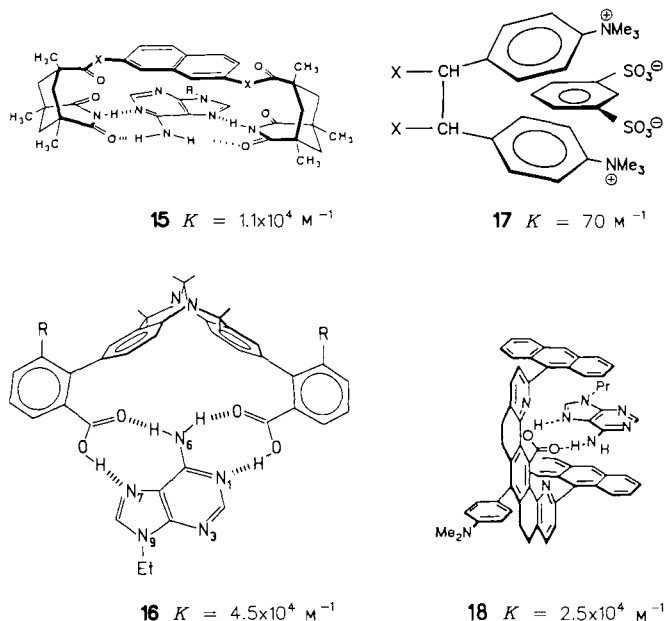
Schema 5. Komplexierung von ANS (vgl. Schema 1) in einem mono- und einem bicyclischen Rezeptor (D<sub>2</sub>O, 300 K).

nun die Voraussetzungen für höhere Effektivitäten von konkaven oder geschlossenen Hohlräumen? Neben solvophoben Effekten (siehe unten) ist zunächst in Betracht zu ziehen, daß z. B. bei dispersiven Bindungskräften (siehe Abschnitt 7) sphärisch geformte Moleküle aus geometrischen Gründen mit passenden halbkugelförmigen Rezeptoroberflächen viermal, mit zylindrischen sechsmal und mit allseitig umschließenden kugelförmigen etwa achtmal mehr Kontaktwechselwirkungen aufweisen als mit einer ebenen Rezeptoroberfläche<sup>[135]</sup>. Vor allem bei vektoriellen Wechselwirkungen (in Schema 6 mit Pfeilen angedeutet), wie sie z. B. in Wasserstoffbrücken vorliegen, ist die Anordnung der Bindungszentren entscheidend. In konkaven Hohlräumen ist sie beson-



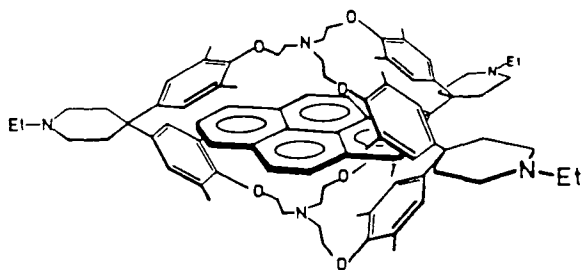
Schema 6. Vektorielle Wechselwirkungen zwischen Substrat und konkaven Rezeptor-Hohlräumen.

ders dann effizienter, wenn die Bindungszentren nicht wie in Schema 2 und 4 linear angeordnet und über parallele vektorielle Wechselwirkungen miteinander verknüpft sind. Dies ist die Grundlage vieler „Cleft“- oder Nischen-Rezeptoren<sup>[35b, 41c, 66b, 74, 136, 137]</sup> (Schema 7), in welchen die konvergierende Anordnung der Bindungszentren gleichzeitig eine Selbstassoziation der Wirtverbindungen erschwert. Geschlos-

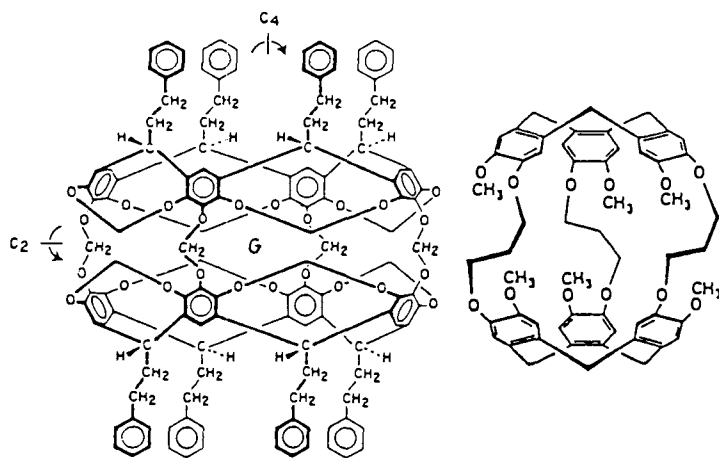


Schema 7. Komplexe mit Cleft-Rezeptoren. Komplexbildungskonstanten im Falle von **15** in CD<sub>3</sub>CN/CDCl<sub>3</sub> (30/70), von **16** und **18** in CDCl<sub>3</sub> und von **17** in H<sub>2</sub>O.

senere Cavitäten wie in  $\alpha$ -Cyclodextrin **3** oder zahlreichen Cyclophanen<sup>[28, 29, 33, 72, 118, 138]</sup> (Schema 1, 8) führen selbst bei Abwesenheit solvophober Kräfte in der Regel zu wesentlich erhöhten  $\Delta G_{HG}$ -Werten, welche von einer zunehmenden Abkapselung des Gastmoleküls bis zu einer nicht



19



20

21

Schema 8.

mehr meßbaren Dissoziation des Komplexes reichen<sup>[138]</sup>. In den folgenden Abschnitten wird eine Auswahl von Wirt-Gast-Komplexen vorgestellt, in welchen die jeweils diskutierten Wechselwirkungsmechanismen dominieren.

#### 4. Solvophobe Kräfte; Enthalpie- und Entropiebeiträge

In wäßrigen Lösungen besteht die wichtigste Wechselwirkung in einer Attraktion zwischen lipophilen Teilen von Wirt- und Gastmolekülen. Der „klassische“<sup>[79]</sup> hydrophobe Effekt<sup>[139, 140]</sup> resultiert aus dem Entropiegewinn  $\Delta S^\circ$  bei der Freisetzung von Wassermolekülen, welche vor dem Zusammentreten lipophiler Teilchen deren Oberfläche unter Bildung hochgeordneter Solvathüllen solvatisieren<sup>[141]</sup>. Nichts charakterisiert die noch mangelnde Sicherheit bei den physikalischen Grundlagen der molekularen Erkennung besser als die widersprüchlichen Erklärungen für das Verhalten lipophiler Teilchen in Wasser: für solvophobe Effekte können statt oder zusätzlich zu den erwähnten Entropie- auch reine Enthalpieargumente ins Feld geführt werden (siehe unten); vor allem disperse Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 7) sollen ganz<sup>[142]</sup> oder teilweise<sup>[143]</sup> zur Deutung von Ergebnissen thermodynamischer Messungen mit Edelgasen oder Alkanen in Wasser ausreichen. Dagegen werden auch in der neueren Auflage einer bekannten Monographie über hydrophobe Effekte<sup>[139]</sup> disperse Wechselwirkungen kaum erwähnt. Ohne auf die umfangreiche und teilweise kontroverse Literatur<sup>[79, 139, 140, 142]</sup> näher einzugehen, sei betont, daß bei Komplexbildungen mit Proteinen<sup>[145]</sup> wie auch z. B. mit

Cyclodextrinen<sup>[146]</sup> in Wasser tatsächlich häufig deutlich positive  $\Delta S^\circ$ -Werte und oft sogar  $\Delta H^\circ$ -Verluste gefunden werden (vgl. Abschnitt 7). Charakteristisch für solche Assoziatbildungen ist ferner eine Abnahme der Wärmekapazität  $\Delta C_p$ <sup>[143, 144]</sup>, da durch das Freisetzen von Solvatwasser die Zahl der wärmeaufnehmenden Bindungen sinkt. Als Konsequenz sind für supramolekulare Komplexgleichgewichte die  $\Delta H^\circ/\Delta S^\circ$ -Werte deutlich temperaturabhängig und können ebenso wie  $\Delta C_p$ -Änderungen nur durch sehr genaue Messungen von Gleichgewichtskonstanten über einen weiten Temperaturbereich<sup>[147]</sup> oder besser durch direkte kalorimetrische Bestimmungen<sup>[146, 148]</sup> erhalten werden.

Die Bestimmung der einzelnen thermodynamischen Parameter für organische Wirt-Gast-Komplexe stößt nicht nur auf meist unterschätzte experimentelle Probleme; ihre Interpretation wird besonders durch die bereits erwähnten Temperaturabhängigkeiten – auch die der einzelnen Wechselwirkungen – zusätzlich erschwert. Lineare Freie-Enthalpie-Beziehungen (LFER) vom Typ der Hammett-Korrelation sind durch ganz ähnliche Probleme hinsichtlich der  $\Delta H/\Delta S$ -Unterscheidung gekennzeichnet; so werden z. B. die  $pK$ -Werte von substituierten Säuren und Basen mindestens so stark von  $\Delta S$ - wie von  $\Delta H$ -Differenzen bestimmt. Trotzdem ist die Verwendung additiver  $\Delta G$ -Inkrementen die Grundlage des großen praktischen Erfolgs von LFER-Analysen. Ein analoges Vorgehen bei nichtkovalenten Bindungen erscheint gerechtfertigt, zumal  $\Delta H$  und  $\Delta S$  sich kompensieren können<sup>[146, 148b]</sup> und die gleiche molekulare Ursache häufig gleichgerichtete Wirkungen auf Enthalpie und Entropie hat, z. B. beim solvophoben Effekt.

Ein auf  $\Delta H^\circ$ -Gewinn beruhendes Modell beschreibt den solvophoben Effekt durch kohäsive Kräfte – meist Wasserstoffbrücken – zwischen Solvensmolekülen, für welche die Oberflächenspannung ein experimentelles Maß liefert<sup>[149]</sup>. Das Zusammentreten zweier Teilchen an einer zuvor z. B. durch Wasser solvatisierten Oberfläche  $A$  führt nach Sinanoglu<sup>[149]</sup> unter Bildung von einer statt zuvor zwei Cavitäten in Wasser zu einer Freisetzung von Solvensmolekülen mit einem Gewinn an kohäsiver Energie gemäß Gleichung (2)<sup>[149]</sup>, wobei mit  $\gamma$  die Oberflächenspannung, mit  $M$  die Zahl der Solvensmoleküle pro kg und mit  $\rho$  die Dichte des Solvens bezeichnet ist.







$$\Delta H = 0.43 \gamma A T^{-1} - 1.36 M \rho \quad (2)$$

Entsprechende Untersuchungen zur Assoziatbildung von relativ unpolaren Substraten in Abhängigkeit vom Solvens liegen bereits vor<sup>[149, 150]</sup>. In prinzipieller Übereinstimmung damit finden Diederich et al.<sup>[151]</sup> für eine große Zahl Solventien, welche von Wasser bis zu Benzol reichen, unter anderem mit dem Komplex 19 (Schema 8) eine allerdings nur ungefähr stetige Zunahme von freien Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G_{HG}$  mit dem Kohäsionsdruck der Solventien und dem daraus abgeleiteten Hildebrand-Scott-Parameter<sup>[152]</sup>, ebenso mit abnehmender Polarisierbarkeit des Lösungsmittels. Wie häufig bei Solvenseffekten ergab sich die beste – lineare – Korrelation der  $\Delta G_{HG}$ -Werte mit empirischen Parametern, im vorliegenden Fall (19)<sup>[151]</sup> sogar mit den Polaritätsgrößen  $E_T$ <sup>[152a]</sup>. Die Anwendung solcher empirischer Parameter wird solange notwendig sein, wie Solvatisierungsenthalpien, z. B. einfacher Halogenbenzole, weder durch die Reaktions-

feld-Theorie noch durch klassische Kirkwood-Westheimer-Modelle befriedigend zu berechnen sind<sup>[153]</sup>.

Wie wirkt sich die Substratstruktur auf die Größe solvophober Effekte aus? *Connors, Cohen* et al. fanden für Assoziate zwischen planaren aromatischen Molekülen eine nahezu lineare Abhängigkeit zwischen  $\Delta G_{HG}$  und der Kontaktfläche  $A$  zwischen H und G<sup>[150a, b, 154]</sup>. Einen noch eindeutigeren Hinweis auf die Dominanz kohäsiver Kräfte in Wasser ergab die Steigung der dazugehörigen Meßgeraden, welche mit  $6.4 \text{ mNm}^{-1}$  einen Wert nahe der makroskopischen Oberflächenspannung von Wasser ( $7.2 \text{ mNm}^{-1}$ ) lieferte<sup>[154]</sup>. Die Annahme einer fast nur durch die Desolvatisierung der einzelnen Teilchen H und G erzeugten Assoziation wurde gestützt durch die Abwesenheit größerer spezifischer Effekte, etwa einer Abhängigkeit von der alternativ ionischen oder neutralen Natur dieser aromatischen Substrate: innerhalb einer allerdings erheblichen Streuung erscheint  $\Delta G_{HG}$  für etwa 50 Assoziate nur durch die Fläche  $A$  bestimmt<sup>[154]</sup>. Bei Abwesenheit einer substratspezifischen Solvation kann daher der hydrophobe Effekt aus der Energie berechnet werden, welche zur Schaffung einer freien Oberfläche von  $1 \text{ Å}^2$  in Wasser ( $\gamma = 7.2 \text{ mNm}^{-1}$ ) aufzuwenden ist; sie beträgt  $7.2 \times 10^{-12} \text{ J}$  oder bei Multiplikation mit der Loschmidt-Zahl  $N$   $0.43 \text{ kJ Å}^{-2} \text{ mol}^{-1}$ .

Gibt es einen hydrophob determinierten besonderen Effekt von Cavitäten? Mit den in Schema 9 gezeigten Wirtmolekülen **2b** und **12** gelingt es erstmals, strukturell gleichartige Rezeptoren alternativ mit und ohne Hohlraum zu untersuchen<sup>[133]</sup>. Dabei zeigt sich mit unterschiedlichen Wirtmole-

		<b>2b</b>		<b>12</b>
				
		<b>2b</b>		<b>12</b>
	X = CH <sub>2</sub>	$\Delta G_{HG}$ 14.5	$\Delta\Delta G$ 7.6	$\Delta G_{HG}$ 6.9
	X = NH	14.5	8.5	6.0
	CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	7.5	5.8	1.7
		10.0	7.3	2.7

Schema 9. Unterschiede der freien Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G$  [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ] (in  $\text{D}_2\text{O}$ ) zwischen Wirtverbindungen mit geschlossenem oder halboffenem Hohlraum (mit **2b** bzw. **12**).  $\Delta\Delta G$  beträgt im Schnitt  $7.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ .

külen H ein erstaunlich konstanter Zugewinn von  $\Delta G_{HG} = 7 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$  durch die nur in **2b** vorhandene Cavität: ein Wert, welcher bei der Komplexbildung von Diiodmethan deutlich über dem dabei maximal  $\Delta G_{HG} \leq 4 \text{ kJ mol}^{-1}$  entsprechenden Zugewinn an Kontaktfläche  $A$  (ca. 100%) bei allseitigem Einschluß von G hinausgeht. Simulationen des Macrocyclus **2b** in einer Wasserbox mit dem CHARMM-Kraftfeld<sup>[108]</sup> zeigen als mögliche Ursache des speziellen Cavitätseffektes fünf Wassermoleküle innerhalb oder dicht bei der Cavität (Abb. 1), welche im Mittel nur zwei anstelle von durchschnittlich vier Wasserstoffbrücken – wie sie für „freies“

Wasser typisch sind<sup>[155]</sup> – aufweisen. Der Verlust an Wasserstoffbrücken in Cavitäten als eine Ursache des hydrophoben Effektes wird durch Kristallstrukturanalysen von Cyclodextrinen<sup>[156]</sup> und Peptiden<sup>[157]</sup> erhärtet. Die Abhängigkeit des hydrophoben Effektes von der Gestalt der Cavität kann zu erheblichen Abweichungen beim Vergleich paarweiser Wechselwirkungen<sup>[89–91]</sup> in Biopolymeren führen (vgl. Abschnitt 8).

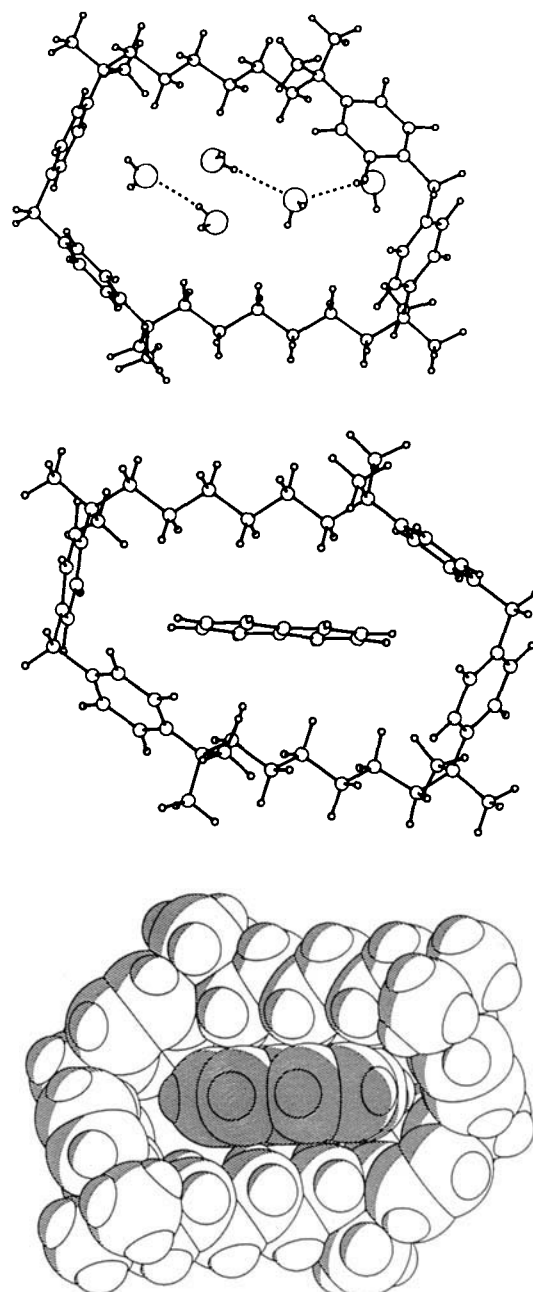




Abb. 1. Molekülgraphische Darstellung (CHARMM/QUANTA) des Azoniacyclophans **2b**. Oben: mit fünf Wassermolekülen im (oder teilweise im) Hohlraum; die durchschnittlich nur zwei statt vier Wasserstoffbrücken sind gestrichelt dargestellt [133]; zum Vergleich (Mitte und unten): **2b** mit Naphthalin in der Cavität.

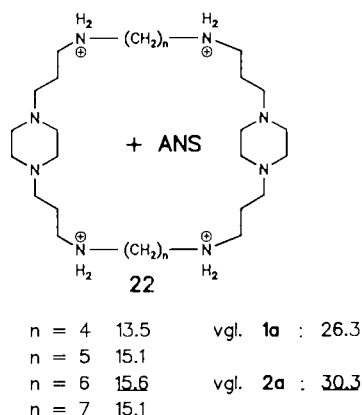
Limitierungen des unspezifischen Modells kohäsiver Solvenskräfte treten zutage, sobald die Natur der Teilchen sich erheblich ändert: Trotz ähnlicher Oberflächengrößen  $A$  und Volumina zeigen die Cyclophan-<sup>[158]</sup> und Cyclodextrinkomplexe<sup>[159, 160]</sup> in Schema 10  $\Delta G_{HG}$ -Werte, welche erheblich

differieren und deren Abfolge teilweise im Gegensatz zu den Erwartungen steht. In Übereinstimmung damit korrelieren die Stabilitäten von Cyclodextrinkomplexen nur mangelhaft mit der Wasserlöslichkeit der Substrate oder ihren Verteilungskoeffizienten zwischen lipophilen Solventien und Wasser<sup>[129]</sup>, wie bereits der Vergleich von z. B. Benzolderivaten zeigt (Schema 10). Die hier offensichtlich substratspezifischen Wechselwirkungen zwischen H und G oder zwischen Solvens und H oder G lassen sich vor allem auf elektrische Effekte höherer Ordnung zurückführen (siehe Abschnitt 7).

1a + 	X		X = H	17.2	3 + 	X = H	7.0	11.9
	CH <sub>3</sub>	16.3			CH <sub>3</sub>	8.7		12.3
	NH <sub>2</sub>	14.9			OH <sup>⊖</sup>	0.0		12.1
					NH <sub>2</sub>	5.4		2.1

Schema 10. Komplexbildungsenthalpien [kJ mol<sup>-1</sup>] in H<sub>2</sub>O oder D<sub>2</sub>O des Azonocyclophans **1a** [158 b] und von  $\alpha$ -Cyclodextrin **3** [159, 160] mit Arenen.

Die trotz eines ähnlich großen Hohlraums sehr viel schwächeren Komplexe mit **22**<sup>[161]</sup> (Schema 11) im Vergleich zu **2a** zeigen, daß die Desolvatisierung eines weitgehend mit hydrophilen N-Atomen besetzten Hohlraums besonders hohe Energien erfordert. Ferner können auch solche Teile von



Schema 11. Komplexbildungsenthalpien [kJ mol<sup>-1</sup>] (in H<sub>2</sub>O) des Makrocyclus **22** mit ANS (vgl. Schema 1).

Gastmolekülen erheblich zur Bindung in Cyclophanen beitragen, welche aus dem Hohlraum herausragen und damit dem Kontakt zwischen H und G entzogen sind: dieser Extracavitätsseffekt<sup>[162]</sup> zeigt sich z. B. in dem regelmäßigen Anwachsen von Komplexbildungskonstanten  $K$  mit **1a** in Wasser, wobei  $K_{\text{rel}}$  von 1.0 M<sup>-1</sup> für Benzol bis  $K_{\text{rel}} = 8.0$  M<sup>-1</sup> für Biphenyl reicht<sup>[162]</sup>. Ähnliche Beobachtungen gelten für die Bindung von Steroiden mit **2b**, welche besser binden als die entsprechenden Tetralinderivate<sup>[163]</sup>. Substituenten wie die Phenylgruppe im Fluoreszenzfarbstoff ANS oder auch der C- und D-Ring in Östradiol<sup>[163]</sup> liegen eindeutig außerhalb der Cavität von **2b**, wie nicht nur aus Modellbetrachtungen, sondern auch aus den beobachteten CIS-Werten folgt (Schema 1). Daß solche Molekülteile ohne Kontakt zum Wirtmolekül trotzdem die Komplexbildung bis um einen Faktor von ca. 30<sup>[162]</sup> erhöhen, weist auf den entropischen Beitrag des

hydrophoben Effektes und zeigt die Problematik der üblichen computergestützten Geometrieanspassungen zwischen Wirt- und Gastmolekül.

Relativwerte für den hydrophoben Anteil an  $\Delta G_{\text{HG}}$  können für unterschiedliche Wirt-Gast-Komplexe besser als aus Einfachmessungen in Wasser<sup>[150]</sup> aus  $\Delta G_{\text{HG}}$ - und  $K$ -Änderungen mit der Solvenszusammensetzung erwartet werden. Im entsprechenden Ansatz (3)<sup>[118]</sup> soll die Empfindlichkeit (Steigung)  $a$  den Beitrag der hydrophoben Wechselwirkung angeben, wobei  $S_p$  ein empirischer Parameter für die Solvophobie des Mediums ist.

$$\lg K_{\text{HG}} = a S_p + \lg K^\circ \quad (3)$$

Als geeignetes Maß für  $S_p$  haben sich in mehreren Untersuchungen<sup>[164, 127b]</sup> die freien Enthalpien  $\Delta G_t$  des Transfers von Kohlenwasserstoffen etc. vom Gaszustand in das gegebene Medium<sup>[143a]</sup>, und die daraus bestimmbaren  $\Delta G_t$ -Werte von Wasser in das jeweilige Medium bewährt. Mit Parametern, welche von  $S_p \equiv 0.00$  für Hexan als Solvens bis  $S_p \equiv 1.00$  für Wasser reichen, erhalten wir Korrelationen bei etwa zehn Komplexen mit **2b**, **3** und **8**, welche deutlich besser linear sind als mit  $E_T$ -Parametern<sup>[118]</sup>. Die Steigungen  $a$  zeigen eine ebenfalls gute Korrelation mit den Achsenabschnitt-

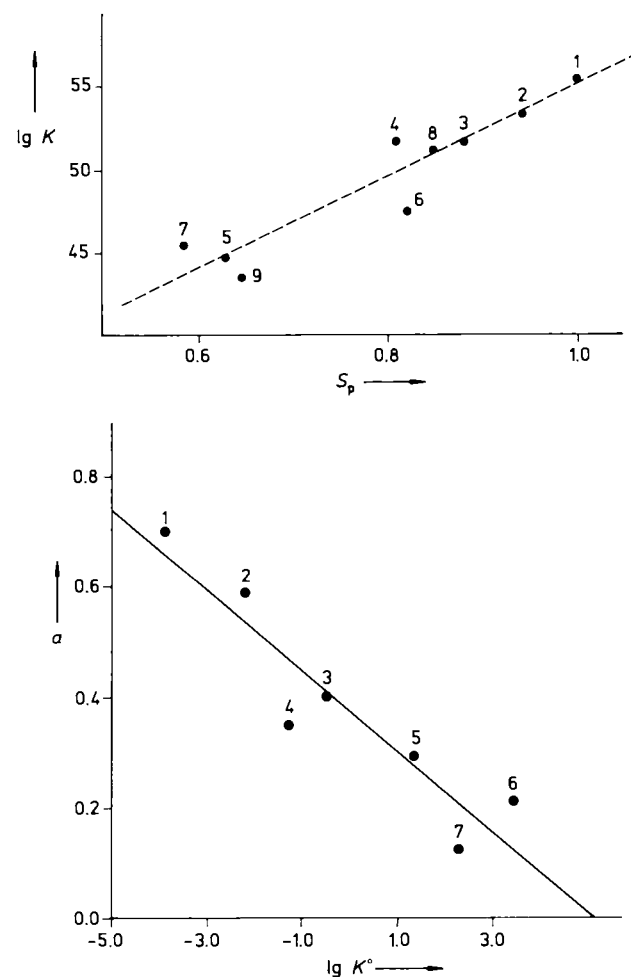


Abb. 2. Solvophobe Effekte auf Assoziationskonstanten  $K$ ; die Zahlen beziehen sich auf die bekannten Komplexe entsprechend Gleichung (3) [118]. Oben: Korrelation  $\lg K$  vs. Solvophobieparameter  $S_p$  für **2b** · ANS. Unten: Korrelation der Steigungen  $a$  (Empfindlichkeitsmaß) vs.  $\lg K^\circ$  ( $\lg K^\circ$  entspricht Komplexbildung in Kohlenwasserstoff,  $S_p \equiv 0.0$ )



ten  $\lg K^\circ$ , welche der auf diese Weise extrapolierbaren Komplexbildung in Hexan als Medium entsprechen (Abb. 2). Wie erwartet, bilden Komplexe mit **3** (Cyclodextrinkomplexe) mit beispielsweise  $a = 7.0$ ,  $\lg K^\circ = -3.9$  das eine, Komplexe mit **8** mit beispielsweise  $a = 1.25$ ,  $\lg K^\circ = +2.3$  das andere Extrem. Der letztgenannte Komplex läßt sich in der Tat weitgehend als Ionenpaar beschreiben. (siehe Abschnitt 5).

Die solvophoben Kräfte erhöhen zwar die Stabilität supra-molekularer Assoziat, setzen dabei jedoch notwendigerweise *selektive* Wechselwirkungen zwischen Wirt- und Gastmolekül herab. Wasser als Medium entfaltet nicht nur die im wesentlichen auf der Desolvatisierung der isolierten Moleküle beruhenden entropischen und/oder kohäsiven hydrophoben Effekte, sondern begünstigt durch seine extrem geringe Polarisierbarkeit auch die Assoziatbildungen durch induzierte Di- und Polypole, d. h. durch wiederum meist relativ ungerichtete Kräfte (siehe Abschnitte 6 und 7). Umgekehrt werden die besonders richtungsabhängigen und damit selektiveren Coulomb-Wechselwirkungen unter Einschluß von Wasserstoffbrücken (Abschnitte 5 und 8) durch Wasser und andere polare Medien *vermindert* und durch unpolare Medien *erhöht*.

## 5. Elektrostatische (Coulomb-) Wechselwirkungen mit permanenten Ladungen

Elektrostatische (ES-) Wechselwirkungen spielen bei Assoziatbildungen nicht nur in der Anorganischen Chemie eine zentrale Rolle, sondern auch im biologischen Geschehen, z. B. in Nucleinsäuren und Proteinen und sind vor allem von Warshel et al.<sup>[109]</sup> und Williams et al.<sup>[165]</sup> genauer analysiert worden. Auf der Grundlage elektrostatischer Wechselwirkungen lassen sich für organische Wirt-Gastkomplexe besonders effiziente und übersichtliche Konzepte der molekularen Erkennung entwickeln. Nach der Debye-Hückel-Theorie wird das Potential  $\psi$  zwischen Ionen im klassischen Punktladungsmodell dargestellt als Funktion ihres Abstandes  $r$ , ihrer Ladungszahl  $z$ , der Ladung  $e_0$  und der uniform angenommenen Dielektrizitätskonstante  $\epsilon$  [Gl. (4)].

$$\psi = z_i e_0 \frac{1}{\epsilon r} e^{-\chi r} \quad (4)$$

In  $\chi$  ist die Änderung der Aktivitätskoeffizienten – und damit auch der Salzeffekt (siehe unten) – durch die Ionenstärke  $I \approx \frac{1}{2} \sum c_i z_i^2$  enthalten [Gl. (5)]. Nach Bjerrum lassen

$$\chi = \left[ \frac{8 \pi N e_0^2 \cdot I}{1000 \cdot \epsilon k T} \sum v_i z_i^2 \right]^{1/2} \quad (5)$$

sich die Assoziationskonstanten zwischen den sphärischen Ionen  $A^\oplus$  und  $B^\ominus$  als Funktion des Ladungsproduktes  $z_A z_B$  und eines mittleren effektiven Abstandes  $a$  zwischen  $A^\oplus$  und  $B^\ominus$  beschreiben, welcher neben  $z_A$ ,  $z_B$  und  $\epsilon$  die Größe des Faktors  $Q$  (b) bestimmt [Gl. (6)].

$$K = \frac{4 \pi N}{1000} \left[ \frac{|z_A z_B|}{\epsilon k T} \right]^3 \cdot Q(b) \quad (6)$$

Für einen mittleren Abstand  $a$  von 5–7 Å ergibt Gleichung (6) in Übereinstimmung mit den experimentellen Gleichgewichtskonstanten zahlreicher anorganischer Komplexe eine näherungsweise lineare  $\lg K$ -Abhängigkeit von  $z_A z_B$ , welche z. B. für  $[A^{2\oplus} B^{2\ominus}]$  (d. h.  $z_A z_B = 4$ )  $K \approx 10^2 \text{ M}^{-1}$  liefert<sup>[165]</sup>. Assoziat unterschiedlicher Metall-Ionen wie  $\text{Ca}^{2\oplus}$  und  $\text{Mg}^{2\oplus}$ , besonders solche mit komplizierter gebauten organischen Anionen, zeigen erhebliche Abweichungen, welche auf der Grundlage bekannter Ionenradien nur teilweise zu erklären sind<sup>[165]</sup>. Die mit der Wahl eines mittleren Ionenabstands<sup>[165, 167e]</sup> verbundenen Probleme treten auch bei der Beschreibung von Kontakt-Ionenpaaren nach Fuoss, Eigen, Denison, Ramsey et al. auf<sup>[167]</sup>, für welche vereinfacht Gleichung (7) gilt<sup>[167a]</sup>:

$$\text{p}K = -2.6 - 3 \lg a - \frac{560 |z_A z_B|}{a \epsilon} \quad (7)$$

Empirisch bestimmte Stabilitätskonstanten  $K$  enthalten die Summe der Konstanten von Kontakt- ( $K_{\text{CIP}}$ ) und solvensgetrennten ( $K_{\text{SSIP}}$ ) Ionenpaaren, welche unter Umständen spektroskopisch unterschieden werden können<sup>[167a]</sup>. Weitere Einschränkungen dieser Modelle [Gl. (4)–(7)] bestehen in der Vernachlässigung spezifischer Wechselwirkungen zwischen Ion und Solvensmolekülen. Thermodynamische Messungen zeigen, daß die Ionenpaarbildung besonders in Wasser meist durch Entropiezunahme, unter Umständen sogar durch ungünstige  $\Delta H^\circ$ -Werte charakterisiert ist<sup>[167a]</sup>; ähnlich wie bei den bereits diskutierten solvophoben Effekten begünstigt hier in erster Linie die Freisetzung der in der Solvathülle der getrennten Ionen hochgeordneten Lösungsmittelmoleküle die Assoziation. Die für die Ionenpaarbildung verantwortlichen Kräfte umfassen ferner neben der klassischen Coulomb-Wechselwirkung auch solche über induzierten Dipole, besonders bei leicht polarisierbaren Elektronenwolken<sup>[167]</sup>. Die genaue Analyse der Ionenassoziation ist zudem durch erhebliche Probleme bei Messung und Auswertung z. B. konduktometrischer Verfahren limitiert, mit der Folge, daß  $K$  häufig um 50–100 % schwankt<sup>[168a, 169]</sup>, besonders bei Messungen in höheren Konzentrationen und in Gegenwart von Fremdsalzen<sup>[168b]</sup>.

Angesichts der genannten Schwierigkeiten bei der Charakterisierung anorganischer Ionenpaare ist es erstaunlich, daß die Gleichgewichtskonstanten für die bisher bekannten organischen ionischen Wirt-Gast-Komplexe sich mit einfachen Regeln voraussagen lassen<sup>[126a]</sup>; die Auftragung von  $\Delta G_{\text{HG}}$  gegen die Zahl  $n$  der möglichen ionischen Wechselwirkungen oder Salzbrücken ergibt für Wasser als Solvens die in Abbildung 3 gezeigte lineare Korrelation [Gl. (8)].

$$\Delta G_{\text{HG(ES)}} [\text{kJ mol}^{-1}] = (5 \pm 1) n \quad (8)$$

Die Steigung entspricht etwa der nach Gleichung (6) oder (7) errechneten Konstanten für  $a = 5$  bis 7 Å<sup>[165]</sup>, z. B. im Bereich von  $z_A = z_B = 2$ , ist jedoch unerwarteterweise unabhängig von Größe und Polarisierbarkeit der beteiligten Ionen: die in Schema 4 und 12 sowie Abbildung 3 enthaltenen Beispiele umfassen unter anderem  $^\oplus\text{NH}_2\text{R}_2$ ,  $^\oplus\text{NR}_4$ , Pyridinium- $\text{N}^\oplus$ ,  $^\oplus\text{PR}_4$ ,  $-\text{COO}^\ominus$ ,  $-\text{SO}_3^\ominus$ ,  $-\text{OPO}(\text{OH})\text{O}^\ominus$ ,  $-\text{OPOO}_2^\ominus$ , Phenolat- $\text{O}^\ominus$ . Auch organische Ionenpaare mit

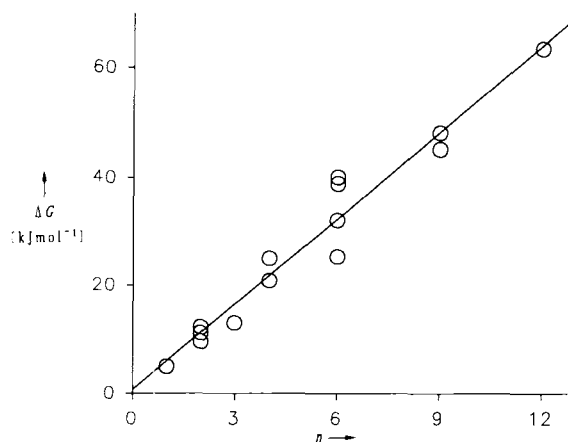
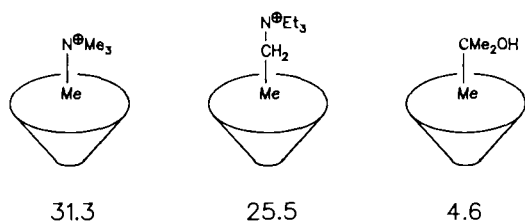


Abb. 3. Elektrostatistische Wechselwirkungen in Ionenpaaren  $\text{H}^{\oplus} \cdot \text{G}^{\ominus}$ ;  $\Delta G_{\text{HG}}$  vs. Zahl der Salzbrücken  $n$  [(Gl. 5)] aus Messungen in  $\text{H}_2\text{O}$  oder  $\text{D}_2\text{O}$  bei 300 K [126, 128].

flexiblen Alkanketten, welche von *Tam* und *Williams*<sup>[169]</sup> gemessen wurden, werden durch eine lineare Korrelation (Abb. 2) erfaßt, da entgegen der Vermutung der Autoren<sup>[169]</sup> mögliche Entropieeffekte nicht zu innerhalb der Meßfehler signifikanten Abweichungen führen. Daß in Komplexen des Azoniacyclophans **2b** mit elektroneutralen und alternativ anionischen Naphthalinderivaten eine regelmäßige Differenz von  $\Delta G_{\text{HG}} = 3$  statt  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$  auftritt (Schema 3), kann mit der Verringerung des dominierenden hydrophoben Bindungsanteils durch die hydrophilen anionischen Substituenten X erklärt werden. Voraussetzung für die der Gleichung (1) entsprechende Korrelation ist, daß z. B. durch Vergleich mit möglichst isosteren elektroneutralen Partnermolekülen (wie  $\text{Me}_3\text{COH}$  statt  $\text{NMe}_4$  mit **8**, Schema 4, 12) der Anteil an elektrostatischer Bindung erfaßbar ist und daß  $n$  auf Salzbrücken beschränkt ist, welche auf  $\text{A}^{\oplus} \cdot \text{B}^{\ominus}$ -Kontakte zurückgehen.



Schema 12. Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G_{\text{HG}}$  [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ] mit Wirt **8** in  $\text{D}_2\text{O}$  (vgl. mit Cholin  $30 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Bei übersichtlichen Systemen wie den Ionenpaaren  $\mathbf{8} \cdot \text{NMe}_3\text{R}$  ( $\text{R} = (\text{CH}_2)_n\text{Me}$ ) (in Schema 12 links für  $n = 0$  gezeigt) läßt sich die für eine einfache Coulomb-Beziehung [Gl. (9)] erwartete Abnahme von  $\Delta G_{\text{HG}}$  mit dem Kehrwert des Abstands  $r$  experimentell verifizieren (Abb. 4); dabei wurde der Abstand  $r$  zwischen den Ladungszentren  $\text{O}^{\ominus}$  und  $\text{N}^{\oplus}$  aus Modellgeometrien zugrundegelegt. Die bei Messungen in Wasser ermittelte Steigung der Gerade liefert  $\epsilon = 30$  und damit einen Beleg für den realistischen Gehalt des Ansatzes.

$$\Delta G_{\text{HG(ES)}} = \frac{q_A q_B}{\epsilon r} \quad (9)$$

Die Verteilung der Ladung innerhalb der Ionen, welche z. B. bei Alkylammonium-Ionen weitgehend auf die C- und

H-Atome delokalisiert ist, hat wenig Einfluß auf die Coulomb-Gesamtenergie: Dies zeigen Simulationen mit unterschiedlichen Punktladungen, z. B. aus MO-Rechnungen, ebenso<sup>[128]</sup> wie die Tatsache, daß die empirische Korrelation in Gleichung (8) weitgehend unabhängig von der Natur der ionischen Gruppen ist<sup>[126a]</sup>.

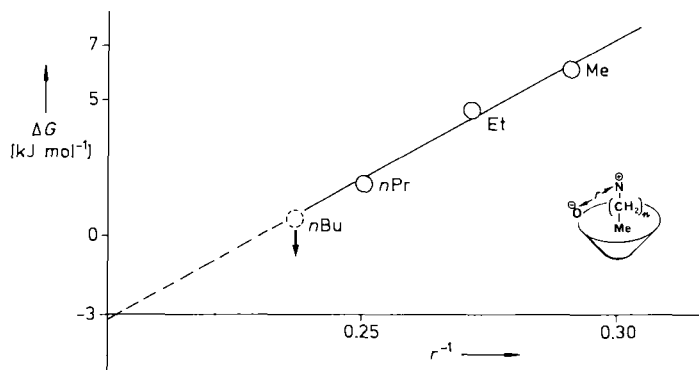
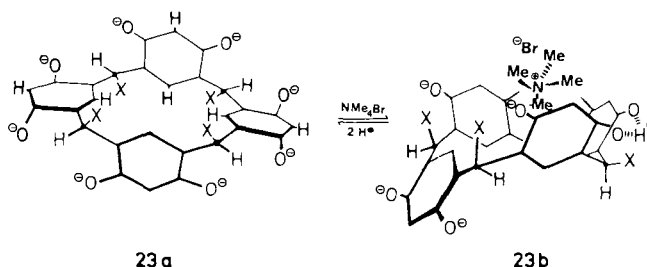


Abb. 4. Elektrostatistische Wechselwirkung als Funktion des Abstands  $r$  im Ionenpaar-Komplex  $\mathbf{8} \cdot \text{NMe}_3\text{R}$  ( $\text{R} = (\text{CH}_2)_n\text{Me}$ ) [131 a] aus Messungen in  $\text{D}_2\text{O}$  bei 300 K.

Das Prinzip multipler Salzbrücken zwischen komplementär angelegten Ladungen ermöglicht den Aufbau von Rezeptoren wie **4** oder **8** (Schema 4), welche z. B.  $\text{ATP}^{4\ominus}$  mit  $K = 10^{11} \text{ M}^{-1}$  oder das nur einfach geladene Cholin mit  $K = 5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$  binden; dies läßt sich sowohl zur Katalyse (mit **4**)<sup>[23a, 130]</sup> wie zur Inhibierung (mit **8**)<sup>[170]</sup> entsprechender Reaktionen dieser Substrate ausnutzen.

Allosterische Systeme mit den Elementen einer einfachen Protonenpumpe lassen sich konzipieren, wenn die Erzeugung einer Ladung und damit einer Salzbrücke durch Aufnahme oder Abgabe von Protonen gesteuert wird und gleichzeitig durch die Salz- oder Wasserstoffbrücke Konformationsänderungen im Rezeptor eintreten, welche die Assoziation mit einem anderen Gastmolekül oder dessen Abdissoziieren erzwingen. Im makrocyclischen Resorcinderivat **23** (Schema 13) sind diese Konformationsänderungen optimal miteinander gekoppelt<sup>[131a]</sup>. Da nur die halbgeschlossene Kon-



Schema 13.

formation **23b** z. B. Cholin oder allgemein  $\text{NMe}_3\text{R}$  zu binden vermag, führt die Zugabe von Ammoniumsalzen zu einer Lösung des entsprechenden Octaphenolats **23a**, welches aus Spannungsgründen zunächst überwiegt, unter Bildung zweier Wasserstoffbrücken zur Aufnahme von zwei Protonen aus der Lösung zu **23b**; umgekehrt erzwingt eine

pH-Erhöhung ausgehend vom Komplex **23b** die Abgabe des positiv geladenen Gastmoleküls in die Lösung. Der Vorgang ist vollständig reversibel und durch die unterschiedliche Symmetrie der Konformeren NMR-spektroskopisch eindeutig zu charakterisieren.

Wie ist der Einfluß der Mikroumgebung auf die Stabilität von organischen Ionenpaaren<sup>[167]</sup>? Mit abnehmender Solvenspolarität nehmen die Assoziationskonstanten durch die verminderte dielektrische Abschirmung stark zu, z. B. für Tetraethylammoniumbromid von  $K \approx 10 \text{ M}^{-1}$  in Methanol auf  $K \approx 1000 \text{ M}^{-1}$  in 2-Butanon<sup>[167]</sup>. Die aufgrund der Gleichungen (4) bis (7) zu erwartende einfache Abhängigkeit von  $1/\epsilon$  ( $\epsilon$  = Dielektrizitätskonstante) wird allerdings kaum beobachtet, unter anderem wegen solvensabhängiger Änderungen des effektiven Ionenabstands  $a$  und wegen spezifischer Donor- und Acceptoreigenschaften der Solvensmoleküle<sup>[167]</sup>. Dagegen zeigen Salzeffekte selbst bei komplizierter gebauten anisotropen Komplexen wie mit **2b** oder **8** die von der Debye-Hückel-Gleichung [Gl. (4) und (5)] vorausgesagten  $\Delta G_{\text{HG}}$ -Änderungen<sup>[118]</sup>. Die  $\lg K$ -Werte ergeben eine lineare Abhängigkeit von der Ionenstärke gemäß Gleichung (5) mit Steigungen, welche den für isotrope sphärische Ionen oder Cavitäten aus den Ladungszahlen  $z$  jeweils berechneten Koeffizienten erstaunlich nahe kommen (Abb. 5) – auch bei Fremdsalzkonzentrationen bis 0.5 M, wenn die entsprechend modifizierte Debye-Hückel-Gleichung benutzt wird. Spezifi-

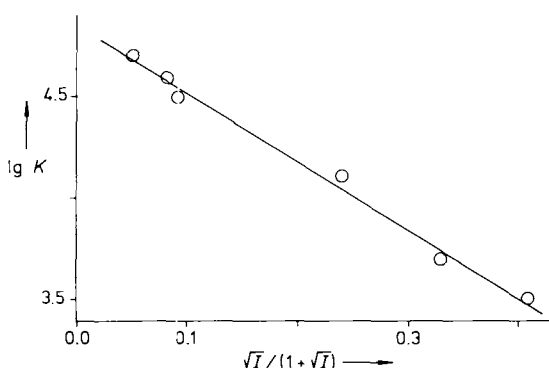


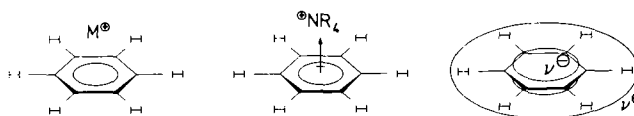
Abb. 5. Debye-Hückel-Auftragung für Salzeffekte auf den Komplex **8**.  $^{\circ}\text{NEt}_4$ ; Steigung: theoretisch = 4.07; beobachtet = 3.3 [118].  $I$  = Ionenstärke.

sche Salzeffekte außerhalb dieser Korrelation treten auf, wenn ein Fremdsalz-Ion selektiv mit Wirtverbindungen assoziiert. So bewirkt das häufig als Puffer benutzte Glycin bei einer Konzentration von 0.1 M im Falle von **2b**·ANS (Schema 1) eine Verminderung der Assoziationskonstanten um den Faktor 70<sup>[118]</sup>. Die Interpretation von Assoziationskonstanten bei supramolekularen Komplexen erfordert daher besonders bei signifikanten Beiträgen elektrostatischer Wechselwirkungen die Berücksichtigung der Salzeffekte, unter Umständen bereits bei Komplextitrationen. Ionische Anteile der Bindung können jedoch durch Salzeffekte quantifiziert werden. Bei Vorliegen nichtionischer Bindungskräfte beschränkt sich die Wirkung auch hoher Fremdsalzkonzentrationen auf geringe Aussalzeffekte<sup>[166, 167a, c, f]</sup>; z. B. bewirkt eine NaCl-Konzentration von 1 M bei einem Cyclodextrin-komplex (**3**·*p*-Nitrophenolat) eine Erhöhung der Assoziationskonstanten um 15%<sup>[118]</sup>.

Während die Analyse komplexer Ionenpaare mit additiven Salzbrücken-Inkrementen einfach erscheint, ist die quan-

titative Beschreibung von Systemen mit *Partialladungen* oder Di- oder Polypolen auch mit MC- und MD-, neuerdings auch mit FEP-Methoden<sup>[103–111]</sup> (siehe Abschnitt 1), schwierig und wird unter anderem durch die zugrundegelegte Ladungsverteilung kompliziert. Die Behandlung des Lösungsmittels als dielektrisches Kontinuum nach *Kirkwood* oder *Tanford* wird zunehmend durch die explizite Einbeziehung von diskreten Solvensmolekülen ersetzt<sup>[105, 106, 109, 111]</sup>, wobei mehrere Verfahren zur Verkürzung der erforderlichen Rechenzeit vorgeschlagen wurden<sup>[171]</sup>. Die Schwierigkeiten theoretischer Verfahren bei einer sicheren Zuordnung wesentlicher nichtkovalenter Kräfte werden z. B. bei Cyclodextrinkomplexen<sup>[48–50, 52, 53]</sup> deutlich, welche entweder als weitgehend von elektrostatischen<sup>[50, 172]</sup> oder aber dispersiven<sup>[173]</sup> (siehe Abschnitt 7) Wechselwirkungen dominiert angesehen wurden. Wir beschränken uns an dieser Stelle auf die Betrachtung elektrostatischer Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen in Wirt-Gast-Komplexen.

Die Ladungsverteilung in Benzol ist durch positive Partialladungen an den Wasserstoffatomen und durch negative an den Kohlenstoffatomen – dort wiederum weitgehend im  $\pi$ -Elektronensystem – charakterisiert<sup>[174]</sup> (Schema 14). Sie ist



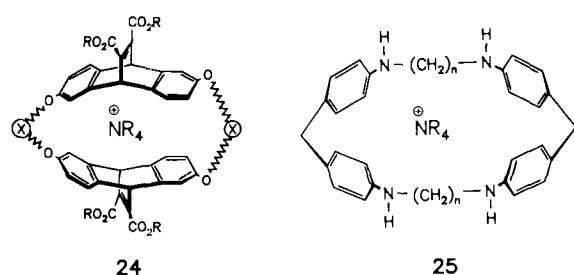
Schema 14.

durch mehrere ab-initio-Rechnungen quantifiziert<sup>[174, 175]</sup> und wird durch das experimentelle Quadrupolmoment bestätigt, dessen negative Richtung mit der  $C_6$ -Symmetrieachse des Rings zusammenfällt. Die sich daraus ergebenden Coulomb-Wechselwirkungen, welche attraktiv für positiv geladene Moleküle senkrecht zur Ringebene und für negativ geladene in der Ringebene sein müssen, wurden nicht nur mit Modellrechnungen quantifiziert<sup>[175, 176]</sup> sondern z. B. für Assoziat von Kalium-Ionen mit Benzol<sup>[176a]</sup> in der Gasphase gemessen. Dabei tragen auch hier Entropieänderungen bis zu 100% zur freien Komplexbildungsenthalpie bei<sup>[176a]</sup>. Modellrechnungen<sup>[176a]</sup> für die energiegünstigste axiale Orientierung von  $\text{K}^+$  über dem Benzolring mit ebenfalls experimentell begründeten Parametern für Ladungen und Polarisierbarkeiten ergaben, daß Wechselwirkungen über induzierte Dipole (Abschnitt 6) einen im Vergleich zur Coulomb-Anziehung ebenso großen, und disperse Wechselwirkungen (Abschnitt 7) einen weiteren Anteil beitragen.

Die bisher bekannten organischen Wirt-Gast-Komplexe, in denen geladene Zentren  $\pi$ -Elektronensystemen gegenüberliegen, sind in polarisierbaren Solventien weit schwächere Komplexe als die besprochenen Gasphasen-Assoziat<sup>[176]</sup>; sie werden jedoch durch elektrostatische und Dipol-induzierte-Anteile stabilisiert (siehe unten). Auch positive *Partialladungen* treten wahrscheinlich mit dem negativ geladenen  $\pi$ -Elektronensystem von Arenen in Wechselwirkung. Das bekannteste Beispiel dafür ist das allerdings noch umstrittene „edge-to-face“-Dimer des Benzols selber<sup>[177]</sup>. Durch den geringeren Ladungsanteil sind solche Komplexe selbst in der Gasphase wenig stabil; bei Wirt-Gast-Komplexen in Lösung fehlen daher auch bisher eindeutige Hinweise auf edge-to-fa-

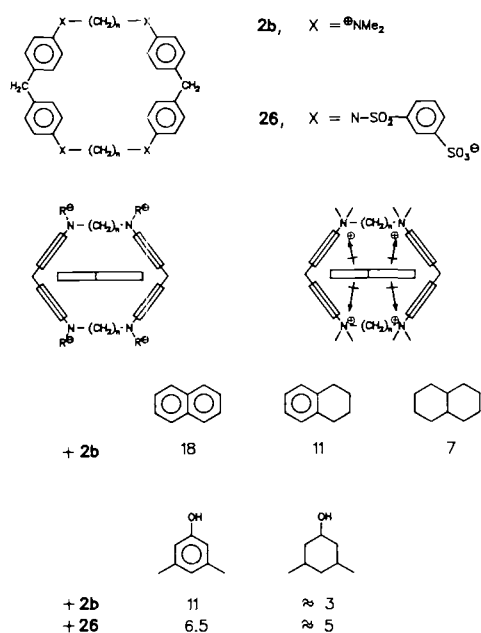
ce-Stabilisierung. Dagegen findet man bei der systematischen Analyse von Kristallstrukturen statistisch signifikante Häufungen solcher Vorzugskonformationen<sup>[91]</sup>. Hunter, Sanders et al.<sup>[67]</sup> haben für Porphyrine nicht nur Festkörperstrukturen, sondern auch Assoziate in Lösung mit vereinfachten Berechnungen der Coulomb-Energien gedeutet und betont, daß – selbstverständlich als Konsequenz der bekannten Ladungsverteilung (Schema 14)<sup>[91, 174–176]</sup> – die bei zentrosymmetrischen Stapeln notwendigerweise repulsiven  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen Arenen durch Versetzen der Ringebenen oder aber durch den Einbau von Heteroatomen mit entsprechender Ladungsumverteilung in attraktive Wechselwirkungen übergehen.

In den supramolekularen Strukturen **2b**·Naphthalin sowie **24** und **25** (Schema 15) liegen Ammonium-Ionen den  $\pi$ -Elektronensystemen jeweils so gegenüber, daß sie sowohl einer elektrostatischen Anziehung unterliegen als auch in den Arenen einen Dipol induzieren können. Während in **24**



Schema 15.

(R=H)<sup>[68]</sup> die prinzipiell besonders weitreichende Coulomb-Wechselwirkung<sup>[178]</sup> zwischen dem Gastmolekül und den außen liegenden Carboxylatgruppen der Wirtverbindung zur Komplexstabilisierung beitragen kann, ist dies in Komplexen wie **2b**·Naphthalin oder **25** nicht möglich. Dougherty



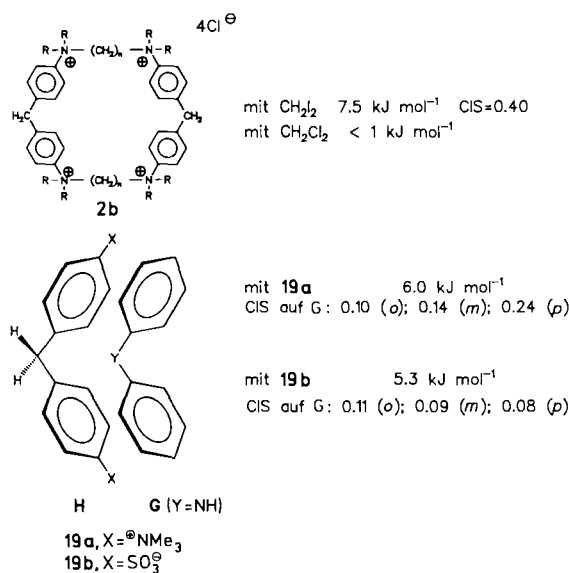
Schema 16. Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G_{HG}$  [kJ mol<sup>-1</sup>] der makrocyclischen Wirte **2b** und **26** mit Arenen sowie vollständig oder teilweise hydrierten Arenen.

et al.<sup>[68]</sup> haben für Komplexe des Typs **24** den dominierenden Einfluß der speziellen  $N^{\oplus} \cdots \pi$ -Wechselwirkung durch den Anstieg von  $\Delta G_{HG}$  beim Einbau zusätzlicher Arene als Spacer  $\otimes$  in die Wirtverbindung ebenso demonstriert wie durch die Komplexierung von positiv geladenen Substraten im neutralen Rezeptor **24** (R = CH<sub>3</sub>) in Chloroform statt Wasser als Solvens<sup>[179]</sup>.

Das Cyclophan **26** (Schema 16) weist im Gegensatz zu dem sonst ähnlichen **2b** keine  $N^{\oplus}$ -Einheiten an der Cavität auf; der dadurch wesentlich lipophilere Hohlraum bindet jedoch in Wasser z. B. Naphthalin *schlechter* als die hydrophile Cavität in **2b**<sup>[180a]</sup>! Erst bei Verwendung aliphatischer Gastmoleküle wird die aufgrund der Lipophilie erwartete umgekehrte Reihenfolge gefunden<sup>[180b]</sup>. Diese Resultate lassen sich nur durch die spezielle  $N^{\oplus}$ - $\pi$ -Wechselwirkung erklären, für welche die unterschiedlichen  $\Delta G_{HG}$ -Werte (Schema 16) auch die Abschätzung eines Inkrements  $\Delta G_{N^{\oplus}/\pi}$  von etwa 2 kJ mol<sup>-1</sup> und den Anteil der Wechselwirkung (in Wasser) ermöglichen – offen bleiben zunächst die Anteile der beteiligten elektrostatischen und Dipol-induzierten Kräfte.

## 6. van-der-Waals-Wechselwirkungen Teil 1: Induzierte Dipole (IN-Wechselwirkungen)

Daß Komplexstabilisierungen durch Wechselwirkung geladener Teilchen wesentlich auf die Induktion von Dipolen in leicht polarisierbaren Elektronenwolken zurückgehen, wird nicht nur durch empirisch untermauerte Rechnungen für Gasphasen-Assoziate<sup>[176]</sup> gestützt. In wäßriger Lösung bindet das Azoniacyclophan **2b** Diiodmethan, nicht aber Dichlormethan (Schema 17), obwohl das letztere ein für eine

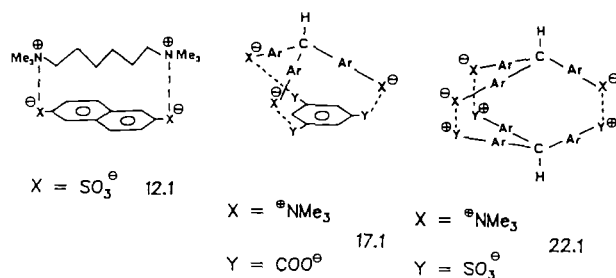


Schema 17. Komplexbildungsenthalpien und CIS-Werte von CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit **2b** und von G mit **19a** oder **19b**. (o), (m), (p): ortho-, meta- und para-Protonen der Phenylringe von G.

Coulomb-Attraktion ebenso geeignetes Dipolmoment der C-Hal-Bindung aufweist. Ferner können auch *negative* Ladungen durch Induktion von Dipolen zu anziehenden Wechselwirkungen in  $\pi$ -Elektronensystemen führen, wie der Komplex **19a**<sup>[181]</sup> in Schema 17 zeigt. Die beobachteten CIS-Werte

deuten auf eine ähnliche Geometrie der Komplexe **19a** und **19b** hin. In Anbetracht der eher repulsiven elektrostatischen Wechselwirkung in **19b** zwischen  $X = \text{SO}_3^-$  und der  $\pi$ -Elektronenwolke ist die Komplexstabilität relativ hoch und legt zusammen mit anderen Befunden nahe, daß von dem im Abschnitt 5 abgeleiteten Inkrement  $\Delta G_{\text{N}^\oplus/\pi}$  ca.  $2 \text{ kJ mol}^{-1}$  weitgehend auf die Induktion eines Dipols zurückgehen sollten.

Ein ähnliches Inkrement für die Wechselwirkung zwischen Ladungen und  $\pi$ -Elektronensystemen ergibt sich aus den Gleichgewichten bei Assoziaten von Di- und Triationen mit entsprechenden Di- und Trianionen, welche eine variable Zahl von Benzolringen tragen (Beispiele Schema 18)<sup>[128]</sup>. Die



Schema 18.  $\Delta G_{\text{HG}}$ -Werte [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ] von Assoziaten aus Di- und Trianionen ( $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ , 300 K). Ar = Aryl.

Strukturen wurden so gewählt, daß sie jeweils einen Kontakt zwischen den kationischen und anionischen Zentren ermöglichen; die teilweise durch Molekülsimulationen mit dem CHARMM-Kraftfeld<sup>[108]</sup> überprüften Geometrien stimmen qualitativ mit den beobachteten NMR-Abschirmungen überein. Abgesehen von zwei Komplexen mit einer ungenügenden konformativen Anpassung zeigen neun Ionenpaare, wie NMR<sup>[128]</sup> und UV/VIS-spektroskopisch<sup>[128]</sup> sowie durch Messung der Leitfähigkeit<sup>[168b]</sup> nachgewiesen werden konnte, nicht nur die erwartete Abhängigkeit der Komplexstabilität von der Zahl  $n$  als Salzbrücken [Gl. (8)] sondern darüber hinaus auch von der Zahl  $m$  der im Ionenpaar vorhandenen aromatischen Ringe. Subtrahiert man von den gemessenen  $\Delta G_{\text{HG}}$ -Werten pro Salzbrücke  $n$  das elektrostatische Inkrement  $\Delta G_{\text{ES}} = 4.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ , welches durch Messung von Ionenpaaren ohne zusätzliche Wechselwirkung, z. B. aus Zinksulfat erhalten wird (siehe Abschnitt 5), so erhält man eine lineare Korrelation zwischen dem Dipol-induzierten Inkrement  $\Delta G_{\text{IN}} = \Delta G_{\text{HG}(\text{exp})} - 4.8n$  und der Zahl  $m$  der Phenylringe (Abb. 6)<sup>[128]</sup>. Die Steigung dieser nach dem Prinzip der additiven Inkremente [Gl. (1)] erhaltenen Geraden stimmt mit ca.  $1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  pro Aren wieder mit den zuvor unabhängig beobachteten Inkrementen ungefähr überein. Diese lineare Korrelation indiziert, daß die für eine optimale Attraktion notwendigen, nur geringfügigen konformativen Verschiebungen der Arene untereinander sowie gegenüber den vorhandenen Ladungen durch die Flexibilität der Assoziat immer gewährleistet ist. Daher kommt es in supramolekularen Komplexen nicht zu repulsiven Wechselwirkungen z. B. zwischen zentrosymmetrisch angeordneten Stapeln aus aromatischen Systemen, sondern zu einer Vielzahl von attraktiven Coulomb- und Dipol-induzierten Wechselwirkungen.

Induzierte Dipole lassen sich auch als Ursache für die unterschiedliche Bindung von Nucleosiden und Nucleotiden in

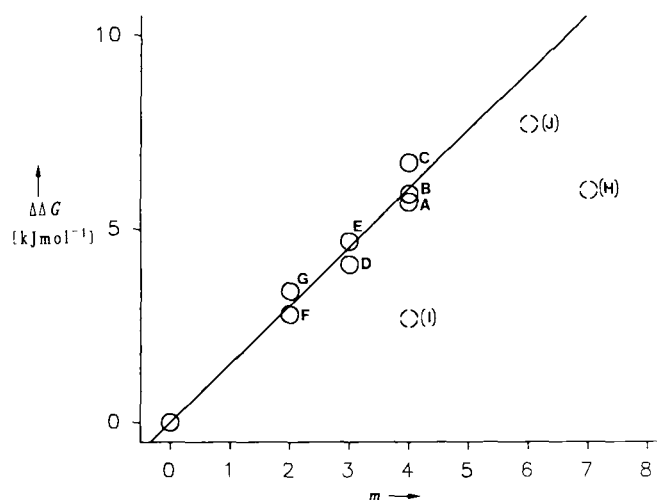


Abb. 6. Zusätzliche van-der-Waals-Wechselwirkungen  $\Delta\Delta G$  in aromatischen Ionenpaar-Komplexen (Beispiele Schema 18) als Funktion der Anzahl  $m$  an Phenylringen<sup>[128]</sup> aus Messungen in  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  bei 300 K; Abweichungen für I, H, J (in Korrelation nicht berücksichtigt): siehe Text.

Azoniacyclophanen wie **2b** annehmen, da die Komplexstabilität mit der Polarisierbarkeit der Basen zunimmt (Schema 19)<sup>[181]</sup>. Die beobachteten NMR-Verschiebungen beweisen, daß im Unterschied zu dem Adenosinphosphat-Rezeptor **4** von Lehn, Hosseini et al.<sup>[23a]</sup> die Nucleobasen durch **2b** innerhalb der van-der-Waals-Cavität gebunden werden, während die hydrophilen Zuckeranteile an der Peripherie der Cavität bleiben. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß das permethylierte Azoniacyclophan **2b** zu den stärksten bisher bekannten Komplexbildnern vom Polyamintyp mit DNA gehört, wie Fluoreszenztitrationen mit Ethidiumbromid als Indikator zeigen<sup>[181]</sup>.

	A	G	U	C	T
für R=					
Ribose	10	≈6.5	≈6	≈7	—
Ribose- $\text{OPO}_2^{2-}$	19.3	15.9	17.3	18.3	17.6

Schema 19. Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G_{\text{HG}}$  von Nucleotiden und Nucleosiden mit **2b** in  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

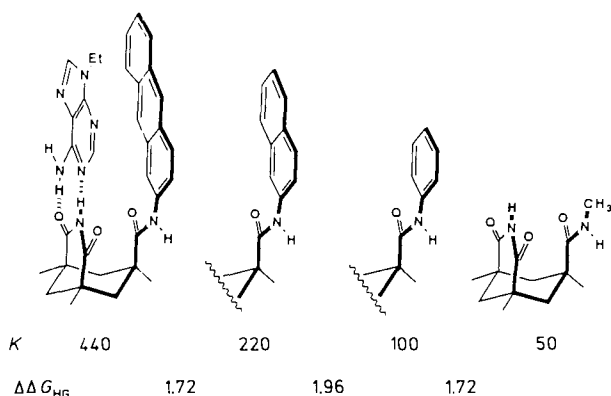
## 7. van-der-Waals-Wechselwirkungen Teil 2: Dispersive (DI) und Charge-Transfer(CT)-Beiträge; „Stacking“

Bei organischen Wirt-Gast-Komplexen wird oft auf Elektronendonator-Acceptor(EDA)-Wechselwirkungen Bezug genommen, welche jedoch ihrerseits nur die Summe stark wechselnder Anteile elektrostatischer Art (siehe Abschnitte 5.6) und solcher höherer Ordnung wie dispersive und CT-Wechselwirkungen (siehe unten) sind<sup>[97, 182]</sup>. Ab-initio-SCF-Rechnungen einfacher EDA-Komplexe ergeben für „harte“ Lewis-Säure-Basen-Komplexe wie  $\text{H}_3\text{N}^+ \cdot \text{BH}_3$  überwiegend elektrostatische Beiträge, für „weiche“ wie  $\text{C}_6\text{H}_6 \cdot \text{Cl}_2$  etwa

gleich große Beiträge elektrostatischer, dispersiver und CT-Wechselwirkungen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich um Rechnungen für Komplexe in der Gasphase handelt und die Zuschreibung der Energieanteile nicht frei von Willkür ist<sup>[182]</sup>.

CT-Komplexe werden durch Transfer von Elektronen aus hochliegenden besetzten MOs in niedrig liegende unbesetzte MOs stabilisiert<sup>[183]</sup>. Auch bei gelegentlich beobachteten Zunahmen von Komplexbildungskonstanten durch abwechselnd elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten<sup>[196]</sup> sind vermutlich ES- und IN-Beiträge die Ursache: selbst bei den stärksten CT-Komplexen, z. B. zwischen 1,3,5-Trinitrobenzol und Hexamethylbenzol beträgt  $\Delta G_{\text{HG}}$  in  $\text{CCl}_4$ -Lösung nur  $4.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ , und beim analogen Komplex mit Toluol bereits  $-2 \text{ kJ mol}^{-1}$ <sup>[183]</sup>, d. h. dieser Effekt ist besonders in polaren Lösungsmitteln zu vernachlässigen. Auch die Komplexbildungskonstanten verschiedener, Arene enthaltender Ionenassoziate (Schema 18) lassen sich *ohne* Einbeziehung von CT-Beiträgen aufgrund elektrostatischer und Dipol-induzierter Inkremente korrelieren (siehe Abb. 6), obwohl z. B. die Komplexe mit dem besonders elektronen-armen Methylviologen (Schema 4) im Elektronenspektrum typische CT-Banden aufweisen<sup>[128]</sup>.

$\pi$ - $\pi$ - oder „Stacking“-Komplexe können – abgesehen von solvophoben Effekten – durch elektrostatische, Dipol-induzierte und disperse Beiträge stabilisiert werden. Mehrere auch in lipophilem Milieu stabile Komplexe mit Face-to-face-Anordnungen zwischen den in Wirt und Gast enthaltenen  $\pi$ -Elektronensystemen sind neuerdings beschrieben worden (siehe 17 in Schema 7 und 20 in Schema 8) und legen eine Zunahme von  $\Delta G_{\text{HG}}$  mit der Fläche der  $\pi$ -Elektronensysteme nahe – eine auch für DNA-Intercalationen wesentliche Beobachtung. In *Rebeks* Assoziaten<sup>[35h]</sup> (Schema 20) sind Wasserstoffbrücken fixierte Wechselwirkungen im Sinne von Gleichung (1); jede Benzoleinheit liefert dann ein ziemlich konstantes zusätzliches Bindungsincrement  $G_{\pi/\pi}$  von  $1.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ .



Schema 20. Komplexbildungskonstanten  $K[\text{M}^{-1}]$  und  $\Delta\Delta G_{\text{HG}}$ -Werte  $[\text{kJ mol}^{-1}]$  in  $\text{CDCl}_3$  für Assoziate aus Derivaten der Kempfchen Tricarbonsäure und 9-Ethyladenin [35 h].

Dispersive oder London-Eisenschitz-Wechselwirkungen resultieren aus der Attraktion zwischen momentan auftretenden, fluktuierenden Dipolen auch unpolarer Bindungen. Ihre Abhängigkeit vom tatsächlichen Abstand  $r$  im Vergleich zum van-der-Waals-Abstand  $r_0$  wird meist durch das Lennard-Jones-Potential [Gl. (10a)] oder durch die Buckingham-Gleichung [Gl. (10b)] angegeben.

$$V = C \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (10a)$$

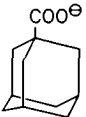
$$V = C e^{-11.2 \cdot 5 r_0 / r} - C' \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \quad (10b)$$

In diesen Gleichungen geben die ersten Terme die Abstoßung bei Annäherung über den bindenden Abstand an; die verwendeten Konstanten  $C$  und  $C'$  lassen sich unter anderem Polarisierbarkeits-Parametern entnehmen. Die für den Gaszustand berechnete Wechselwirkung zwischen zwei wenig polarisierbaren C-H-Bindungen beträgt zwar auch bei optimalem Abstand nur ca.  $0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ , akkumuliert jedoch in organischen Molekülen durch die Vielzahl der Bindungen zu einer Größe, welche z. B. für zwei *n*-Hexan-Ketten  $25 \text{ kJ mol}^{-1}$  erreicht. Messungen der Überföhrungsenergien linearer Alkane vom Gaszustand in Wasser ergeben als hydrophobe Beiträge pro  $\text{CH}_2$ -Gruppe durchschnittlich  $\Delta H = 1.5$ , und  $T\Delta S = 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , für eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe dagegen mit je  $1.4 \text{ kJ mol}^{-1}$  einen gleich großen Enthalpie- und Entropie-Beitrag<sup>[143]</sup>. Trotz der unter Umständen hohen  $\Delta G$ -Werte leisten disperse Kräfte nur einen geringen Beitrag zur *Selektivität* der molekularen Erkennung; die Potentiale (10a) und (10b) erfordern nur einen – allerdings engen – Kontaktabstand zwischen H und G und sind weit weniger orientierungsabhängig als die anderen bisher besprochenen zwischenmolekularen Kräfte.

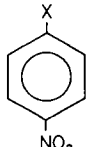
Intermolekulare London-Eisenschitz-Wechselwirkungen werden durch Wasser weniger, durch die viel besser polarisierbaren organischen Solventien jedoch stark unterdrückt. In den Cryptophanen von Collet et al.<sup>[33]</sup> ist eine Komplexbildung daher nur dann zu beobachten, wenn die lipophilen Solvensmoleküle im Vergleich zur kleinen Cavität groß genug gewählt werden. Der von Zimmerman et al.<sup>[74]</sup> beschriebene Cleft-Rezeptor 17 ist eines der bisher seltenen Beispiele für eine rein hydrophobe  $\pi$ - $\pi$ -Komplexbildung in Chloroform, obwohl der Hohlraum hier den Zutritt von Solvensmolekülen ermöglicht<sup>[74, 111c]</sup>. Allerdings wird nur mit dem ebenso polarisierbaren wie polaren Tetranitrofluoren eine Assoziation beobachtet<sup>[74b]</sup>, mit dem weniger polarisierbaren und polaren Adenin dagegen erst bei Vorliegen einer zusätzlichen Wasserstoffbrücke<sup>[74a]</sup>: durch Einfügen einer Carboxylgruppe im Rezeptor 17 wird Adenin in Chloroform mit der bemerkenswert hohen Komplexbildungsenthalpie von  $24 \text{ kJ mol}^{-1}$  gebunden<sup>[74a]</sup>. Da einfache Carbonsäuren nur zu  $\Delta G_{\text{HG}} = 7 \text{ kJ mol}^{-1}$  führen, beträgt der Gewinn an Stacking-Energie für Adenin  $17 \text{ kJ mol}^{-1}$ , in guter Übereinstimmung mit störungstheoretischen Berechnungen<sup>[111c]</sup>.

Aufgrund der geringen Polarisierbarkeit von Wasser spielen disperse Kräfte zwischen H und G in der Regel nur in diesem Milieu eine wesentliche Rolle. Gleichzeitig sind sie dadurch nur schwer von solvophoben Effekten zu unterscheiden (siehe Abschnitt 4). An einigen Beispielen aus der kaum übersehbaren Literatur über Cyclodextrinkomplexe soll gezeigt werden, auf welche Weise die Bindungsmechanismen auch in wäßriger Lösung experimentell unterschieden werden können. Kalorimetrische Messungen<sup>[185]</sup> ergaben für den Komplex aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin (3 bzw. 4) mit Adamantan-1-carboxylat vernachlässigbare kleine Entropiebeiträge<sup>[185a]</sup>. Im Gegensatz dazu ist die Assoziatbildung mit  $\gamma$ -Cyclodextrin 5 nur entropisch begünstigt und der  $\Delta H$ -Anteil wirkt sich sogar nachteilig aus (Schema 21), da in dem zu weiten Hohlraum im Unterschied zu  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin

keiner dispersiven Kräfte wirksam werden können. Ähnliches folgt aus Gleichgewichtsmessungen mit *p*-Nitrophenol und dessen Anion<sup>[159, 186]</sup> (Schema 21): die Anionenbildung mit der resultierenden Anhäufung einer leicht polarisierbaren Ladung bringt im Falle des engeren  $\alpha$ -Cyclodextrin-Hohlraums weit mehr Vorteile, da hier die auf Kontakt beruhenden dispersiven Anteile dominieren. Diese Experimente zei-

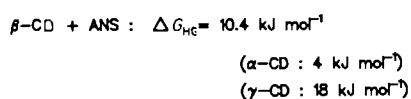
	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
	$d$ 5.0	6.9	8.5
	$\Delta H$ 13.5	20.3	-5.0
	$-T\Delta S$ -0.3	4.3	25.1
	$\Delta C_p$ 440	400	—

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD
	$X = OH$ 13.6	11.4
	$X = O^-$ 19.3	12.4
	$\Delta G$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	

Schema 21. Komplexbildungsenthalpien [kJ mol<sup>-1</sup>] in H<sub>2</sub>O bzw. D<sub>2</sub>O der Cyclodextrine 2, 3 und 4 ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD bzw.  $\gamma$ -CD) mit Adamantan-1-carboxylat aus kalorimetrischen Messungen<sup>[185 a]</sup>, einschließlich Änderung der Wärmekapazität  $\Delta C_p$  in J mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>, sowie mit Nitrobenzolderivaten<sup>[159 a, 186]</sup>.  $d$  = Durchmesser des Cyclodextrin-Hohlraums [Å]. Der Durchmesser des Adamantans beträgt ca. 7 Å.

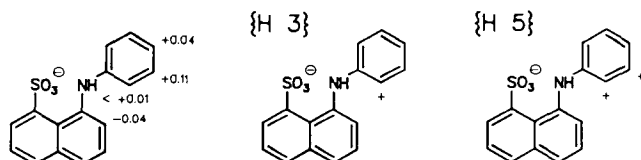
gen, daß mindestens zwei Mechanismen die Bildung von Cyclodextrinkomplexen bestimmen; sie ermöglichen aber noch keine sichere Vorhersage darüber, welcher Hohlraum für die Komplexierung eines gegebenen Substrats effektiver ist. Konkurrenzmessungen mit Gastmolekülen, welche gleichzeitig größere und kleinere (Naphthyl- und Phenyl-) Teile enthalten (Schema 22), zeigen durch ihre CIS-Werte und NOE-Ef-



(Phenyl- statt Naphthyl-Einschluß):

CIS auf ANS durch 3

NOE auf ANS durch 3



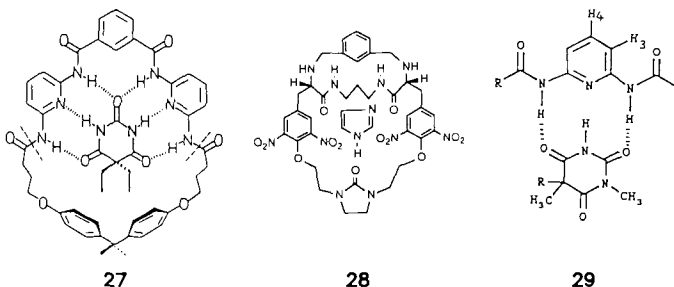
Schema 22. 3 =  $\alpha$ -CD.

fekte, daß grundsätzlich die Bindung im größeren Hohlraum, und nicht die im „genauer passenden“ bevorzugt ist. In Übereinstimmung damit assoziieren zahlreiche monosubstituierte Benzolderivate stärker mit  $\beta$ - als mit  $\alpha$ -Cyclodextrin<sup>[159]</sup> (Schema 10).

## 8. Wasserstoffbrücken

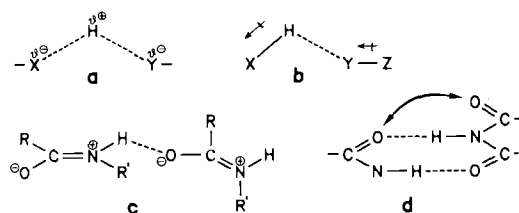
Ähnlich wie bei EDA-Komplexen sind an Wasserstoffbrückenbindungen<sup>[187]</sup> mindestens elektrostatische, disper-

sive und CT-Wechselwirkungen beteiligt. Das Überwiegen von Coulomb-Kräften wird bei quantenchemischen Berechnungen mit größeren Basissätzen immer deutlicher und durch die Abhängigkeit entsprechender Assoziatstabilitäten von der Acidität des Wasserstoffdonors X—H sowie der Basizität des Acceptors Y experimentell untermauert<sup>[189]</sup>. Daher werden Struktur und Energie solcher Komplexe (Schema 23, 24)



Schema 23. Wirt-Gast-Komplexe mit Wasserstoffbrücken (vgl. auch 15 in Schema 7).

meist durch Anwendung von Coulomb-Potentialen berechnet. Diese Wechselwirkungen sind relativ unempfindlich gegenüber Abstandsänderungen (siehe Abschnitt 5); aufgrund der entscheidenden Rolle des positivierten Wasserstoffatoms ergibt sich sowohl bei der Berechnung mit Punktladungen (Schema 24, Modell a) als auch mit zwei Dipolen (Schema 24, Modell b) die im Vergleich zu allen anderen Wechselwirkungen größte Richtungsspezifität. Dazu trägt auch die bei den meisten Kraftfeldern ungenügend berücksichtigte Anisotropie der Ladungsverteilung an den freien Elektronenpaaren typischer Acceptoratome Y wesentlich bei.



Schema 24.

Carbonsäureamide sind aufgrund ihrer Ladungsverteilung dazu prädestiniert, Wasserstoffbrücken zu bilden (Schema 24); diese dominieren daher nicht nur in Proteinen<sup>[91]</sup>, sondern auch in solchen organischen Wirt-Gast-Komplexen, welche besonders hohe Selektivitäten zeigen. Vor allem die Arbeitsgruppen von Rebek<sup>[35]</sup>, Hamilton<sup>[39]</sup>, Still<sup>[76]</sup> (Schema 4, 23) haben Systeme mit multiplen, komplementären Wasserstoff-Donor- und Acceptorgruppen konzipiert, welche sich auch zur chiralen Erkennung eignen. Für die Stärke einer einfachen Amid-Wasserstoffbrücke<sup>[190]</sup> wurden früher Werte angegeben, welche z. B. aus Messungen mit *N*-Methylacetamid in Tetrachlorkohlenstoff je nach Methode zwischen 4<sup>[190b]</sup> und 7 kJ mol<sup>-1</sup><sup>[190c]</sup> schwankten. Durch Anwendung des Prinzips der additiven Bindungsincrementen [Gl. (1)] kann ein besser gesicherter  $\Delta G$ -Wert gewonnen werden<sup>[127]</sup>, welcher auch frei von Problemen mit der Zusammensetzung und der Geometrie einfacher Dimere<sup>[190b, c]</sup> ist:

Die Auftragung von zahlreichen  $\Delta G_{\text{HG}}$ -Werten, welche in Chloroform bestimmt worden sind, gegen die Zahl  $n$  der jeweils möglichen einzelnen Wasserstoffbrücken liefert eine Gerade (Abb. 7), aus deren Steigung sich ein Wasserstoffbrücken-Inkrement  $\Delta G_{\text{HB}}$  von  $5 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$  ergibt<sup>[127a]</sup>.

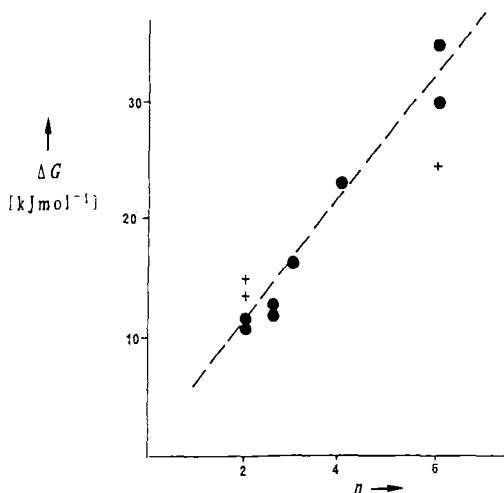


Abb. 7. Komplexbildungsenthalpien  $\Delta G$  von Verbindungen mit R-CONHR'-Struktur (meist Amiden) in  $\text{CDCl}_3$  als Funktion der Zahl  $n$  der Wasserstoffbrücken<sup>[127]</sup>. Die mit + bezeichneten Verbindungen weisen zusätzliche Stabilisierung durch Stacking oder Destabilisierung durch Entropieverluste auf.

Das Lösungsmittel Chloroform assoziiert seinerseits mit Amiden ( $K \approx 1 \text{ M}^{-1}$ <sup>[190a]</sup>); dementsprechend zeigen Messungen in  $\text{CCl}_4$ , welche unter Berücksichtigung der Selbstassoziation mit dem einfacheren Modell **29** (Schema 23) durchgeführt wurden, ein Inkrement  $\Delta G_{\text{HB}}$  von ca.  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ <sup>[127]</sup>. Der Zusatz von Methanol führt bei **29** zu einer linearen Abnahme der Komplexbildung, welche bereits bei 10% (v + v;  $\text{CH}_3\text{OH}$  in  $\text{CCl}_4$ ) mehr als zu einer um den Faktor  $10^2$  verminderten Komplexbildungskonstante führt<sup>[127b]</sup>. Daß in Gegenwart des noch effizienteren Brückenbildners Wasser nur noch ein extrem starkes Säure/Base-Paar wie  $\text{FH} \cdots \text{F}^-$  ( $K = 4 \text{ M}^{-1}$ )<sup>[187, 189]</sup> solche Komplexe bilden kann, ist ebenso bekannt wie das unter diesen Bedingungen vollständige Fehlen von Wasserstoffbrücken bei Amiden<sup>[79, 111a, 187]</sup>. Wenn nicht zusätzliche entropische Beiträge die Assoziation begünstigen<sup>[79, 84]</sup>, können Peptidfragmente nur im hydrophoben Innern von Proteinen Wasserstoffbrücken bilden. Die möglichen Interferenzen durch polare oder polarisierbare Aminosäuren sowie cavitätsabhängige solvophobe Effekte können auch hier zu unterschiedlichen Inkrementen pro Brücke führen. Dementsprechend variieren die aus der Analyse paarweiser Wechselwirkungen in Peptiden oder Proteinen ermittelten Werte auch zwischen ca.  $2$ <sup>[91, 191]</sup> und ca.  $20 \text{ kJ mol}^{-1}$ <sup>[90c]</sup> pro Amidbrücke!

Die lineare Korrelation von  $\Delta G_{\text{HG}}$  mit  $n$  (Abb. 7) vernachlässigt sekundäre Wechselwirkungen positiver Art wie Stacking-Effekte durch zusätzlich vorhandene  $\pi$ -Elektronensysteme<sup>[35]</sup> oder negativer Art durch besonders große Entropieverluste<sup>[39]</sup>. *Rebek et al.*<sup>[192]</sup> haben kürzlich höhere Assoziationskonstanten für Amid-Amid- bzw. Lactam-Lactam-Brücken im Vergleich zu Imid-Imid- und Imid-Lactam-Brücken

nachgewiesen. Die etwa  $1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ) betragende Destabilisierung in den letzteren läßt sich aufgrund der elektrostatischen Abstoßung durch die in Imiden zusätzlich vorhandene Carbonylfunktion verstehen (siehe **d**, Schema 24) und wird durch MC-FEP-Rechnungen quantitativ reproduziert<sup>[193]</sup>.

Für Wechselwirkungen in Nucleinsäuren ist die Differenzierung zwischen Watson-Crick- und Hoogsteen-Basenpaarungen von besonderer Bedeutung<sup>[194]</sup>. *Rebek et al.*<sup>[35h]</sup> haben mit dem in Schema 20 gezeigten Rezeptor für Adenin die dort gezeigte Watson-Crick-Paarung und durch Variation der durch Stacking beteiligten Arene der Wirtverbindung die Hoogsteen-Komplexierung sowie mit dem Cleft-Rezeptor **15** (Schema 7) beide Wechselwirkungen simultan realisiert. Modellsysteme dieser Art sollten die Voraussetzungen dafür schaffen, z. B. Störungen der nativen DNA-Doppelhelix durch intercalierende Substanzen besser zu verstehen und eventuell für medizinische Zwecke nutzbar zu machen<sup>[195]</sup>.

## 9. Schlußfolgerungen und Ausblick

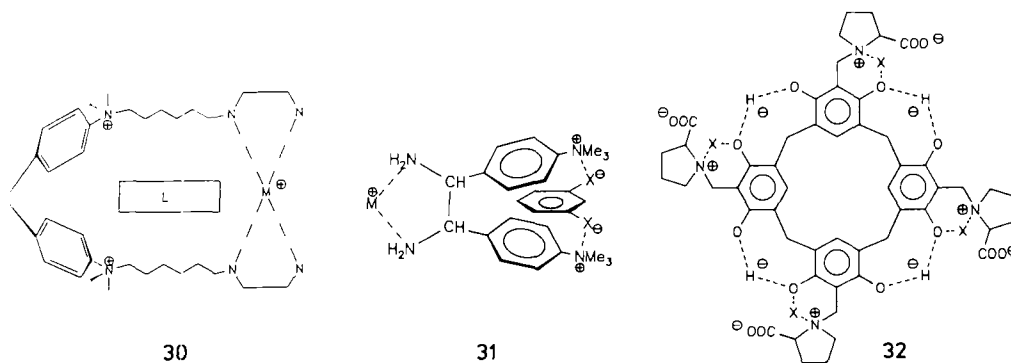
Die systematische Untersuchung von organischen Wirt-Gast-Komplexen in Lösung ermöglicht die Identifizierung wichtiger nichtkovalenter Wechselwirkungen. Der Preis für das Verlassen des kristallinen Zustands sind nur ungenau bestimmbare multiple Strukturen, der Preis für das Studium komplizierter Assoziate in Lösung statt einfacher Komplexe im Gaszustand sind ebenfalls nur ungenaue Aussagen über die beteiligten Mechanismen und deren Energiebeiträge (siehe Tabelle 2). Selbst anorganische Ionenpaare und weit mehr noch organische Substrat-Rezeptor-Komplexe werden durch eine Vielzahl nichtkovalenter Wechselwirkungen zusammengehalten, wobei zudem in Lösung oft Entropieterme über-

Tabelle 2. Typische intermolekulare Wechselwirkungen [a] in organischen Wirt-Gast-Komplexen.

Typ	Geometriefaktor	Beispiel	Solv.	typischer $\Delta G_{\text{HG}}$ -Wert [kJ mol <sup>-1</sup> ]	Lit.
ES Ion-Ion	$\frac{q_A q_B}{r}$	$\text{RCOO}^- + {}^+\text{NR}_4$ $\text{Br}^- + {}^+\text{NR}_4$ $\text{Br}^- + {}^+\text{NR}_4$	$\text{H}_2\text{O}$ $\text{EtCOMe}$	$5 \pm 1$ 17 6	[126 a] [167 f] [167 f]
Ion-Dipol	$\frac{q\mu}{r^2}$	$(-\text{CH}_2)_2\text{O} + {}^+\text{NR}_4$	$\text{CHCl}_3$	$\approx 3$	[72 c]
Ion-Quadrupol	$\frac{qQ}{r^3}$	${}^+\text{NR}_4 + \text{Aren}$	$\text{H}_2\text{O}$	$\approx 1$	[128, 180 b, 181]
IN Ion-Dipol <sub>ind</sub>	$\frac{q^2 \alpha}{2r^4}$	${}^+\text{NR}_4 + \text{Aren}$ ${}^+\text{NR}_4 + \text{CH}_2\text{I}_2$	$\text{H}_2\text{O}$	1–2	„
DI Dipol <sub>ind</sub> -Dipol <sub>ind</sub>	$A \left[ \frac{r_0}{r} \right]^6$	C–H/C–H Aren + Aren	(Gas) $\text{CDCl}_3$	0.2 (ber.) 1.75	[97–99] [35 h]
CT		$\text{Ph}(\text{NO}_2)_3 + \text{PhMe}$	$\text{CCl}_4$	–2	[183]
H-Brückenbindung		Amid + Amid Amid + Amid $(-\text{CH}_2)_2\text{O} + {}^+\text{NHR}_3$	$\text{CHCl}_3$ $\text{CCl}_4$ $\text{CHCl}_3$	$5 \pm 1$ $\approx 10$ $\approx 9$	[127] [127] [72 c]
Hydrophober Effekt		$-\text{CH}_2-$ + Alkan $-\text{CH}_3$ + Alkan Aren + Aren	$\text{H}_2\text{O}$ $\text{H}_2\text{O}$ $\text{H}_2\text{O}$	2.3 1.4 0.4 (pro Å <sup>2</sup> )	[143] [143] [154]

[a] Abkürzungen: ES = elektrostatisch (Coulomb-/permanente Ladungen); IN = induzierte Dipole; DI = dispersiv, CT = Charge-Transfer,  $q$  = Ladung,  $r$  = Abstand.





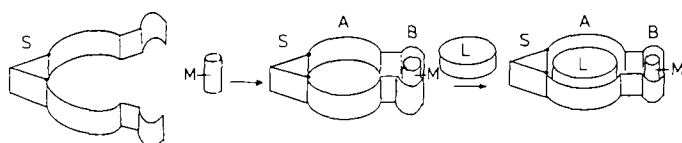
Schema 25. Rezeptoren mit Bindungsstellen für Übergangsmetall-Ionen und lipophilen oder polaren Bindungsstellen.

wiegen. Trotzdem gelingt es mit variierbaren synthetischen Substrat-Rezeptor-Komplexen – einfacher als mit natürlich vorkommenden – einzelne Mechanismen zu charakterisieren und zu manipulieren. Wie in der klassischen Physikalisch-Organischen Chemie lassen sich durch Variation der Wirt- und Gaststrukturen und der Mikroumgebung in Lösung Korrelationen aufstellen und verallgemeinerbare Parameter gewinnen, welche dann auch auf noch komplexere Probleme angewendet werden können. Die in Tabelle 2 angegebenen Inkremente ermöglichen sowohl die Konzeption supramolekularer Komplexe als auch quantitative Vorhersagen ihrer Eigenschaften, z. B. auf der Basis von Salz- und Wasserstoffbrücken mit prinzipiell beliebig wählbaren Stabilitäten und Funktionen.

Eine wichtige Gruppe von Komplexen blieb bisher unberücksichtigt, obwohl sie zunehmend an Bedeutung gewinnt: aus der Kombination von Metallen mit organischen Liganden gingen nicht nur Templat-Synthesen faszinierender supramolekularer Systeme hervor, sondern – neben vielversprechenden technischen, analytischen und medizinischen Aspekten – z. B. auch der Aufbau einer synthetischen Doppelhelix<sup>[2,3f]</sup>. Durch konformative Kopplung von Koordinationszentren<sup>[1,96]</sup> mit unterschiedlichen Bindungsstellen lassen sich allosterische Systeme mit höherer Kooperativität als in Proteinen herstellen. In neuerer Zeit haben wir mehrere Rezeptoren synthetisiert, welche Koordinationszentren für Übergangsmetall-Ionen in Form von Ethylendiamin- oder auch Aminosäureeinheiten und gleichzeitig eine zweite lipophile oder polare Bindungsstelle tragen (Schema 25, 30–32)<sup>[1,97]</sup>. Das System 30 zeigt die stärkste bisher bekannte positive Kooperativität zwischen einer polaren und einer lipophilen Bindungsstelle (Schema 26)<sup>[1,97a]</sup>, während 31 eine

Zum Schluß sei die Frage angeschnitten, welche der diskutierten Wechselwirkungen bei der Entwicklung enzymanalog arbeitender Katalysatoren eine besondere Rolle spielen werden. Prinzipiell können alle Mechanismen zur Stabilisierung nicht nur der notwendigen Binär- oder Ternärkomplexe, sondern auch der Übergangszustände bei den katalysierten Reaktionen beitragen, wobei auch hier multiple Wechselwirkungen entsprechend Gleichung (1) die Effekte potenzieren. Allerdings erfordern Wechselwirkungen höherer Ordnung, bedingt durch ihre rasche Abnahme mit zunehmendem intermolekularem Abstand  $r$  (siehe Tabelle 2), eine besonders präzise Anpassung von Katalysator und Substrat. Dies ist vor allem für die Stabilisierung der kurzlebigen Übergangszustände so schwierig zu realisieren, daß sich nur die Natur während Jahrmillionen den Aufwand leisten konnte, bei Bedarf alle Arten von Wechselwirkungen mit einzubeziehen. Wenn das mittelfristige Ziel die Entwicklung von enzymanalog arbeitenden Katalysatoren ist, welche in Anbetracht des erheblichen Synthesaufwands nicht nur ein einziges Substrat akzeptieren, dürften elektrostatische Wechselwirkungen mit ihren extrem großen Reichweiten besonders erfolgreich sein.

*Unsere Arbeiten in Saarbrücken wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und teilweise von der Volkswagen-Stiftung gefördert. Mein besonderer Dank gilt meinen in den Literaturzitierten genannten Mitarbeitern: sie haben nicht nur die unterschiedlichsten Methoden intellektuell und praktisch anzuwenden gelernt, sondern vor allem auch durch die Bewältigung vieler präparativer Probleme erst die Voraussetzungen für eigene Messungen und Interpretationen geschaffen.*



Schema 26. Schematische Veranschaulichung der kooperativen Bildung von Bindungszentren. S = Scharnier, M = Metall-Ion, A = hydrophobes Bindungszentrum, B = polares Bindungszentrum, L = lipophiles Gastmolekül.

schwächer ausgeprägte negative Kooperativität aufweist und beim Binden z. B. von Cadmium-Ionen ein zweites, ionisch gebundenes Substrat freisetzt<sup>[1,97c]</sup>.

Eingegangen am 22. April 1991 [A 840]

- [1] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol (Hrsg.): *Inclusion Compounds*; a) Vol. 1: *Structural Aspects of Inclusion Compounds Formed by Inorganic and Organometallic Hosts*; b) Vol. 2: *Structural Aspects of Inclusion Compounds Formed by Organic Host Lattices*; c) Vol. 3: *Physical Properties and Applications*, Academic Press, London 1984; d) Vol. 4: *Key Organic Host Systems*; e) Vol. 5: *Inorganic and Physical Aspects of Inclusion*, Oxford University Press, Oxford 1991.
- [2] F. Vögtle: *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart 1989; *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester 1991.
- [3] F. Vögtle (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry*; a) Part I: *Top. Curr. Chem.* 98 (1981); b) Part II: *ibid* 101 (1982); Part III: *ibid* 121 (1984).

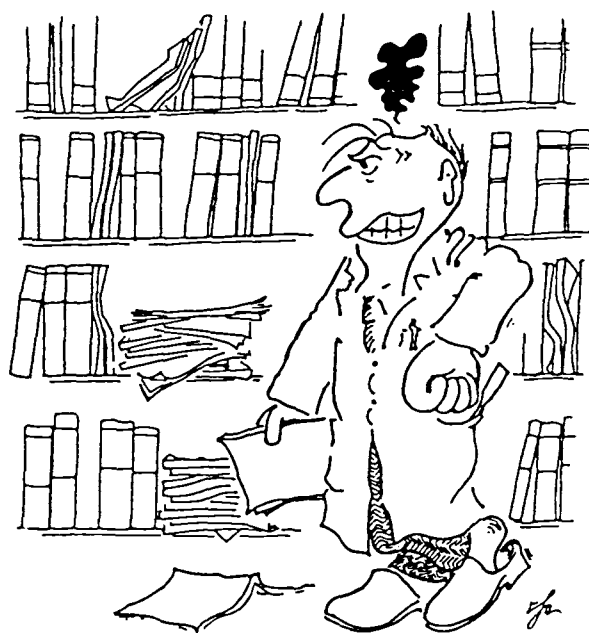
- [4] F. Vögtle (Hrsg.): *Cyclophanes*; a) Part I: *Top. Curr. Chem.* 113 (1983); b) Part II: *ibid.* 115 (1983).
- [5] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry – Macrocycles, Synthesis, Structures, Applications*, Springer, Berlin 1985.
- [6] Z.-I. Yoshida, N. Ise (Hrsg.): *Biomimetic Chemistry*, Kodansha, Tokio Elsevier, Amsterdam 1983 (Proc. 2nd Int. Kyoto Conf.).
- [7] *Biomimetic and Bioorganic Chemistry*; a) F. L. Boschke (Hrsg.): Part I: *Top. Curr. Chem.* 128 (1985) b) F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): Part II: *ibid.* 132 (1986); c) F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): Part III: *ibid.* 136 (1986).
- [8] Y. Murakami (Hrsg.): *New Frontiers in Supramolecular Chemistry (Supramolecular Assemblies)*, Mita Press, Tokyo 1990.
- [9] J. F. Stoddart (Hrsg.): *Monographs in Supramolecular Chemistry*; a) C. D. Gutsche: *Cyclophanes*; b) F. Diederich: *Cyclophanes*, Royal Soc. Chem., Cambridge 1989, 1991.
- [10] S. M. Roberts (Hrsg.): *Molecular Recognition: Chemical and Biochemical Problems*, Royal Soc. Chem., Cambridge 1989.
- [11] J. L. Atwood (Hrsg.): *Inclusion Phenomena and Molecular Recognition*, Plenum, New York 1990.
- [12] H.-J. Schneider, H. Dürr (Hrsg.): *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*, VCH, Weinheim 1991.
- [13] J. Vicens, V. Böhmer (Hrsg.): *Calixarenes*, Kluwer, Dordrecht 1990.
- [14] *Host-Guest Molecular Interactions: From Chemistry to Biology* (Ciba Foundation Symposium 158), Wiley, Chichester 1991.
- [15] M. L. Bender, M. Komiyama: *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, Berlin 1977.
- [16] a) J. Szejtli: *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest 1982; b) J. Szejtli: *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht 1988; c) D. Duchene (Hrsg.): *Cyclodextrins and Their Industrial Uses*, Ed. Santé, Paris 1987.
- [17] L. F. Lindoy: *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press, Cambridge 1989.
- [18] R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Progress in Macrocyclic Chemistry*, a) Vol. 1; b) Vol. 2; c) Vol. 3 Wiley, New York 1979, 1982, 1986.
- [19] Y. Inoue, G. W. Gokel (Hrsg.): *Cation Binding by Macrocycles* (Complexation of Cationic Species by Crown Ethers); Marcel Dekker, New York, 1990.
- [20] E. Weber (Hrsg.): *Molecular Inclusion and Molecular Recognition Clathrates*; a) Part I: *Top. Curr. Chem.* 140 (1987); b) Part II: *ibid.* 149 (1988).
- [21] a) D. D. MacNicol in [1 b], S. 1, S. 123; b) J. E. D. Davies, P. Finocchiaro, F. H. Herstein in [1 b], S. 407; c) F. Toda, *Top. Curr. Chem.* 149 (1988) 211.
- [22] a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039; b) *Science* 240 (1988) 760; c) D. J. Cram, K. N. Trueblood in [5], S. 125; d) D. J. Cram, *J. Inclusion Phenom.* 6 (1988) 397; e) D. J. Cram, K. N. Trueblood in [3 a], S. 43.
- [23] a) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89; b) in [6], S. 1, S. 163; c) *Science* 227 (1985) 849; d) *J. Inclusion Phenom.* 6 (1988) 351; e) in [12], S. 1; f) *Angew. Chem.* 102 (1990) 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1304.
- [24] a) R. Breslow in [1 c], S. 473; b) *Science* 218 (1982) 552; c) in [6], S. 1; d) *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 58 (1986) 1; e) in [14] S. 115.
- [25] I. Tabushi, K. Yamamura in [4 a], S. 145; b) I. Tabushi, Y. Kuroda, *Adv. Catal.* 32 (1983) 417; c) I. Tabushi, *Tetrahedron* 40 (1984) 269; d) *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1529; e) in [1 c], S. 445.
- [26] a) F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *Top. Curr. Chem.* 125 (1984) 131; b) E. Weber, F. Vögtle in [3 a], S. 1; c) F. Vögtle, H. Sieger, W. M. Müller in [3 a], S. 107; d) L. Rossa, F. Vögtle, in [4 a], S. 1; e) J. Franke, F. Vögtle in [7 a], S. 137; f) F. Vögtle, H.-G. Löhr, J. Franke, D. Worsch, *Angew. Chem.* 97 (1985) 721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1985).
- [27] a) Y. Murakami in [4 b], S. 107; b) in [11], S. 107; c) in [8], S. 173; d) *Pure Appl. Chem.* 66 (1988) 549; e) in [12], S. 145.
- [28] a) K. Odashima, K. Koga in: P. M. Keehn, S. M. Rosenfeld (Hrsg.): *Cyclophanes*, Vol. 2, Academic Press, New York 1983, S. 629; b) K. Koga in: *Proc. 31st IUPAC Congr. Sofia 1987*, Section 6, S. 100; c) K. Koga, S. Sasaki, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 539; d) S. Sasaki, K. Koga, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 7 (1989) 267.
- [29] a) F. Diederich, *Angew. Chem.* 100 (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 362; b) in [11], S. 93; c) in [12], S. 167; d) *J. Chem. Educ.* 67 (1990) 813; e) D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, J. D. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 2227.
- [30] a) J. F. Stoddart in [10], S. 243; b) *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 467; c) H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams *Angew. Chem.* 98 (1986) 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 487; d) F. H. Kohnke, J. P. Mathias, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Adv. Mater.* 101 (1989) 1129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Adv. Mater.* 28 (1989) 1103; *Adv. Mater.* 1989, 275; e) in [11], S. 41, f) in [12], S. 251; f) in [14], S. 5.
- [31] a) I. O. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986) 63; b) *Methods Stereochem. Anal.* 6 (1986) 1; c) *Heterocycles* 21 (1984) 235; d) *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 7 (1989) 213.
- [32] a) D. N. Reinhoudt, *J. Coord. Chem.* 18 (1988) 21; b) D. N. Reinhoudt, H. J. Den Hertog, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 97 (1988) 645; c) in [12], S. 83; d) D. N. Reinhoudt, P. J. Dijkstra, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 477; in [14], S. 51.
- [33] a) A. Collet in [1 b], S. 97; b) *Tetrahedron* 43 (1987) 5725.
- [34] a) C. D. Gutsche, *Top. Curr. Chem.* 123 (1984) 1; b) *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 161; c) in [18 c], S. 93; d) C. D. Gutsche, M. Iqbal, K. S. Nam, K. See, I. Alam, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 483; e) C. D. Gutsche in [13], S. 3; f) C. D. Gutsche in [1 d], S. 27; g) C. D. Gutsche, J. S. Rogers, D. Stewart, K. A. See, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 485.
- [35] a) J. Rebek, Jr., *Science* 235 (1987) 1478; b) *Acc. Chem. Res.* 17 (1984), 258; c) *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 7 (1989) 7; d) *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 1517; e) in [24 b], S. 189; f) *J. Heterocycl. Chem.* 27 (1990) 111; g) *Heterocycles* 30 (1990) 707; h) *Angew. Chem.* 102 (1990) 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 245; i) in [11], S. 1; j) *Top. Curr. Chem.* 149 (1988) 189; k) *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 399; l) in [14], S. 109.
- [36] a) S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 425; b) *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 7 (1989) 193; c) in [11], S. 125; d) in [13], S. 173; e) in [8], S. 301.
- [37] a) R. M. Kellogg, *Angew. Chem.* 96 (1984) 769; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 782; b) in [3 b], S. 111.
- [38] a) F. M. Menger in [7 c], S. 1; b) in [12], S. 193; c) *Angew. Chem.* 103 (1991) 1104; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 1086.
- [39] a) A. D. Hamilton, N. Pant, A. Muehldorf, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 533; b) A. D. Hamilton in [11], S. 57; c) A. D. Hamilton *J. Chem. Educ.* 67 (1990) 821.
- [40] a) R. Ungaro in [11], S. 135; b) R. Ungaro, A. Pochini in [12], S. 57; c) in [13], S. 127; d) G. D. Andreeti, F. Uguzzoli, R. Ungaro, A. Pochini in [1 d], S. 64; e) G. D. Andreeti in [13], S. 57.
- [41] a) C. Wilcox in [11], S. 27; b) in [12], S. 123; c) J. C. Adrian, Jr., C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 678, zit. Lit.
- [42] a) F. P. Schmidtchen in [7 b], S. 101; b) *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 8; c) *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 1535.
- [43] a) H. J. Schneider, T. Blatter, R. Kramer, S. Kumer, U. Schneider, I. Theis in [11], S. 65; b) H.-J. Schneider, R. Busch, R. Kramer, U. Schneider, I. Theis, *Adv. Chem. Ser.* 215 (1987) 457; c) H.-J. Schneider, T. Blatter, U. Cuber, R. Juneja, T. Schiestel, U. Schneider, I. Theis, P. Zimmermann in [12], S. 29.
- [44] a) J. L. Atwood in [1 a], S. 375; b) J. L. Atwood, S. G. Bott in [13], S. 199; c) in [19], S. 581.
- [45] a) V. Böhmer, J. Vicens in [13], S. 39; b) H. Goldmann, W. Vogt, E. Paulus, V. Böhmer, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6811, zit. Lit.
- [46] a) G. W. Gokel, K. A. Arnold, M. Delgaab, L. Echeverria, V. J. Gatto, D. A. Gustowski, J. Hernandez, A. Kaifer, S. R. Miller, L. Echevoyen, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 461; b) G. W. Gokel in [1 d] S. 283; c) G. W. Gokel, J. E. Trafton in [19], S. 253.
- [47] R. D. Hancock, A. E. Martell, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1875.
- [48] a) W. Saenger, *Angew. Chem.* 92 (1980) 343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1980) 344; b) in [1 b], S. 231.
- [49] R.-J. Bergeron in [1 a], S. 391; R. J. Clarke, J. H. Coates, S. F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 46 (1988) 205.
- [50] Y. Yamamoto, Y. Inoue *J. Carbohydr. Chem.* 8 (1989) 29.
- [51] M. I. Page (Hrsg.): *The Chemistry of Enzyme Action*, Elsevier, Amsterdam 1984.
- [52] M. Komiyama, M. L. Bender in [51], S. 505.
- [53] Y. Matsui, T. Nishioka, T. Fujita in [7 a], S. 61.
- [54] U. Tonellato, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 277.
- [55] a) H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* 100 (1988) 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 113; b) I. Cabrera, M. Engel, L. Häußling, C. Mertesdorf, H. Ringsdorf in [12], S. 311; c) M. Ahlers, W. Müller, A. Reichert, H. Ringsdorf, J. Venzmer, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1310; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1269.
- [56] a) J.-H. Fuhrhop, D. Fritsch, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 130; b) J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu, *Angew. Chem.* 96 (1984) 124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 100; c) J.-H. Fuhrhop, U. Krull in [12], S. 223.
- [57] a) T. Kunitake in [8], S. 17; b) K. Kurihara, K. Ohto, Y. Tanaka, Y. Aoyama, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 444, zit. Lit.
- [58] a) Y. Hui, W. Zou in [12], S. 203; b) Y. Hui, W. Zou *Makromol. Chem.* 190 (1989) 1531, zit. Lit.
- [59] a) A. W. Czarnik in [12], S. 109; b) M. E. Huston, C. Engleman, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 7054, zit. Lit.
- [60] a) J. L. Sessler, D. Magda in [11], S. 17; b) H. Furuta, D. Magda, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 978; zit. Lit.
- [61] a) C. J. Burrows in [11], S. 199; b) H. Yoon, T. R. Wagler, K. J. O'Connor, C. J. Burrows, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4568, zit. Lit.
- [62] a) K. Kano in [11], S. 243; b) K. Kano, K. Mori, B. Uno, M. Goto, T. Kubota, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8645, zit. Lit.
- [63] a) Ueno, F. Morinaki, A. Azuma, T. Osa in [11], S. 269; b) A. Ueno, I. Suzuki, T. Osa *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6391.
- [64] a) K. Saigo in [8], S. 75; b) K. Saigo, N. Kihara, Y. Hashimoto, R.-J. Lin, H. Fujimura, Y. Suzuki, M. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1144, zit. Lit.
- [65] a) Y. Aoyama in [8], S. 307; b) Y. Aoyama, M. Asakawa, A. Yamagishi, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 3145, zit. Lit.
- [66] a) T. W. Bell, S. K. Sahni in [1 d], S. 325; b) T. W. Bell, J. Lin, *Angew. Chem.* 102 (1990) 931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 923.

- [67] a) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5525; b) H. L. Anderson, C. A. Hunter, M. N. Meah, J. K. M. Sanders, *ibid.* 112 (1990) 5780, zit. Lit.
- [68] a) D. A. Stauffer, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 2762; b) D. A. Dougherty, D. A. Stauffer *Science* 250 (1990) 1558.
- [69] A. Echavarren, A. Galán, J.-M. Lehn, J. de Mendoza in [11], S. 119, zit. Lit.
- [70] J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 319, zit. Lit.
- [71] J. W. H. Smeets, L. Van Dalen, V. E. M. Kaats-Richter, R. J. M. Nolte *J. Org. Chem.* 55 (1990) 454, zit. Lit.
- [72] a) W. L. Mock, N.-Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988), 4706; b) W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5302, zit. Lit.; c) J. M. Timko, S. S. Moore, D. M. Walba, P. C. Hiberty, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4207; d) T. M. Fyles in [19], S. 203.
- [73] K. M. Neder, H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990), 9412, zit. Lit.
- [74] a) S. C. Zimmerman, W. Wu, Z. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 196; b) S. C. Zimmerman, C. M. Van Zyl, G. S. Hamilton, *ibid.* 111 (1989) 1373, zit. Lit.
- [75] a) T. A. Kaden in [3c], S. 157; b) *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1117; c) *ibid.* 61 (1989) 879.
- [76] K. T. Chapman, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3075, zit. Lit.
- [77] G. van Binst (Hrsg.): *Design and Synthesis of Organic Molecules Based on Molecular Recognition*, Springer, Berlin 1986.
- [78] H. Dugas: *Bioorganic Chemistry*, 2. Aufl., Springer, New York 1989.
- [79] W. P. Jencks: *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw Hill, New York 1969.
- [80] a) B. Pullman (Hrsg.): *Molecular Associations in Biology*, Academic Press, New York 1968; b) B. Pullman (Hrsg.): *Intermolecular Interactions: From Diatomics to Biopolymers*, Wiley, New York 1978; c) B. Pullman (Hrsg.): *Intermolecular Forces*, Reidel, Dordrecht 1981.
- [81] R. M. Burnett, H.-J. Vogel: *Biological Organizations/Macromolecular Interactions at High Resolutions*, Academic Press, New York 1987.
- [82] P. M. Dean: *Molecular Foundation of Drug Receptor Interaction*, Cambridge University Press, Cambridge 1987.
- [83] S. Benner (Hrsg.): *Redesigning the Molecules of Life*, Springer, Berlin 1988.
- [84] A. Fersht: *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman, San Francisco 1985.
- [85] J. F. Liebman, A. Greenberg (Hrsg.): *Mechanistic Principles of Enzyme Activity*, VCH, New York 1988.
- [86] J. J. Langone (Hrsg.): *Antibodies, Antigens and Molecular Mimicry* Chapter 4: *Engineered Antibodies (Methods. Enzymol.* 178 (1989)).
- [87] a) G. Schmidt, *Top. Curr. Chem.* 136 (1986) 109; b) M. Mutter, S. Vuilleumier, *Angew. Chem.* 101 (1989) 551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 535.
- [88] Katalytische Antikörper: a) P. G. Schultz, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1283; b) K. M. Shokat, M. K. Ko, T. S. Scanlan, L. Kochersperger, S. Yonkovich, S. Thaisrivongs, P. G. Schultz, *ibid.* 102 (1990) 1339 bzw. 29 (1990) 1296; c) A. Plückthun *Kontakte (Darmstadt)* 1990, 40; d) A. Plückthun *Chem. Unserer Zeit* 24 (1990) 182; e) B. S. Green *Adv. Biotechnol. Processes* 11 (1989) 359; f) R. A. Lerner, S. J. Benkovic *BioEssays* 9 (1988) 107.
- [89] Wechselwirkungen in gentechnologisch modifizierten Proteinen: a) A. R. Fersht, *Proc. R. A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* 31 (1987) 158; b) A. R. Fersht, *Biochemistry* 26 (1987) 8031; c) R. J. Leatherbarrow, A. R. Fersht, *Protein Eng.* 1 (1986) 7; d) J. A. Gerlt, *Chem. Rev.* 87 (1987) 1079; e) A. Warshel, F. Sussman, J.-K. Hwang, *J. Mol. Biol.* 201 (1988) 139.
- [90] Peptid-Antibiotica-Wechselwirkungen: a) D. H. Williams, J. P. Waltho, *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 585; b) *Biochem. Pharmacol.* 37 (1988) 133, zit. Lit.
- [91] S. K. Burley, G. A. Petsko: *Weakly Polar Interactions in Proteins (Adv. Protein Chem.* 39 (1988) 125).
- [92] a) A. S. V. Burgen, G. C. K. Roberts, M. S. Tute (Hrsg.): *Molecular Graphics and Drug Design*, Elsevier, Amsterdam 1986; b) M. Pettitt, M. Karplus: *Interaction Energies: Their Role in Drug Design* in [92a], S. 75.
- [93] Saccharid-Protein-Wechselwirkungen: a) R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 347; b) R. U. Lemieux, L. T. J. Delbaere, H. Beierbeck, U. Spohr in [14], S. 213.
- [94] Molekulare Erkennung in der Chromatographie: a) K. B. Lipkowitz, D. A. Demeter, R. Zagarra, R. Larter, T. Darden, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3446; b) B. Sellergren, M. Lepistö, K. Mosbach, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5853; c) V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* 102 (1990) 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 939; zit. Lit. Durch Immobilisierung der Wirtverbindungen können sich die Wechselwirkungsmechanismen erheblich ändern: d) H.-J. Schneider, W. Müller, D. Güttles *Angew. Chem.* 56 (1984) 909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 910.
- [95] S. a) V. T. D'Souza, M. L. Bender, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 146; b) M. P. Mertes, K. Bowman, K. B. Mertes, *ibid.* 23 (1990) 413, zit. Lit.
- [96] a) T. E. Edmonds (Hrsg.): *Chemical Sensors*, Chapman & Hall, New York 1988; b) R. Szostak: *Molecular Sieves*, Van Nostrand Reinhold, New York 1988; c) P. Bergfeld, A. Sibbald: *Analytical and Biomedical Applications of Ion-Selective Field-Effect Transistors*, Elsevier, Amsterdam 1988; d) D. N. Reinholdt, E. J. R. Sudhoefer, *Adv. Mater.* 2 (1990) 23; e) W. J. Albery in [14], S. 55; f) K. Cammann, U. Lemke, A. Rohen, J. Sander, H. Wilken, B. Winter, *Angew. Chem.* 103 (1991) 519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 516.
- [97] P. Hobza, R. Zahradnik: *Intermolecular Complexes*, Elsevier, Amsterdam 1988.
- [98] J. N. Israelachvili: *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press, London 1985.
- [99] A. Weber (Hrsg.): *Structure and Dynamics of Weakly Bound Molecular Complexes*, Reidel, Dordrecht 1987.
- [100] M. Rigby, E. B. Smith, W. A. Wakeham, G. C. Maitland: *The Forces Between Molecules*, Clarendon, Oxford 1986.
- [101] Vgl. Editorial *Chem. Rev.* 88 (1988) 813; Übersichten über den Stand von Theorie und Methoden „nichtbindender“ Wechselwirkungen: S. 815–988.
- [102] M. Badertscher, M. Welti, P. Portmann, E. Pretsch, *Top. Curr. Chem.* 136 (1986).
- [103] K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd (Hrsg.): *Reviews in Computational Chemistry*, a) P. G. Mezey, Kap. 7, S. 265; b) T. P. Lybrand, Kap. 8, S. 295; c) D. B. Boyd, Kap. 9, S. 321, VCH, New York 1990.
- [104] a) W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner, *Computer Simulations of Biomolecular Systems* Escom Science Publ., Leiden 1989; b) J. G. Winter, M. R. Sanders in [14], S. 249.
- [105] J. A. McCammon, S. C. Harvey: *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge 1987.
- [106] P. Kollman, W. F. van Gunsteren, *Methods. Enzymol.* 154 (1987) 430.
- [107] K.-C. Chou, G. Nemethy, H. A. Scheraga, *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 134, zit. Lit.
- [108] a) C. L. Brooks, M. Karplus *Methods Enzymol.* 127 (1986) 369; b) A. T. Brünger, M. Karplus *Acc. Chem. Res.* 24 (1991) 54, zit. Lit.
- [109] A. Warshel, S. T. Russell, *Q. Rev. Biophys.* 17 (1984) 283.
- [110] A. T. Hagler in V. J. Hruby, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides*, Academic Press, New York 1985.
- [111] a) W. J. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 184; b) W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4768; c) J. F. Blake, W. L. Jorgensen, *ibid.* 112 (1990) 7269; zit. Lit.; d) W. L. Jorgensen, D. L. Severance *ibid.* 113 (1991) 209.
- [112] Neuere Literatur zur Metallkomplex-Simulationen: a) P. A. Kollman, P. D. J. Grootenhuys, M. A. Lopez, *Pure Appl. Chem.* 61 (1989) 593; b) L. X. Dang, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5716; c) M. H. Mazar, J. A. McCammon, T. P. Lybrand, *ibid.* 112 (1990) 4411; d) G. Wipff *Stud. Phys. Theor. Chem.* 71 (1990) 143; e) G. Wipff, *J. Coord. Chem.*, im Druck; f) H. Bruning, D. Feil, *J. Comput. Chem.* 12 (1991) 1.
- [113] Neuere Literatur zu Cyclodextrinkomplex-Simulationen: a) M. Ohashi, K. Kasatani, H. Shinohara, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5824; b) C. Jaime, J. Redondo, F. Sanchez-Ferrando, A. Virgili, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 4772; c) C. A. Venanzi, P. M. Canzian, Z. Zhang, J. B. Bunce, *J. Comput. Chem.* 10 (1989) 1038.
- [114] P. D. J. Grootenhuys, P. A. Kollman, L. C. Groenen, D. N. Reinholdt, G. J. van Hummel, F. Ugozzoli, G. D. Andreotti, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4165.
- [115] a) C. H. Faerman, S. L. Price, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4915 (auch zu Polarisierungsfunktionen); b) siehe auch K. B. Lipkowitz, R. Zagarra, *J. Comput. Chem.* 10 (1989) 595.
- [116] Neuere Hinweise zu Minimierungsproblemen: a) A. E. Howard, P. Kollman, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1669; b) G. T. Montelione, H. A. Scheraga, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 70 (Proteinfaltung); c) M. Saunders, K. N. Houk, Y.-D. Wu, W. C. Still, M. Lipton, G. Chang, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1419; d) H.-J. Böhm, G. Klebe, T. Lorenz, T. Mietzner, L. Sigel, *J. Comput. Chem.* 11 (1990) 1021; siehe auch e) K. Gundertofte, J. Palm, I. Pettersson, A. Stamvik, *ibid.* 12 (1991) 200, zit. Lit.
- [117] a) K. A. Connors: *Binding Constants*, Wiley, New York 1987; b) J. Polster, H. Lachmann: *Spectrometric Titrations*, VCH, Weinheim 1989.
- [118] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6442, zit. Lit.
- [119] H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 1996.
- [120] H.-J. Schneider, J. Pöhlmann, *Bioorg. Chem.* 15 (1987) 183.
- [121] H.-J. Schneider, U. Buchheit, N. Becker, G. Schmidt, U. Siehl, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7278, zit. Lit.
- [122] a) D. Neuhaus, M. Williamson: *The Nuclear Overhauser Effect* VCH, New York 1989; b) K. Wuethrich, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 36.
- [123] a) R. Breslow, *Adv. Chem. Ser.* 191 (1980) 1; b) A. C. Coxon, W. D. Curtis, D. A. Laidler, J. F. Stoddart, *J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides* 6 (1979) 167.
- [124] D. E. Koshland, *Proc. Natl. Acad. USA* 44 (1958) 98.
- [125] a) M. I. Page in [51], S. 1 ff; b) W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 4046, zit. Lit.
- [126] a) H.-J. Schneider, I. Theis, *Angew. Chem.* 101 (1989) 757; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 753; b) vgl. H.-J. Schneider, K. Philipp, J. Pöhlmann, *ibid.* 96 (1984) 907 bzw. 23 (1984) 908.
- [127] a) H.-J. Schneider, R. K. Juneja, S. Simova, *Chem. Ber.* 112 (1989); b) unveröffentlicht.

- [128] H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, unveröffentlicht.
- [129] a) K. A. Connors, D. D. Pendergast, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7607; b) K. A. Connors, A. Paulson, D. Toledo-Velasquez, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2033.
- [130] M. W. Hosscini, J.-M. Lehn, M. P. Mertes, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2454.
- [131] a) H. J. Schneider, D. Güttles, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6449; b) *Angew. Chem.* 98 (1986) 635; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 647.
- [132] F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S.-K. Chang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 7393.
- [133] H.-J. Schneider, T. Blatter, P. Zimmermann, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1161.
- [134] J. Franke, T. Merz, H.-W. Losensky, W. M. Müller, U. Werner, F. Vögtle, *J. Inclusion Phenom.* 3 (1985) 471.
- [135] J. H. de Boer, J. F. H. Custers, *Z. Phys. Chem. Abt. B25* (1934) 225.
- [136] C. W. Chen, H. W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4921.
- [137] Weitere „Cleft“-Verbindungen siehe z. B.: a) H. M. Colquhoun, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 98 (1986) 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 487; b) A. Echavarren, A. Galán, J.-M. Lehn, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4994.
- [138] J. C. Sherman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4527.
- [139] C. Tanford: *The Hydrophobic Effect*, 2. Aufl., Wiley New York 1980 (kritische Bemerkungen siehe L. R. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7700).
- [140] a) A. Ben-Naim: *Hydrophobic Interactions*, Plenum, New York 1980; b) A. Ben-Naim: *Solvation Thermodynamics*, Plenum, New York 1987.
- [141] H. S. Franck, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.* 13 (1945) 507.
- [142] R. D. Cramer III, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5408, zit. Lit.
- [143] M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2085, zit. Lit.
- [144] a) M. J. Blandamer *Adv. Phys. Org. Chem.* 14 (1977) 204; b) V. Zaslavsky, E. A. Masimov *Top. Curr. Chem.* 146 (1988) 171; c) W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1197; d) N. Müller, *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 28; e) P. Backx, S. Goldman, *Chem. Phys. Lett.* 113 (1985) 578, zit. Lit.; f) P. L. Privalov, S. J. Gill, *Adv. Protein Chem.* 39 (1988) 191; g) R. Wolfenden, *Science* 222 (1983) 1087.
- [145] J. Sturdevant, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 (1977) 2236, zit. Lit.
- [146] a) J. C. Harrison, M. R. Eftink, *Biopolymers* 21 (1982) 1153; b) M. R. Eftink, M. L. Andy, K. Bystrom, H. D. Perlmutter, D. S. Kristol, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6765; c) A. F. D. de Namor, R. Traboulssi, D. F. V. Lewis, *ibid.* 112 (1990) 8442; d) R. M. Izatt, D. J. Eatough, J. J. Christensen, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 161.
- [147] D. A. Stauffer, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 2762.
- [148] a) J. F. Liebman (Hrsg.): *Molecular Structure and Energetics, Vol. 1-4*, VCH, New York 1987; b) Y. Inoue, Y. Liu, T. Hakushi in [19], S. 1.
- [149] O. Sinanoglu in [80], S. 427.
- [150] a) K. A. Connors, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 7239; b) K. A. Connors, M. H. Infeld, B. J. Kline, *ibid.* 91 (1969) 3597, 5697; zit. Lit. c) M. J. Lowe, J. Schellman, *J. Mol. Biol.* 65 (1972) 91.
- [151] D. B. Smithrud, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 339, zit. Lit.
- [152] a) C. Reichardt: *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Aufl., VCH, Weinheim 1988; b) J. H. Hildebrand, R. C. Scott: *Regular Solutions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, USA 1962; c) A. I. M. Barton: *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1983, S. 139ff.
- [153] Siehe beispielsweise F. Friedl, J. Biros, O. Exner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1990, 459, zit. Lit.
- [154] J. L. Cohen, K. A. Connors, *J. Pharm. Sci.* 59 (1970) 1271.
- [155] F. Franks (Hrsg.): *Water: A Comprehensive Treatise*, Plenum, New York 1979.
- [156] T. Steiner, S. A. Mason, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 6184, zit. Lit.
- [157] Siehe beispielsweise I. L. Karle, P. Balaram, *Biochemistry* 29 (1990) 6747; I. Karle, J. L. Flippen-Anderson, K. Uma, M. Sukumar, P. Balaram, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 9350, zit. Lit.
- [158] a) H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, I. Theis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 580; b) I. Theis, *Dissertation*, Universität Saarbrücken 1989.
- [159] a) S. F. Lin, K. Connors *J. Pharm. Sci.* 72 (1983) 1333; b) A. Buvari, L. Barcza, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1988) 543; c) A. Wong, S.-F. Liu, K. Connors, *J. Pharm. Sci.* 72 (1983) 388.
- [160] I. Sanemasa, Y. Akamine, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 2059, und dort zitierte Arbeiten zu teilweise divergierenden  $\Delta G$ -Messungen für Benzol-Cyclodextrin-Komplexe.
- [161] H.-J. Schneider, A. Tretter, unveröffentlichte Versuche.
- [162] H.-J. Schneider, R. Kramer, I. Theis, M.-q. Zhou *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 276.
- [163] S. Kumar, H.-J. Schneider, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1989, 245.
- [164] a) M. H. Abraham, P. L. Grellier, R. A. McGill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988; b) N. K. Sangwan, H.-J. Schneider, *ibid.* 1989, 113, zit. Lit.
- [165] Siehe beispielsweise S.-C. Tam, R. J. P. Williams, *Struct. Bonding (Berlin)* 63 (1985) 103.
- [166] a) J. O'M. Bockris, A. K. N. Reddy: *Modern Electrochemistry*, Plenum New York 1970; b) G. Kortüm: *Lehrbuch der Elektrochemie* 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1957.
- [167] a) J. E. Gordon: *The Organic Chemistry of Electrolyte Solutions*, Wiley, New York 1975; b) A. Marcus: *Ion Solvation*, Wiley, Chichester 1986; c) K. Burger: *Solvation, Ionic and Complex Formation Reactions in Non-Aqueous Solvents*, Elsevier, Amsterdam 1983; d) M. Szwarc (Hrsg.): *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Wiley, New York 1972; e) Y. Marcus, *Chem. Rev.* 88 (1988) 1475; f) U. Meyer, *Coord. Chem. Rev.* 21 (1976) 159.
- [168] a) Siehe beispielsweise A. D. Pethybridge, S. S. Taba, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 78 (1982) 1331; b) G. Schwitzgebel, P. Zimmermann, unveröffentlicht.
- [169] S. C. Tam, R. J. P. Williams, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 80 (1984) 2255.
- [170] H.-J. Schneider, U. Schneider, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1613.
- [171] a) S. M. Schaefer, C. Froemmel, *J. Mol. Biol.* 216 (1990) 1045; b) U. Dinur, A. T. Hagler, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5149, zit. Lit.
- [172] M. Kitagawa, H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inoue, R. Chujo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61 (1988) 4225, zit. Lit.
- [173] a) I. Tabushi, T. Mizutani, *Tetrahedron* 43 (1987) 1447; b) R. I. Gelb, L. M. Schwartz, B. Cardelino, H. S. Fuhrman, R. F. Johnson, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1750.
- [174] a) A. D. Buckingham in [80b], S. 20; b) P. Claverie in [80b], S. 167, zit. Lit.
- [175] a) S. L. Price, A. J. Stone *J. Chem. Phys.* 86 (1987) 2859; I. Pettersen, T. Liljefors, *J. Comput. Chem.* 8 (1987) 1139.
- [176] a) J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle *J. Phys. Chem.* 85 (1981) 1814. Ähnliche Untersuchungen liegen zu Benzol als X-H<sup>+</sup>-Acceptor vor: b) M. Meot-Ner, C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 469; C. A. Deakyne, M. Meot-Ner, *ibid.* 107 (1985) 474; c) B. V. Cheney, M. W. Schulz, J. Cheney, W. G. Richards, *ibid.* 110 (1988) 4195; d) J. L. Brédas, G. B. Street, *ibid.* 110 (1988) 7001, zit. Lit.
- [177] a) Die Bevorzugung der edge-to-face-Konformation des Benzoldimers im Gaszustand um 4 bis 6 kJ mol<sup>-1</sup> (siehe [91] und zit. Lit.) beträgt nach neueren ab-initio-Rechnungen nur ~ 0.7 kJ mol<sup>-1</sup>; auch die experimentellen Hinweise sind durchaus widersprüchlich: siehe [175] und zit. Lit.; b) MC-Simulationen von Benzolassoziationen in Wasser – allerdings ohne Einbeziehung induzierter Dipole – ergeben ebenfalls nahezu energiegleiche edge- und face-to-face-ähnliche Konformationen: W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4768.
- [178] H.-J. Schneider, N. Becker, *J. Phys. Org. Chem.* 2 (1989) 679, zit. Lit.
- [179] D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6039.
- [180] a) H.-J. Schneider, T. Blatter, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1163; b) H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, I. Theis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 580.
- [181] H.-J. Schneider, T. Blatter, I. Theis, unveröffentlicht.
- [182] a) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899; b) P. W. Fowler, A. D. Buckingham, J. M. Hutson, *ibid.* 88 (1988) 963; c) K. Morokuma *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 294.
- [183] a) R. Foster: *Organic Charge-Transfer Complexes* Academic Press, London 1969; b) G. Briegleb *Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe*, Springer, Berlin 1961; c) R. L. Strong in [80c], S. 217–232; d) R. Paetzold, *Z. Chem.* 15 (1975) 377; e) C. J. Bender, *Chem. Soc. Rev.* 15 (1986) 475; f) M. H. Schwartz, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 9 (1990) 1.
- [184] S. B. Ferguson, F. Diederich, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1127; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1127.
- [185] a) W. C. Cromwell, K. Byström, M. R. Eftink, *J. Phys. Chem.* 89 (1985) 326; zit. Lit. Neuere kalorimetrische Messungen ergeben offensichtlich befriedigende Übereinstimmung (vgl. b): L.-E. Briggner, X.-R. Ni, F. Tempesti, I. Wadsö, *Thermochim. Acta* 109 (1986) 139, während frühere inkonsistente Werte lieferten: c) E. A. Lewis, L. D. Hansen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 2081. Die im Abschnitt 4 diskutierten Probleme bei  $\Delta H/\Delta S$ -Bestimmungen über die Temperaturabhängigkeit von Gleichgewichtskonstanten zeigt sich in der erheblichen Differenz entsprechender Werte zu neuen [185a] kalorimetrischen Daten: d) R. Gelb, L. M. Schwartz, B. Cardelino, H. S. Fuhrman, R. F. Johnson, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 1750. Kalorimetrische Messungen von linearen Alkoholen mit  $\alpha$ -Cyclodextrin (G. Barone, G. Castronuovo, P. Del Vecchia, V. Elia, M. Muscetta, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1986, 2089) zeigen allgemein einen  $\Delta H$ -dominierten Einschluss; für diese und die meisten anderen Cyclodextrin-Komplexe<sup>[160]</sup> fehlen jedoch NMR-spektroskopische Untersuchungen zur Frage eines Intra-Cavitätschlusses vs. einer außen erfolgenden Assoziation.
- [186] M. R. Eftink, J. C. Harrison, *Bioorg. Chem.* 11 (1982) 420.
- [187] a) M. D. Joesten, L. J. Schaad: *Hydrogen Bonding*, Dekker, New York 1974; b) A. C. Legon, D. J. Millen, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 39; c) E. Dykstra, *ibid.* 21 (1988) 355; d) M. C. Etter, *ibid.* 23 (1990) 120; e) P. Dauber, A. T. Hagler, *ibid.* 13 (1980) 105, zit. Lit.; f) L. A. Curtiss, M. Blander *Chem. Rev.* 88 (1988) 827.
- [188] a) A. D. Buckingham, P. W. Fowler, *Can. J. Chem.* 63 (1985) 2018; b) S. M. Cybulski, S. Scheiner, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 23; c) H. Basch, W. J. Stevens, *ibid.* 113 (1990) 95.
- [189] a) J. Hine *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5766; J. Hine, S. Hahn, J. Hwang, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 884; b) N. Stahl, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4196; c) M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, R. W.

- Taft, J. J. Morris, P. J. Taylor, C. Laurence, M. Berthelot, R. M. Doherty, M. J. Kamlet, J.-L. M. Abboud, K. Sraidi, G. Guihéneuf, *ibid.* 110 (1988) 8534, zit. Lit.
- [190] a) Siehe beispielsweise G. E. Schulz, R. H. Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer, New York 1979; b) I. M. Klotz, J. S. Franzen, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3461; c) J. N. Spencer, R. C. Garrett, F. J. Mayer, J. E. Merkle, C. P. Powell, M. T. Tran, S. K. Berger, *Can. J. Chem.* 58 (1980) 1372.
- [191] A. R. Fersht, J.-P. Shi, J. Knill-Jones, D. M. Lowe, A. J. Wilkinson, D. M. Blow, P. Brick, P. Carter, M. M. Y. Waye, G. Winter *Nature* 314 (1985) 235.
- [192] K. S. Jeong, T. Tjivikua, A. Muehldorf, G. Deslongchamps, M. Famulok, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 201.
- [193] W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 209.
- [194] a) W. Saenger: *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer New York 1984.
- [195] a) N. R. Kallenbach (Hrsg.): *Chemistry and Physics of DNA-Ligand Interaction*, Adenine Press, Guilderland, NY, USA 1989; b) W. A. Denny, *Anti-Cancer Drug Des.* 4 (1989) 241; c) L. P. G. Wakelin, *Med. Res. Rev.* 6 (1980) 275; d) M. J. Waring in [14], S. 142.
- [196] Frühere Arbeiten zu allosterischen Bindungszentren nur für Metall-Ionen: a) J. F. Stoddart in [51], S. 544; b) Lit. [35b]; c) P. D. Beer, A. S. Rothin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 52.
- [197] a) H.-J. Schneider, D. Ruf, *Angew. Chem.* 20 (1990) 1192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 1159; b) H.-J. Schneider, U. Schneider, unveröffentlicht; c) H.-J. Schneider, U. Werner, unveröffentlicht.

## WUT ZUR LÜ KE



**Hat schon wieder ein anderer die Angewandte?  
Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos auf dem  
neuesten Stand mit einem persönlichen  
Abonnement!**

**Anruf oder Fax genügt**



Tel. (06201) 602216, Fax (06201) 602328  
Postfach 101161, D-6940 Weinheim