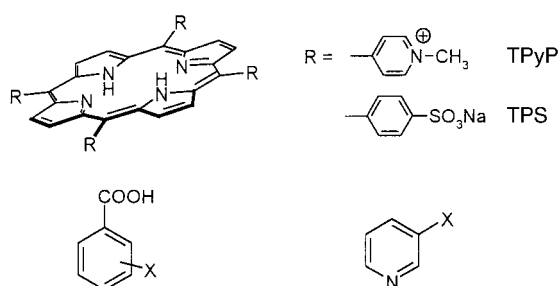


# Additivität und Quantifizierung dispersiver Wechselwirkungen – von Cyclopropyl- bis zu Nitrogruppen; Messungen an Porphyrinderivaten\*\*

Tianjun Liu und Hans-Jörg Schneider\*

Die Untersuchung supramolekularer Komplexe eröffnet Wege zur Identifizierung nichtkovalenter Wechselwirkungen, die auch für die Biologie und die Materialwissenschaften von Bedeutung sind. Ein bekanntes Beispiel ist das Auffinden von High-Order-Effekten in Form von Kationen- $\pi$ -Wechselwirkungen bei organischen Wirt-Gast-Komplexen.<sup>[1]</sup> Dispersive Van-der-Waals-Wechselwirkungen haben sich bisher einer entsprechenden empirisch begründeten Charakterisierung entzogen. Zugleich stößt ihre theoretische Berechnung wegen der notwendigen Berücksichtigung von Polarisierungen auf große Probleme.<sup>[2]</sup> Wir berichten hier über systematische Analysen von Wirt-Gast-Komplexen mit Porphyrinderivaten in Wasser als Wirtmolekülen, welche erstmals die eindeutige Identifizierung dispersiver Wechselwirkungen ermöglichten und allgemein anwendbare Energie-Inkrementen lieferten.

Porphyrine sind nach der Einführung von Pyridinium- oder Sulfonsäure-Einheiten (TPyP oder TPS, Schema 1) in den *meso*-Positionen wasserlöslich und eignen sich gut zur Analyse nichtkovalenter Wechselwirkungen.<sup>[3]</sup> Sie zeigen eine



Schema 1. Strukturen der Porphyrine TPyP und TPS sowie die allgemeinen Formeln der als Gäste verwendeten Benzoesäuren B und Pyridine Py.

intensive Absorptionsbande bei ca. 400 nm (Soret-Bande), die als Sonde für die UV-spektroskopische Ermittlung von Gleichgewichtskonstanten genutzt werden kann. Vor allem aber sind Porphyrine wegen ihrer großen Oberfläche relativ unkritisch hinsichtlich der erforderlichen geometrischen Anpassung zwischen Wirt- und Gastmolekül, solange Letzteres klein genug ist. Darüber hinaus sind nichtkovalente Wechselwirkungen mit Porphyrinen und verwandten Verbindungen von erheblicher Bedeutung in biologischen Systemen.<sup>[4]</sup>

[\*] Prof. Dr. H.-J. Schneider, Dr. T. Liu  
FR Organische Chemie der Universität des Saarlandes und  
Institut für Neue Materialien  
66041 Saarbrücken (Deutschland)  
Fax: (+49) 681-302-4105  
E-mail: ch12hs@rz.uni-sb.de

[\*\*] Diese Arbeiten wurden von der DFG finanziell unterstützt. T.L. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Die Identifizierung nichtkovalenter Wechselwirkungen in supramolekularen Strukturen ist von beschränktem Wert, wenn die Wechselwirkungen nicht mit hinreichend vielen Systemen<sup>[5]</sup> energetisch quantifiziert werden. Mit der bereits beschriebenen Methodik<sup>[6]</sup> haben wir die Komplexierungskonstanten *K* für viele Gäste (Tabelle 1 und 2 sowie Tabelle I der Hintergrundinformationen) und die Porphyrine TPyP und

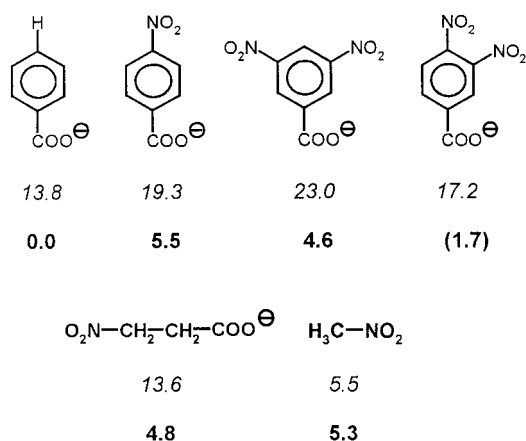
Tabelle 1. Substituenten X der Benzoesäurederivate **B1–B29**, deren Komplexierung mit den Porphyrinderivaten TPyP und TPS untersucht wurde.

X	X	X
<b>B1</b> H	<b>B11</b> 4-I	<b>B21</b> 3-NO <sub>2</sub>
<b>B2</b> 4-CH <sub>3</sub>	<b>B12</b> 4-OCH <sub>3</sub>	<b>B22</b> 4-NO <sub>2</sub>
<b>B3</b> 3,5-Dimethyl	<b>B13</b> 4-COOCH <sub>3</sub>	<b>B23</b> 3,5-Dinitro
<b>B4</b> 4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<b>B14</b> 4-COCH <sub>3</sub>	<b>B24</b> 3,4-Dinitro
<b>B5</b> 3-CH <sub>2</sub> Cl	<b>B15</b> 3,5-Dimethoxy	<b>B25</b> 3,4-Difluor
<b>B6</b> 4-CH <sub>2</sub> Cl	<b>B16</b> 4-NH <sub>2</sub>	<b>B26</b> 3,5-Difluor
<b>B7</b> 4-CH=CH <sub>2</sub>	<b>B17</b> 4-SCH <sub>3</sub>	<b>B27</b> 3,4-Dichlor
<b>B8</b> 4-F	<b>B18</b> 4-CN	<b>B28</b> 3,5-Dichlor
<b>B9</b> 4-Cl	<b>B19</b> 4-CONH <sub>2</sub>	<b>B29</b> 3,5-Dibrom
<b>B10</b> 4-Br	<b>B20</b> 2-NO <sub>2</sub>	

Tabelle 2. Weitere Verbindungen, deren Komplexierung mit den Porphyrinderivaten TPyP und TPS untersucht wurde.

X		
	<i>Pyridine</i>	<i>Peptide und andere</i>
<b>Py1</b> H		<b>Pp3</b> Gly-Gly-OH
<b>Py2</b> 3-Br		<b>Pp4</b> Gly-Gly-Gly-Gly-OH
<b>Py3</b> 3-CN		<b>Pp5</b> Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-OH
<b>Py4</b> 3-OCH <sub>3</sub>		<b>M1</b> HC≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH
<b>Py5</b> 3-I		<b>M2</b> HOCH <sub>2</sub> C≡CC=CH <sub>2</sub> OH
		<b>M3</b> CH <sub>2</sub> =CHCOOH
		<b>M4</b> CH <sub>2</sub> CH=CHCOOH
	<i>X-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH</i>	<b>M5</b> Cyclopropyl-COOH
<b>Pr1</b> H		<b>M6</b> (Cyclopropyl) <sub>2</sub> CHOH
<b>Pr2</b> Br		<b>M7</b> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCOOH
<b>Pr3</b> I		<b>M8</b> CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>
<b>Pr4</b> NO <sub>2</sub>		<b>M9</b> NaNO <sub>3</sub>
		<b>M10</b> NaI

TPS als Wirtmoleküle bestimmt. Bei der Substratwahl wurde auf eine unterschiedliche Kombination der Bestandteile, z. B. Benzolkerne, Carboxylat- und Nitrogruppen, geachtet. Unsere Untersuchungen belegen eine erstaunliche Additivität der Komplexierungsenergiebeiträge der einzelnen Gruppen. Dies wird aus Schema 2 am Beispiel der untersuchten Nitroverbindungen ersichtlich: Der Ionenpaarbindung zwischen der Carboxylatgruppe und dem positiv geladenen Porphyrin kann man einen konstanten Wert von  $\Delta\Delta G = 5 \text{ kJ mol}^{-1}$  zuordnen, wie er in zahlreichen Komplexen bei den hier verwendeten Ionenstärken gefunden wird.<sup>[7]</sup> Dem Bindungsbeitrag des Benzolkerns ist aus früheren<sup>[6]</sup> und auch neueren Messungen (z. B. Vergleich von Verbindung **B1** und **Pr1**, Tabelle I der Hintergrundinformationen) ein  $\Delta\Delta G$ -Wert von rund  $8 \text{ kJ mol}^{-1}$  zuzuordnen (siehe Tabelle 3). Die  $\Delta\Delta G$ -Werte für die Ionenpaarbindung und für Benzol bestätigen die neuen Daten: Aus den gemessenen *K*-Werten dreier Nitrobenzoesäuren ergibt sich ein gleichbleibender Beitrag der Nitrogruppe von  $\Delta\Delta G = 5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ; dies gilt sogar innerhalb der Fehlergrenze für aliphatische Gastmoleküle wie



Schema 2. Experimentelle Bindungsenergien  $\Delta G$  [kJ mol<sup>-1</sup>] (kursiv) mit TPyP als Wirtverbindung (in Wasser bei 25 °C) und Bindungsenergie-Inkrementen  $\Delta\Delta G$  für die Nitrogruppe (fett);  $\Delta\Delta G$  ist die Differenz zwischen den  $\Delta G$ -Werten der Verbindungen mit R = NO<sub>2</sub> und R = H.

Nitromethan **M8** oder 3-Nitropropionsäure **Pr4**. Zu Abweichungen vom additiven Verhalten kommt es, wie bei Freie-Energie-Beziehungen, etwa vom Typ der Hammett-Korrelation, üblich, wenn sich Substituenten in vicinaler Position befinden (Beispiele: 2-Nitrobenzoesäure **B20** und 3,4-Dinitrobenzoesäure **B24**). In allen anderen Fällen waren die  $\Delta\Delta G$ -Beiträge der Substituenten zu den Gibbs-Komplexierungsenergien  $\Delta G$  additiv. Additivität und Anwendbarkeit der Inkrementen werden in Abbildung 1 durch eine Gegenüberstellung berechneter und gemessener  $\Delta G$ -Werte illustriert.

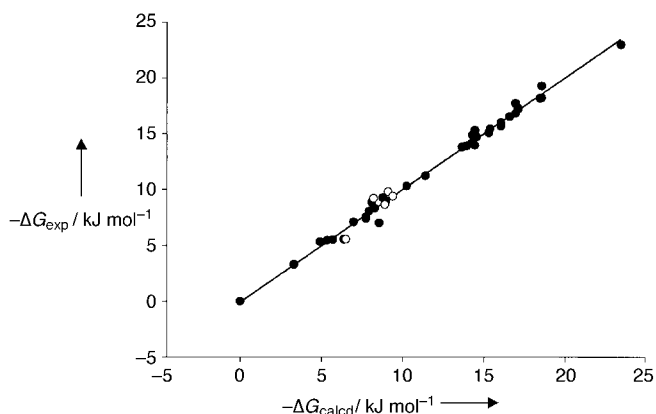


Abbildung 1. Berechnete gegen gemessene Gibbs-Komplexierungsenergien  $\Delta G$ . Berechnung mit Inkrementen aus Tabelle 3, Ausgleichsgerade mit Steigung  $m = 1.007$ , Korrelationskoeffizient  $r = 0.996$ . ●: Komplexe mit TPyP, ○: Komplexe mit TPS.

Anhand der Messdaten können zahlreichen Gruppen Bindungsenergie-Inkrementen  $\Delta\Delta G$  zugeordnet werden (Tabelle 3). Die Zunahme der Interaktionen mit steigender Polarisierbarkeit etwa innerhalb der Halogene lässt erkennen, dass es sich um dispersive Wechselwirkungen handelt.  $\pi$ -Elektronen liefern ebenfalls einen additiven Bindungsbeitrag.<sup>[6]</sup> In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, dass wir – erhebliche – nichtkovalente Wechselwirkungen der Cyclopropanringe beobachten können, die in Ein-

Tabelle 3. Bindungsenergie-Inkrementen  $\Delta\Delta G$  [kJ mol<sup>-1</sup>] für verschiedene Substituenten X.<sup>[a]</sup>

X	$\Delta\Delta G$	$n^{[b]}$	X	$\Delta\Delta G$	$n^{[b]}$
CH <sub>3</sub>	< 0.5	4	I	2.95	3
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0.6	1	NH <sub>2</sub>	0.9	1
CH=CH <sub>2</sub>	2.4	6	OCH <sub>3</sub>	1.75	3
C≡C-	2.6	1	COOCH <sub>3</sub>	3.1	1
Cyclopropyl	1.65	2	COCH <sub>3</sub>	3.15	1
Phenyl	8.3	6	SCH <sub>3</sub>	2.8	1
Pyridyl	6.4	5	CN	2.6	2
F	0.3	3	NO <sub>2</sub>	4.95	5
Cl	1.65	5	CONH <sub>2</sub>	2.85	5
Br	2.4	4			

[a]  $\Delta\Delta G$  berechnet aus Assoziationskonstanten mit Tetrapyrindiniumporphyrin TPyP (in Wasser, 298 K, pH 7.00 ± 0.01, Phosphatpuffer, Ionenstärke  $I = 0.05$  M, soweit nicht anders angegeben); Streuung der  $\Delta\Delta G$ -Werte für verschiedene Verbindungen: ± 0.25 kJ mol<sup>-1</sup> (± 0.35 kJ mol<sup>-1</sup> für R = I, COCH<sub>3</sub>). [b]  $n$ : Zahl der zur  $\Delta\Delta G$ -Berechnung jeweils verwendeten Verbindungen.

klang mit Bindungsmodellen für den Dreiring sind. Auffällig groß sind ferner die Beiträge der Amid- und speziell der Nitro-Funktion. Dass es sich bei den untersuchten Wechselwirkungen nicht um Donor-Acceptor- oder um elektrostatische Wechselwirkungen handelt, wird dadurch belegt, dass mit anionischen wie mit kationischen Wirtverbindungen (TPS bzw. TPyP) die gleichen  $\Delta G$ -Werte erhalten werden. Dabei müssen vorhandene Salzbrücken bei der Berechnung berücksichtigt werden (Tabelle II der Hintergrundinformationen). Ebenso ist der gleichartige, immer affinitätserhöhende Effekt z.B. der Nitro-, Amino- und Methoxygruppen in Benzoesäuren nur mit einem dispersiven Mechanismus vereinbar. Konjugative Wechselwirkungen in substituierten aromatischen Gastverbindungen spielen offenkundig keine signifikante Rolle, da für den Nitrosubstituenten in mono- und disubstituierten aromatischen wie auch in aliphatischen Verbindungen ein annähernd konstanter  $\Delta\Delta G$ -Wert ermittelt wurde.

Ein großes Problem bei der Analyse nichtkovalenter Wechselwirkungen in Wasser ist die Unterscheidung von solvophoben und lipophilen Effekten. Die vernachlässigbar kleinen Beiträge der Methylgruppen zeigen bereits, dass die beobachteten Assoziationen nur in geringem Maß auf hydrophoben Wechselwirkungen beruhen. Dies wird durch den Vergleich der Assoziationsenergien von Cyclohexancarbonsäure und Benzoesäure **B1** erhärtet: Obwohl die hydrophobe Fläche beider Sechsringe etwa gleich groß ist, zeigt Cyclohexancarbonsäure nur den für die Ionenpaarbindung typischen Wert  $\Delta G = 5$  kJ mol<sup>-1</sup>, während der Wert für Benzoesäure infolge des 6- $\pi$ -Elektronensystems  $\Delta G = 14$  kJ mol<sup>-1</sup> beträgt.<sup>[6]</sup> Ferner korrelieren die gemessenen Assoziationskonstanten (Tabelle I der Hintergrundinformationen) in keiner Weise mit der Lipophilie der verwendeten Substrate oder mit entsprechenden Substituenteneffekten nach Hansch et al.<sup>[8]</sup>

Die in Tabelle 3 aufgeführten Energie-Inkrementen lassen sich nicht nur auf Wechselwirkungen mit Porphyrinen anwenden. Solange ein ausreichender Kontakt zwischen den Oberflächen der Substituenten und denjenigen des Wirtmoleküls gegeben ist, kann man eine allgemeine Anwendbarkeit annehmen. Bei den aufgeführten  $\Delta\Delta G$ -Werten handelt es sich

wie bei den Substituentenkonstanten der Hammett-Beziehung um relative Größen, die z.B. bei Komplexen mit kleineren Wirtverbindungen oder bei Erhöhung der Ionenstärke der wässrigen Lösung um einen konstanten Faktor kleiner werden (ähnlich den Reaktionskonstanten  $\rho$  in Freie-Energie-Beziehungen). Bereits früher hatten wir beschrieben, dass die Komplexbildungsenergie bei sehr geringen Pufferkonzentrationen stark zunimmt,<sup>[9]</sup> und zwar weit stärker, als mit den bei Coulomb-Wechselwirkungen zu erwartenden Salzeffekten erklärt werden kann.

Der Zusatz organischer Solventien in wässrigem Medium führt bei solchen Wirt-Gast-Komplexen durch Verminderung nicht nur der hydrophoben, sondern auch anderer Wechselwirkungen zu einer kleineren Assoziationsenergie. Diederich et al.<sup>[10]</sup> haben schon früher darauf hingewiesen, dass Wasser aufgrund seiner extrem geringen Polarisierbarkeit ein hervorragendes Medium für die Maximierung vieler Wechselwirkungen ist.

Die Assoziationskonstante des Komplexes aus TPYP und 3,5-Dinitrobenzoesäure **B23** wurde in Abhängigkeit vom Ethanolgehalt einer Ethanol-Wasser-Mischung bestimmt. Abbildung 2 zeigt eine lineare Korrelation des Logarithmus

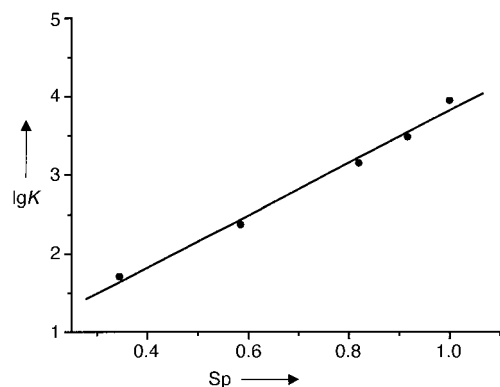


Abbildung 2. Solvenseffekt: Logarithmus der Assoziationskonstante,  $\lg K$ , für 3,5-Dinitrobenzoesäure und TPYP gegen den Solvophobie-Parameter,  $Sp$ , von Ethanol-Wasser-Mischungen. ●: experimentelle Daten; Ausgleichsgerade Steigung  $m = 3.33$ , Korrelationskoeffizient  $r = 0.995$ .

der Assoziationskonstante,  $\lg K$ , mit dem Solvophobie-Parameter  $Sp$ <sup>[11]</sup> ( $r = 0.995$ ). Mit nahezu gleichem Korrelationskoeffizienten wurde auch eine lineare Korrelation zwischen  $\lg K$  und der Solvenspolarität  $E_T$  ( $r = 0.999$ ), oder einfach dem Volumenanteil Alkohol, ermittelt<sup>[12]</sup> (Abbildungen 1 und 2 der Hintergrundinformationen). Die Steigung der Korrelationsgeraden  $\lg K$  gegen  $Sp$  ist mit  $m = 3.33$  wesentlich geringer als die bei Wirt-Gast-Komplexen mit Cyclodextrinen als Wirtverbindungen ( $m = 7.0$ ).<sup>[13]</sup> Letztere werden typischerweise durch hydrophobe Effekte stabilisiert.

Durch gezielte Untersuchung organischer Wirt-Gast-Komplexe gelang uns erstmals sowohl die mechanistische Differenzierung dispersiver Wechselwirkungen als auch die Quantifizierung einzelner Energiebeiträge zu dieser Wechselwirkung. Diese Art von zwischenmolekularen Kräften spielt eine große Rolle bei der Faltung von Proteinen, ihren Interaktionen mit vielen Liganden und bei Stapelwechselwirkungen zwischen Nucleobasen. Letztere sind inzwischen als der

dominierende Faktor bei der Bildung der Doppelhelix erkannt worden.<sup>[14]</sup> Die nun zugänglich gewordenen Beiträge einzelner Substituenten, z.B. der Aminogruppe, sind von besonderem Interesse, weil in gefalteten Nucleinsäuren häufig exocyclische Gruppen und weniger die  $\pi$ -Systeme selbst übereinander liegen.<sup>[15]</sup> Die rationale Entwicklung neuer Wirt-Gast-Systeme sowie neuer Materialien und das Kristall-Engineering können dadurch gewinnen, dass sich nunmehr einzelnen Gruppen Energiebeiträge zu dispersiven Wechselwirkungen zuordnen lassen. Aus den erhaltenen Daten ergibt sich z.B., dass das präparativ einfache Einbringen zweier Nitrogruppen zu den gleichen zwischenmolekularen Kräften führen kann wie das einer einzelnen Phenylgruppe. Hervorzuheben ist, dass die hier analysierten Wechselwirkungen ihre optimale Stärke nicht in organischen Solventien gewinnen, sondern in Wasser, im Gaszustand und vor allem im Festkörper.

Eingegangen am 20. November 2001 [Z18251]

- [1] F. Diederich, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 362; H.-J. Schneider, T. Blatter, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1163; T. J. Sheppard, M. A. Pettit, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1983; J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303.
- [2] Siehe z.B. P. Hobza, J. Sponer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3247; D. Feller, E. R. Davidson in *Computational Chemistry, Vol. 17* (Hrsg.: K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 1–43; S. Berski, Z. Latajka, *Comput. Chem.* **1997**, *21*, 347.
- [3] Übersicht: H.-J. Schneider, T. Liu, M. Sirish, V. Malinowski, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 779–786.
- [4] *The Porphyrin Handbook* (Hrsg.: K. M. Kadish, K. Smith, R. Guilard), Academic Press, San Diego, **1999**.
- [5] H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1072.
- [6] H.-J. Schneider, M. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7464.
- [7] H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417; A. M. Hossain, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1284.
- [8] C. Hansch, A. Kurup, R. Garg, H. Gao, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 619, zit. Lit.
- [9] M. Sirish, H.-J. Schneider, *Chem. Commun.* **2000**, 23.
- [10] D. B. Smithrud, T. B. Wyman, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5420, zit. Lit.
- [11] M. H. Abraham, P. L. Grellier, R. A. McGill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, 339.
- [12] Zu den Solvensparametern und ihren häufig beobachteten Interkorrelationen siehe C. Reichardt, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319; Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *21*, 409.
- [13] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6442.
- [14] E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1473; E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 990.
- [15] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, **1988**, S. 132 ff.