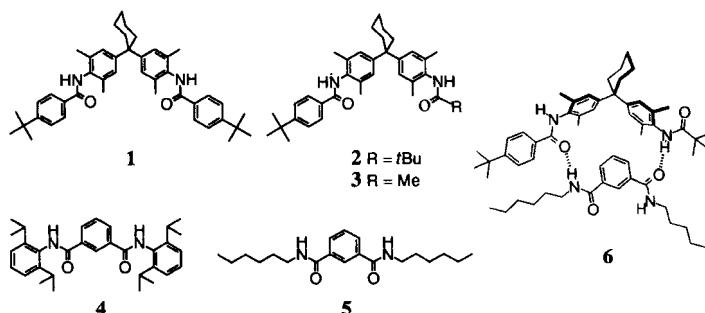


Strategien zur Quantifizierung schwacher intermolekularer Wechselwirkungen aus Gleichgewichtsuntersuchungen mit supramolekularen Komplexen

Kommentar von Hans-Jörg Schneider*

Hunter et al. haben kürzlich Gleichgewichtskonstanten von H-Brücken-gebundenen Komplexen beschrieben, bei denen zwei H-Brücken zwischen Amideinheiten konstant gehalten wurden, während die Seitenketten entweder Phenyl- oder Alkylgruppen enthielten.^[1] Auf der Basis von – etwas irreführend so genannten – thermodynamischen Cyclen haben sie aus diesen Daten ein Inkrement für die Phenyl-Phenyl- oder π - π -Wechselwirkung von $(1.4 \pm 0.8) \text{ kJ mol}^{-1}$ abgeleitet. Einige in dieser Arbeit gemachten Annahmen sind fragwürdig (siehe unten), und die Schlüsse vernachlässigen in einem beträchtlichen Ausmaß verfügbare Literatur und entsprechende Daten. Untersuchungen von Gleichgewichten bei „einfachen“ Substraten mit nur einem Bindungszentrum haben über Jahrzehnte eine große Datenmenge zu nichtkovalenten Wechselwirkungen geliefert.^[2] Die Skalierungen für solche Interaktionen basieren auf Tausenden von Messungen, weisen jedoch Nachteile auf, besonders weil die Assoziante und deren Strukturen oft schlecht definiert sind. Wir haben in zahlreichen Publikationen gezeigt,^[3] daß supramolekulare Komplexe in der Tat vielversprechende Objekte sind, um Inkremente für die Gibbs-Bindungsenergien zu ermitteln. Man kann dazu gut geordnete Komplexe mit zahlreichen Bindungsstellen untersuchen, wie sie auch von Hunter et al.^[1] genutzt werden. Wie schon früher gezeigt^[4] können in solchen Komplexen einige Wechselwirkungen konstant gehalten werden, während die zu eruiierenden anderen – vorzugsweise die schwächeren – variiert werden. Anders als bei Hunter et al.^[1] beruhen unsere Inkremente auf der Analyse von zahlreichen unterschiedlichen Komplexen. Der Nachweis konstanter additiver Inkremente bei einer zunehmenden Zahl an Interaktionen läßt außerdem Schlüsse darauf zu, inwieweit Entropieeffekte^[5] die Interpretation beeinträchtigen können. Die Moleküle 1–5^[1] sind nicht so „rigide“ wie angenommen: Jeder Ligand enthält mehrere benzyllische Bindungen, um die Rotationen möglich sind, so daß bei der Komplexbildung eine Abnahme der Zahl an Freiheitsgraden eintreten kann. Zu bemerken ist ferner, daß das angegebene π - π -Inkrement nur der Energieunterschied gegenüber Alkyl-Alkyl-Wechselwirkungen ist.

Die Autoren haben darüber hinaus ihren Wert für die Amid-Wasserstoffbrückenbindung (aus ihrem Komplex D (hier als 6



bezeichnet) beispielsweise $5.7/2 \approx 2.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ pro Bindung) nicht mit dem aus vielen anderen Studien verglichen.^[6] Wir haben aus zahlreichen Daten in Chloroform als Solvens schon früh ein Inkrement von $(5 \pm 1) \text{ kJ mol}^{-1}$ pro Brücke abgeleitet.^[6a] Dieses ist sogar noch höher (7 kJ mol^{-1})^[6e], wenn – wie in Systemen ähnlich 6^[1] – keine sekundären Wechselwirkungen die primäre Wasserstoffbrückenbindung schwächen. Ein Grund für die erhebliche Abweichung des von Hunter et al.^[1] genannten Wertes von den Literaturdaten^[6] könnte sein, daß die optimale H-Brücken-Konformation in Komplexen wie 6 mit dem gleichzeitigen Auftreten ungünstiger enthalpischer oder entropischer Wechselwirkungen, bedingt z. B. durch die Alkylseitenketten, erkauft werden muß. Ähnlich könnte die auffällige Differenz bei den CMe_3 - π -Wechselwirkungen^[1] zu den Resultaten von Wilcox et al.^[7] erklärt werden. Als Standardmethode, um eine möglicherweise mangelhafte geometrische Harmonie auszuschließen, empfehlen sich hier Molekülmechanikrechnungen.

Die wichtigste Lehre aus der Analyse experimentell abgeleiteter Werte für nichtkovalente Wechselwirkungen ist, daß man die Vorteile maßgeschneiderter Wirt-Gast-Komplexe mit den traditionellen Methoden von Linearen-Freie-Enthalpie-Beziehungen verbinden sollte. Aus guten Gründen enthalten einige Datenbanken für Donor-Acceptor-Wechselwirkungen bis zu 10000 Messungen^[2b], anhand derer gesicherte Skalen für entsprechende Bindungsinkremente aufgestellt werden können. Wenn schon beim Studium von gut definierten Reaktionen mit Bindungsbruch oder -bildung z. B. eine Hammett-Korrelation mit weniger als zehn Reaktionen oder Punkten kaum akzeptabel ist, so gilt dies erst recht für die Analyse nichtkovalenter Komplexe, die sich durch wesentlich mehr Freiheitsgrade und eine Summe schwacher, sich oft gegenseitig beeinflussender Wechselwirkungen auszeichnen. Die zahlreichen Daten über supramolekulare

* Prof. Dr. H.-J. Schneider
Fachbereich Organische Chemie der Universität
D-66041 Saarbrücken
Telefax: Int. + 681/302-4105
E-mail: CH12hs@SBUSOL.RZ.UNI-SB.DE

Komplexe und die für ihre Verwertung beschriebenen Verfahren ergeben bereits jetzt eine reiche Quelle für die Quantifizierung intermolekularer Kräfte.

Stichworte: Korrespondenzen • Molekulare Erkennung • Wasserstoffbrücken • π - π -Wechselwirkungen

Eingegangen am 17. Dezember 1996 [C20016]

- [1] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. C. Morales, E. M. Seward, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1542.
 [2] a) M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 73; b) O. A. Raevsky, V. Y. Grigoriev, D. B. Kireev, N. S. Zefirov, *Quant. Struct. Act. Relat.* **1992**, *11*, 49; O. A. Raevsky, *Russ. Chem. Rev.* **1990**, *59*, 219; c) R. S. Drago, *Structure and*

- Bonding*, Springer, Heidelberg, **1973**, S. 73; d) V. Gutmann, *The Donor–Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**.
 [3] a) H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417; b) *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 227; c) H.-J. Schneider, I. Theis, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 757; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 753.
 [4] H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7698; H.-J. Schneider, T. Blatter, B. Palm, U. Pfingstag, V. Rüdiger, I. Theis, *ibid.* **1992**, *114*, 7704.
 [5] M. I. Page, W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 1678.
 [6] a) A. D. Hamilton, *Adv. Supramol. Chem.* **1990**, *1*, 1; b) S. C. Zimmerman, T. J. Murray, *Philos. Trans. R. Soc. London A* **1993**, *49*; c) R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* **1995**, *270*, 1485; d) H.-J. Schneider, R. K. Juneja, S. Simova, *Chem. Ber.* **1989**, *112*, 1211; e) J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446, zit. Lit.
 [7] S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4497.

Stellungnahme von Christopher A. Hunter*

Reference^[1] describes a new method that we have developed for quantifying noncovalent interaction energies in a synthetic supramolecular system. The viability of the approach was demonstrated by measuring a weak aromatic interaction, and while the value obtained is not in itself particularly significant, the success of the methodology opens the way for the kind of systematic structure–activity studies that have not been possible before. With the exception of studies on simple functional group interactions like hydrogen bonding, the data on small molecule interactions are of limited utility, because the orientation of the interacting groups (often not known) changes from one complex to the next. Supramolecular systems can overcome this problem, but the thermodynamic analysis is complicated by the many different interactions which are present. The advantage of the zipper system is that *both* interacting groups can be modified easily without disturbing the central recognition motif. This allows us to use the double mutant cycles that have proved so powerful for studying functional group interactions in proteins. This approach not only factors out contributions from the other interactions that are present but also removes many potential sources of error such as restriction of rotation of the cyclohexyl–anilide bonds in **1**, **2**, and **3**. The utility of quantitative studies of weak intermolecular interactions is limited by

the choice of the experimental system used, and we do not claim that the zippers are ideal in any absolute sense. There are limitations: we assume that the alkyl groups do not interact; the binding constants are small; entropy–enthalpy compensation is not accounted for in the analysis. However, the zippers do offer significant advantages over other systems in the literature.

The experimental binding constant for complex **D** (shown here as **6**) appears not to agree with the literature values for the magnitude of a hydrogen bond, but this is exactly what one should expect. The observed free energy of complexation is the sum of an enthalpic contribution, in this case from hydrogen bonds and aromatic interactions, and an entropic contribution due to loss of translational and rotational degrees of freedom on formation of the complex. We have not yet measured the magnitude of the entropy changes in this system, but it is clear that the free energy of complexation is not equal to the total enthalpy of hydrogen bonding. It will be substantially lower due to the large entropy change. There is no discrepancy here.

This paper reports our first attempt to measure a noncovalent interaction using this approach. We have not yet made many measurements, but in the systems we are currently studying, we are finding consistent results and useful structure–activity relationships. This work will be reported in due course and will answer the criticism about the number and range of interactions examined.

[*] Dr. C. A. Hunter
 Krebs Institute for Biomolecular Science
 Department of Chemistry, University of Sheffield
 Sheffield S3 7HF (Großbritannien)
 Telefax: Int. +114/273-8673
 E-mail: C. Hunter@Sheffield.ac.uk

[1] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. C. Morales, E. M. Seward, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1542.