

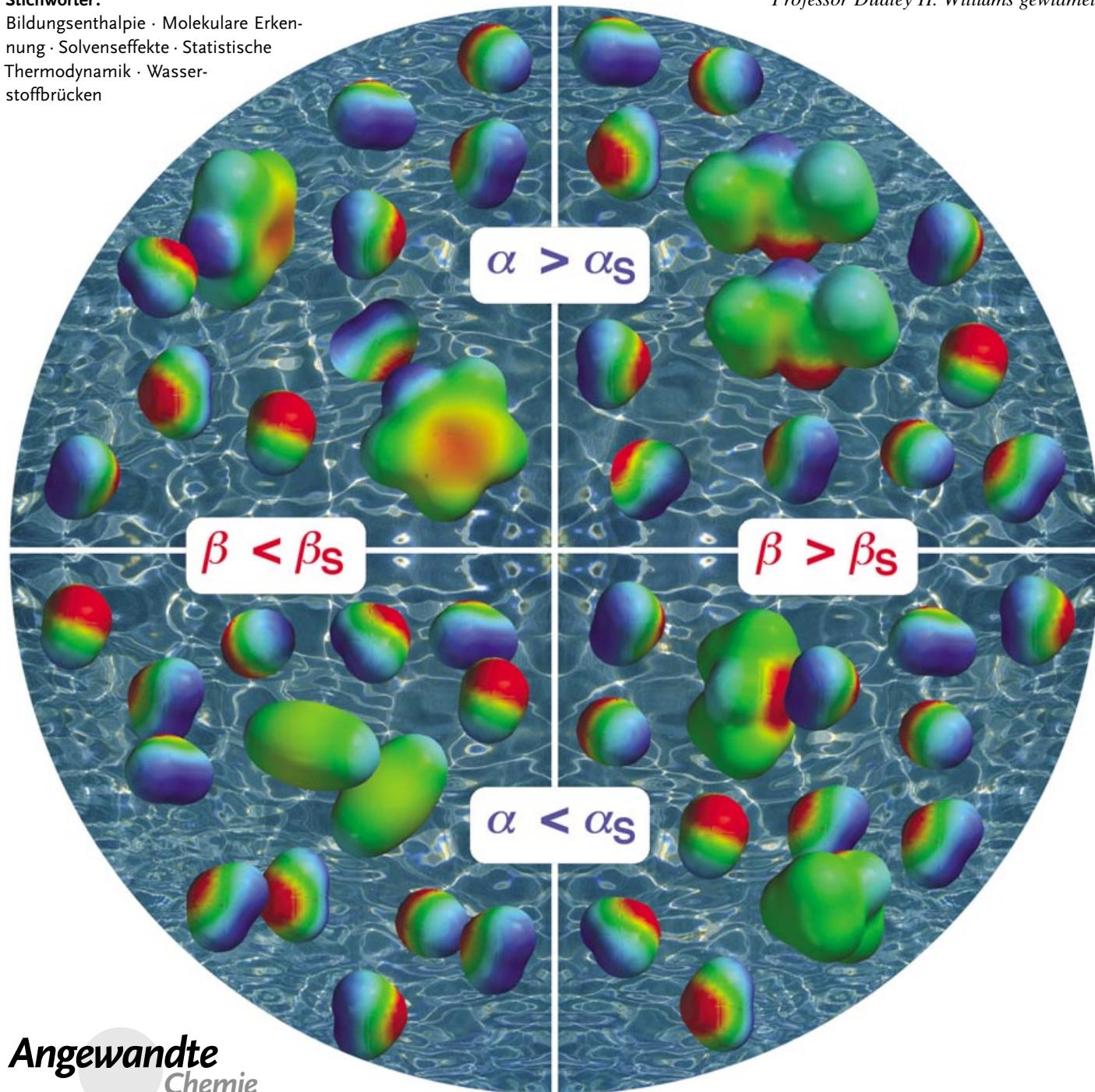
# Zwischenmolekulare Wechselwirkungen in Lösung: eine vereinfachende Quantifizierungsmethode

Christopher A. Hunter\*

**Stichwörter:**

Bildungsenthalpie · Molekulare Erkennung · Solvenseffekte · Statistische Thermodynamik · Wasserstoffbrücken

Professor Dudley H. Williams gewidmet



**Angewandte  
Chemie**

**M**olekulare Erkennungsvorgänge in Lösung werden von vielen Faktoren beeinflusst. Dies hat bisher verhindert, dass die zwischenmolekularen Wechselwirkungen auf einer quantitativen Ebene verstanden werden. Unser gegenwärtiger Ansatz besteht darin, diese Effekte phänomenologisch in einzelne Wechselwirkungen aufzuteilen, sie zu klassifizieren, zu benennen und dann getrennt zu behandeln: aromatische Wechselwirkungen, Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen, CH-O-Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen sind einige Beispiele.<sup>[1]</sup> Um hier Fortschritte zu erzielen, braucht es einen integrierten quantitativen Ansatz zur Bestimmung des relativen Ausmaßes der Wechselwirkungen, die das molekulare Erkennungsverhalten eines gegebenen Systems beeinflussen können. Hierzu wurde ein Modell entwickelt, das die theoretischen Ansätze und experimentellen Ergebnisse zu zwischenmolekularen Wechselwirkungen in der Gasphase, im festen Zustand und in Lösung stark vereinfacht beschreibt. Ziel ist es, eine halbquantitative thermodynamische Rangfolge dieser Effekte in Lösung bei Raumtemperatur zu erstellen.

## 1. Einführung

Wir wollen zuerst den Zusammenhang zwischen freier Enthalpie (Gibbs-Energie,  $G$ ), Enthalpie und Entropie betrachten. Zwischen diesen drei Größen besteht eine enge Beziehung, es ist aber die freie Enthalpie, die das Verhalten eines Systems bestimmt, und ihre experimentellen Werte sind einfach zu interpretieren: Ist der Komplex stabiler als die getrennten Teilchen oder nicht? Zwar bieten Entropie und Enthalpie nützliche Konzepte, um die verschiedenen Faktoren zu verstehen, die zur freien Enthalpie einer zwischenmolekularen Wechselwirkung beitragen, die Interpretation experimenteller Werte von  $\Delta H$  und  $\Delta S$  ist allerdings selbst für einfache Systeme problematisch. Die Enthalpie- und Entropieänderungen, die für zwischenmolekulare Wechselwirkungen beobachtet werden, können bereits bei kleinen Änderungen am System stark fluktuieren und sich darüber hinaus gegenseitig so kompensieren, dass sich die freie Enthalpie nur geringfügig ändert.<sup>[2]</sup> Ein klassisches Beispiel für einen Prozess, der mit einer Kompensation großer Enthalpie- und Entropieänderungen einhergeht, ist die Phasenumwandlung. Die Werte von  $\Delta H$  und  $\Delta S$  geben Auskunft über Änderungen in der Struktur oder Organisation eines Systems, hängen aber nicht notwendigerweise mit der Gesamtstabilität zusammen. Die Thermodynamik des hydrophoben Effekts verdeutlicht diesen Sachverhalt.<sup>[3]</sup> Die Änderung der freien Enthalpie bei der Lösung einer polaren Verbindung in Wasser weist über den gesamten Temperaturbereich von 0 bis 100 °C einen großen und positiven Betrag auf, der sich nicht signifikant ändert. Die dazugehörigen Entropie- und Enthalpieänderungen variieren allerdings beträchtlich, sodass bei niedrigen Temperaturen der entropische Anteil und bei hohen Tempe-

## Aus dem Inhalt

1. Einführung	5425
2. Theoretische Überlegungen	5426
3. Einschränkungen der relativen Molekülbewegungen: energetische Betrachtung	5427
4. Molekulare elektrostatische Oberflächenpotentiale	5428
5. Desolvatisierung	5429
6. Solvophobe Wechselwirkungen	5431
7. Solventien mit mehreren H-Brücken-Donoren und -Aczeptoren	5433
8. Löslichkeit	5434
9. Zusammenhang zwischen $\alpha$ und $\beta$ und der chemischen Struktur	5435
10. Schlussfolgerungen	5437

raturen der enthalpische Anteil dominiert. Das soll nicht heißen, dass Enthalpie und Entropie keine nützlichen Größen wären. Sie enthalten wichtige Informationen über Strukturänderungen, die beispielsweise für das Verständnis der Bindung von Agonisten und Antagonisten an biologische Rezeptoren wesentlich sind – über die Gesamtstabilität oder die Bindungsaaffinität eines Systems geben sie allerdings keine Auskunft.<sup>[4]</sup>

Wir werden uns daher auf die freie Enthalpie als die entscheidende Größe für das Verständnis von intermolekularen Wechselwirkungen in Lösung konzentrieren. Alle Beiträge von Faktoren wie der ungünstigen Entropieänderung bei der Bildung eines Komplexes aus zwei Molekülen oder der günstigen Enthalpieänderung bei der Bildung einer Wasserstoffbrücke werden wir als Terme der freien Enthalpie betrachten. Derartige Methoden zur Zerlegung der freien Enthalpie in Einzelterme wurden relativ erfolgreich angewendet, und offenbar lassen sich Beiträge zur freien Enthalpie in erster Näherung als additiv ansehen.<sup>[5]</sup>

[\*] Prof. C. A. Hunter  
Centre for Chemical Biology  
Krebs Institute for Biomolecular Science  
Department of Chemistry  
University of Sheffield  
Sheffield S3 7HF (Großbritannien)  
Fax: (+44) 114-273-8673  
E-mail: c.hunter@shef.ac.uk

## 2. Theoretische Überlegungen

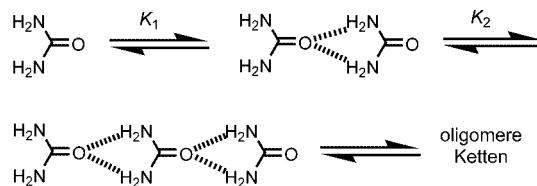
Die grundlegende Theorie der intermolekularen Wechselwirkungen in der Gasphase separiert die Enthalpie der Wechselwirkung zwischen zwei Molekülen in vier Komponenten: Repulsionswechselwirkungen der Elektronenhüllen bei kleinen Abständen der Teilchen, Induktionswechselwirkungen zwischen der permanenten Ladungsverteilung des einen Moleküls und einer durch Induktion veränderten Ladungsverteilung des anderen Moleküls, Dispersionswechselwirkungen zwischen gegenseitig induzierten Dipolmomenten und elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den permanenten Ladungsverteilungen der beiden Moleküle.<sup>[6,7]</sup> Im Folgenden werden wir diese Faktoren einzeln betrachten.

### 2.1. Repulsion

Die repulsiven Wechselwirkungen zwischen den Elektronenhüllen definieren lediglich das Molekülvolumen, d.h., bei Molekülen, die sich im Van-der-Waals-Kontakt befinden, kann der Beitrag des Repulsionsterms zur zwischenmolekularen Wechselwirkung vernachlässigt werden.

### 2.2. Induktion

Es gibt zwar einige Belege für Induktionswechselwirkungen in Komplexen organischer Moleküle, der Effekt ist aber eher klein.<sup>[8]</sup> Zum Beispiel bildet Harnstoff in organischen Lösungsmitteln lineare wasserstoffverbrückte Oligomere mit jeweils zwei Wasserstoffbrücken zwischen zwei Molekülen (Abbildung 1).<sup>[9]</sup> Der erste Schritt zur Bildung des Oligomers



**Abbildung 1.** Harnstoff bildet in Benzol ein lineares wasserstoffverbrücktes Oligomer. Der Wert von  $K_1$  beträgt  $400 \text{ M}^{-1}$ , der von  $K_2$   $900 \text{ M}^{-1}$ . Der Unterschied beruht auf der Polarisierung der Moleküle durch die Wasserstoffbrücken im Dimer, die eine Stärkung des zweiten Wasserstoffbrückenpaars im Trimer zur Folge hat.



Chris Hunter studierte an der Universität Cambridge und promovierte 1989. Von 1989 bis 1991 war er Lecturer an der Universität Otago, 1991 wechselte er an die Universität Sheffield, wo er gegenwärtig Professor für Chemie ist. Seine Forschungsinteressen gelten experimentellen und theoretischen Aspekten der molekularen Erkennung und deren Anwendung in Design und Synthese.

ist die Bildung eines Harnstoffdimers. Im Dimer sind die Harnstoffeinheiten so polarisiert, dass  $K_2$  für die Anlagerung einer dritten Harnstoffeinheit an die Kette größer ist als  $K_1$  für die Bildung des Dimers. Allerdings trägt dieser Effekt nur zu einem Bruchteil zur Enthalpie der Wasserstoffbrücken bei ( $1 \text{ kJ mol}^{-1}$  Änderung bei  $20\text{--}25 \text{ kJ mol}^{-1}$  für die Harnstoff-Harnstoff-Wasserstoffbrücke, siehe Abschnitt 5). Daher können wir in erster Näherung auch die Induktionseffekte vernachlässigen.

### 2.3. Dispersion

Die Größe der Dispersionswechselwirkung zwischen zwei Atomen  $i$  und  $j$  ( $E_{ij}$ ) hängt von den atomaren Polarisierbarkeiten ( $\alpha_i$  und  $\alpha_j$ ) und der Zahl der Valenzelektronen ( $N_i$  und  $N_j$ ) ab. Im Abstand  $r_{ij}$  der Atome kann  $E_{ij}$  nach der Slater-Kirkwood-Methode abgeschätzt werden [Gl. (1) und (2);  $c$  ist eine Konstante].<sup>[10]</sup>

$$E_{ij} = \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (1)$$

$$B_{ij} = c \frac{\alpha_i \alpha_j}{\sqrt{\alpha_i/N_i} + \sqrt{\alpha_j/N_j}} \quad (2)$$

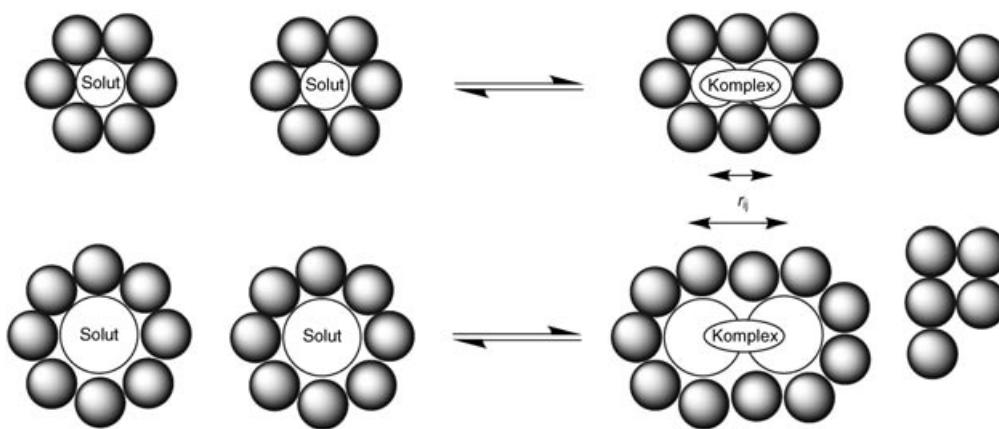
Tabelle 1 zeigt die Werte der Konstanten  $B_{ij}$  für einige Atome der zweiten und dritten Periode. Erwartungsgemäß weisen die größeren, weicheren Atome größere  $B_{ij}$ -Werte auf, was aber nicht notwendigerweise gleichbedeutend mit größeren Dispersionswechselwirkungen ist. Größere Atome

**Tabelle 1:** Relative Werte von  $B_{ij}$  für einige Atome der zweiten und dritten Periode.<sup>[a]</sup>

	C	N	O	F	P	S	Cl
C	1.0	0.7	0.6	0.4	1.8	1.6	1.3
N	0.7	0.6	0.5	0.4	1.3	1.2	1.0
O	0.6	0.5	0.4	0.3	1.0	0.9	0.8
F	0.4	0.4	0.3	0.2	0.8	0.7	0.6
P	1.8	1.3	1.0	0.8	3.3	2.9	2.4
S	1.6	1.2	0.9	0.7	2.9	2.6	2.2
Cl	1.3	1.0	0.8	0.6	2.4	2.2	1.8

[a] Relativ zur C-C-Wechselwirkung. Die Werte wurden mit Gleichung (2) und den atomaren Polarisierbarkeiten  $\alpha_i$  und  $\alpha_j$  aus Lit. [10b] berechnet.

nehmen im Van-der-Waals-Kontakt größere Abstände ein, und die Dispersionsenergie ist proportional zu  $r_{ij}^{-6}$  [Gl. (1)]. Überdies treten in Lösungen konkurrierende Wechselwirkungen mit dem Solvens auf. Da große Atome mehr Solvensmoleküle in ihrer unmittelbaren Umgebung aufweisen als kleine, werden bei der Komplexbildung auch mehr Solvensmoleküle verdrängt (Abbildung 2). In Lösung sind die Oberflächen aller Moleküle von anderen Molekülen vollständig bedeckt, und das in Abbildung 2 dargestellte Gleichgewicht ist gleichbedeutend mit einer Neuordnung der molekularen Oberflächen, die in Kontakt sind. Der relevante



**Abbildung 2:** Größere und stärker polarisierbare Atome weisen einen größeren  $B_{ij}$ -Wert auf, aber auch der Kern-Kern-Abstand  $r_{ij}$  und die Zahl der verdrängten Solvensmoleküle sind größer. In erster Näherung heben sich diese Effekte gegenseitig auf. Die Dispersionswechselwirkungsenergie pro Kontaktobерflächeneinheit ist fast konstant und unabhängig von der Atomart. Die Gesamtgröße der Kontaktobерfläche ändert sich in dem gezeigten Gleichgewicht nicht, daher ist die Änderung der Dispersionsenergie bei der Wechselwirkung zweier Moleküle in Lösung klein.

Parameter zum Vergleich von Dispersionswechselwirkungen in Lösung ist deshalb die Wechselwirkungsenergie pro Einheit Kontaktobерfläche. Tabelle 2 zeigt, dass dieser Parameter bemerkenswert wenig mit dem Atomtyp variiert.<sup>[11]</sup> Die Wechselwirkungen mit Atomen der dritten Periode sind

**Tabelle 2:** Relative Werte der Dispersionswechselwirkungsenergie pro Kontaktobерflächeneinheit für einige Atome der zweiten und dritten Periode.<sup>[a]</sup>

	C	N	O	F	P	S	Cl
C	1.0	1.0	1.1	1.1	1.5	1.4	1.1
N	1.0	0.9	1.0	1.1	1.5	1.3	1.1
O	1.1	1.0	1.0	1.1	1.6	1.4	1.2
F	1.1	1.1	1.1	1.1	1.6	1.5	1.3
P	1.5	1.5	1.6	1.6	2.1	1.8	1.5
S	1.4	1.3	1.4	1.5	1.8	1.6	1.4
Cl	1.1	1.1	1.2	1.3	1.5	1.4	1.2

[a] Die Dispersionsenergie wurde mit Gleichung (1) und den Atomradien aus Lit. [10b] berechnet. Die Kontaktobерfläche wurde als proportional zur Oberfläche des kleineren der beiden Atome angesehen.

geringfügig größer als bei der zweiten Periode, aber in erster Näherung können wir annehmen, dass die Änderung der Dispersionsenergie vernachlässigbar ist, wenn zwei in der Form komplementäre Moleküle in Lösung wechselwirken.<sup>[12]</sup>

Wenn Cl···Cl-Wechselwirkungen erheblich günstiger wären als C···C-Wechselwirkungen, wäre Tetrachlorkohlenstoff ein schlechtes Solvens für unpolare organische Moleküle, was aber nicht der Fall ist. Wie aus dem experimentellen Verhalten erwartet, haben die Dispersionswechselwirkungen pro Oberflächeneinheit für C···C, C···Cl und Cl···Cl sehr ähnliche Werte. Da die Dispersionsenergie für die Wechselwirkung zweier Methylgruppen ungefähr 2 kJ mol<sup>-1</sup> beträgt, resultieren aus den geringen Schwankungen in Tabelle 2 keine großen Änderungen der freien Enthalpie.<sup>[13]</sup>

## 2.4. Elektrostatisik

Da Repulsion, Induktion und Dispersion wie erörtert nur geringfügig zu den intermolekularen Wechselwirkungen beitragen, bleibt die Elektrostatisik als der entscheidende Faktor übrig. Das macht unseren Ansatz sehr einfach, und es gibt darüber hinaus überzeugende experimentelle Beweise für die dominante Rolle der Elektrostatisik bei zwischenmolekularen Wechselwirkungen. Die Assoziationskonstanten  $K$  für eine große Zahl von zwischenmolekularen Wechselwirkungen wurden in

der Gasphase und in Lösung gemessen. Bei einfachen Molekülen können diese Daten als paarweise Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen zwei funktionellen Gruppen interpretiert werden, und bemerkenswerterweise lassen sich die Ergebnisse durch eine einfache Beziehung beschreiben [Gl. (3)].<sup>[14]</sup>  $c_1$  und  $c_2$  sind Konstanten, deren Wert vom

$$\lg K = c_1 \alpha_2^H \beta_2^H + c_2 \quad (3)$$

Solvans abhängt; die Konstanten  $\alpha_2^H$  und  $\beta_2^H$  hängen von den funktionellen Gruppen ab und beschreiben die H-Brücken-Donor- und H-Brücken-Acceptoreigenschaften der Moleküle.

Gleichung (3) ist äquivalent zu einem Ausdruck der Elektrostatisik der Wasserstoffbrückenwechselwirkung, der die freie Wechselwirkungsenergie mit dem Produkt aus der positiven Ladung des Wasserstoffbrücken-Donors,  $\alpha_2^H$ , und der negativen Ladung des Wasserstoffbrücken-Acceptors,  $\beta_2^H$ , verknüpft.<sup>[15]</sup> Tatsächlich wurden  $\alpha_2^H$  und  $\beta_2^H$  mit berechneten molekularen Eigenschaften korreliert, wie der atomaren Ladung und dem elektrostatischen Potential.<sup>[16]</sup> Die Konstante  $c_1$  hängt vom Solvens ab: wie bei elektrostatischen Wechselwirkungen erwartet, nimmt ihr Wert zu, wenn die Polarität des Solvens abnimmt. Die Konstante  $c_2$  beträgt  $-1.0 \pm 0.1$  und ist relativ indifferent gegen das Solvens; offenbar beschreibt  $c_2$  eine grundlegende Eigenschaft der Wechselwirkung zwischen zwei beliebigen Molekülen.

## 3. Einschränkungen der relativen Molekülbewegungen: energetische Betrachtung

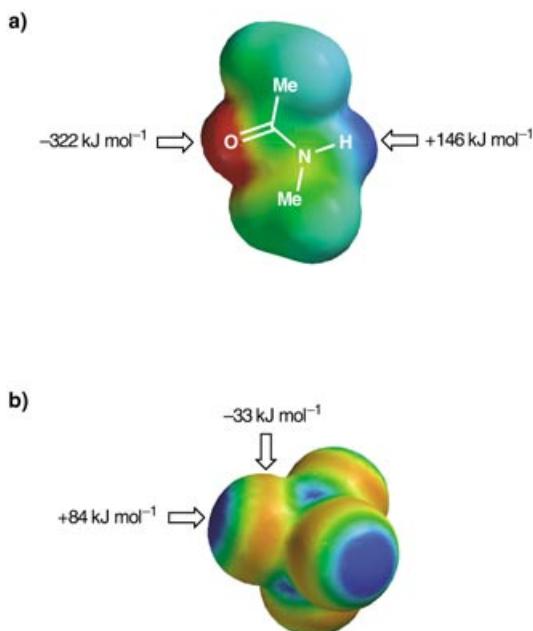
Für die Wechselwirkung zwischen zwei unpolaren Körpern, z.B. Neonatomen, gilt  $\alpha_2^H = \beta_2^H = 0$ , sodass Gleichung (3) eine Assoziationskonstante von etwa  $0.1 \text{ M}^{-1}$  liefert. Das bedeutet, dass bei Konzentrationen über  $10 \text{ M}$  die Komplexbildung von zwei Neonatomen berücksichtigt werden muss,

obwohl keine polaren Gruppen zur Wasserstoffbrückenbildung vorhanden sind.  $10\text{ M}$  entspricht ungefähr der Konzentration der reinen Flüssigphase, in der definitionsgemäß umfangreiche zwischenmolekulare Wechselwirkungen auftreten. Der  $c_2$ -Term repräsentiert somit die freie Enthalpie, die aufgewendet werden muss, um aus zwei Molekülen in Lösung einen nichtkovalenten Komplex zu bilden. Die Größe dieses Effekts beträgt nur  $+6\text{ kJ mol}^{-1}$ , was deutlich weniger ist als die  $+60\text{ kJ mol}^{-1}$  freie Enthalpie, die typischerweise bei der Bildung eines kovalenten Komplexes aufzuwenden sind.<sup>[17]</sup> Die Differenz macht deutlich, dass nichtkovalente Assoziate sehr locker gebunden sind. Die Bildung nichtkovalenter Komplexe ist an sich viel günstiger als die Bildung kovalenter Komplexe, da die relativen molekularen Bewegungen in geringerem Umfang eingeschränkt werden. Der Wert von  $c_2$  ist konsistent mit den Ergebnissen einer empirischen Studie zu kleinen, an biologische Rezeptoren in Wasser bindenden Molekülen. Hier wurde gefunden, dass die Einschränkung der relativen molekularen Bewegungen einen Aufwand an freier Enthalpie von  $+5.4\text{ kJ mol}^{-1}$  erfordert.<sup>[18]</sup>

Eine Konsequenz daraus ist, dass bei Systemen mit mehrfachen zwischenmolekularen Wechselwirkungen für die effektiven Molaritäten eine relativ niedrige Obergrenze von etwa  $10\text{ M}$  zu erwarten ist. Die effektiven Molaritäten von  $10^{10}\text{ M}$ , die bei intramolekularen Reaktionen gefunden wurden, lassen sich auf nichtkovalente Wechselwirkungen eindeutig nicht übertragen.<sup>[19]</sup> Obwohl wir die aufzuwendende freie Enthalpie für die Bildung eines nichtkovalenten Komplexes aus zwei Molekülen im Allgemeinen als einen „entropischen Effekt“ betrachten, hängt die Größe des Effektes nicht mit den experimentellen Entropiewerten zusammen, die für die Komplexbildung gemessen wurden.<sup>[4]</sup> Experimentelle Entropien enthalten zusätzliche Beiträge, die aus Desolvatisierung und Änderungen der inneren Struktur resultieren.

## 4. Molekulare elektrostatische Oberflächenpotentiale

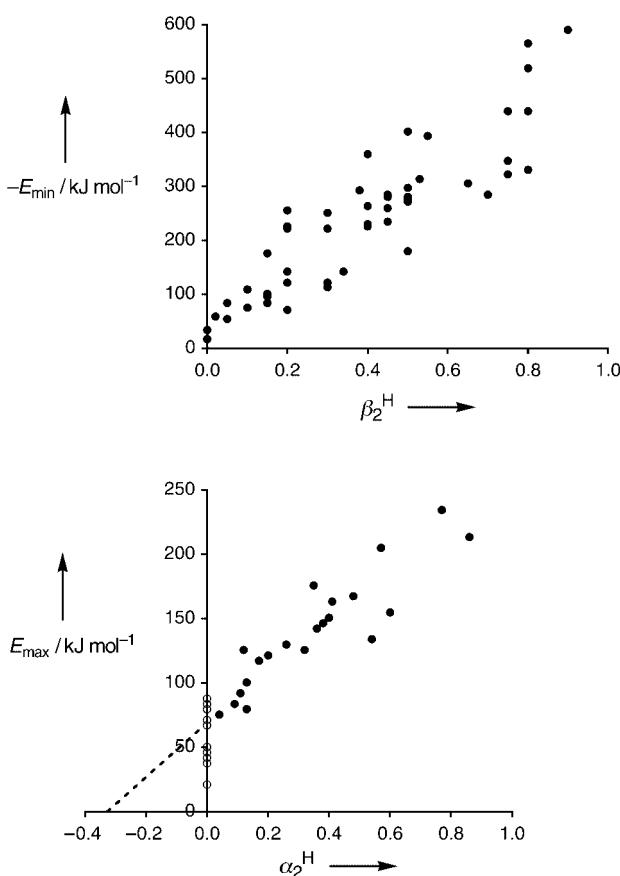
Gleichung (3) gilt für einen bemerkenswert großen Bereich von funktionellen Gruppen. Daraus folgt, dass wir alle zwischenmolekularen Wechselwirkungen – von einigen Ausnahmen wie gestapelten aromatischen Systemen abgesehen – wie Wasserstoffbrücken behandeln können.<sup>[14]</sup> Der Grund dafür ist, dass das Maximum des elektrostatischen Potentials auf der Van-der-Waals-Oberfläche eines Moleküls meist nahe bei einem Wasserstoffatom und das Minimum über einem freien Elektronenpaar oder einem Bereich mit  $\pi$ -Elektronendichte lokalisiert ist (Abbildung 3a). Die vorherrschenden elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen zwei Molekülen sind paarweise Wechselwirkungen zwischen diesen Maxima und Minima. Sie können im Allgemeinen wie eine Wasserstoffbrücke aufgefasst werden. Selbst auf einem relativ niedrigen Theoriehintergrund passen die berechneten Maxima und Minima der molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale gut zu den experimentellen Werten von  $\alpha_2^{\text{H}}$  und  $\beta_2^{\text{H}}$  (Abbildung 4).<sup>[20]</sup> Der Achsenabschnitt des  $\beta_2^{\text{H}}$ -Diagramms liegt nahe am Ursprung, die  $\alpha_2^{\text{H}}$ -Gerade schneidet die Achse



**Abbildung 3.** Molekulare elektrostatische Oberflächenpotentiale, dargestellt auf der Van-der-Waals-Oberfläche der Moleküle. Die Werte wurden mit AM1 und bezogen auf eine positive Punktladung im Vakuum berechnet. a) N-Methylacetamid. Blau kennzeichnet positive Bereiche ( $> +322\text{ kJ mol}^{-1}$ ), rot negative ( $< -322\text{ kJ mol}^{-1}$ ) und grün neutrale. Das Maximum des elektrostatischen Potentials,  $E_{\text{max}}$ , ist über der NH-Gruppe lokalisiert, das Minimum,  $E_{\text{min}}$ , über dem Carbonyl-Sauerstoffatom. Beides sind die primären Stellen für Wasserstoffbrücken im Molekül. b) Tetrachlorkohlenstoff. Blau kennzeichnet positive Bereiche ( $> +84\text{ kJ mol}^{-1}$ ), rot negative ( $< -84\text{ kJ mol}^{-1}$ ) und grün neutrale.

hingegen bei einem elektrostatischen Potential von  $+70\text{ kJ mol}^{-1}$ ; allen funktionellen Gruppen mit kleinerem  $E_{\text{max}}$  wurde ein Wert von  $\alpha_2^{\text{H}} = 0$  zugeordnet. Die Ursachen für diese Kurvenverläufe finden sich, wie nachfolgend erläutert, in den Eigenschaften des Solvens, mit dem die  $\alpha_2^{\text{H}}$ - und  $\beta_2^{\text{H}}$ -Skalen erstellt wurden (hier Tetrachlorkohlenstoff).

Das molekulare elektrostatische Oberflächenpotential von Tetrachlorkohlenstoff ist in Abbildung 3b gezeigt; obwohl das Molekül keinen Wasserstoffbrücken-Donor enthält, ist auf der Oberfläche ein relativ starker positiver Bereich zu erkennen. Bei Elementen der dritten Periode sind die freien Elektronenpaare diffus verteilt und relativ weit entfernt vom Kern, sodass die positive Kernladung nicht gut abgeschirmt wird. Zusammen mit der stark elektronenziehenden Wirkung der  $\text{CCl}_3$ -Gruppe verleiht dies den Chloratomen von Tetrachlorkohlenstoff elektrostatische Eigenschaften, die einem schwachen Wasserstoffbrücken-Donor entsprechen.  $E_{\text{max}}$  für Tetrachlorkohlenstoff beträgt  $+84\text{ kJ mol}^{-1}$ , was sehr nahe bei dem Wert liegt, bei dem die  $\alpha_2^{\text{H}}$ -Gerade die  $E_{\text{max}}$ -Achse in Abbildung 4 schneidet. Alle weniger polaren Wasserstoffbrücken-Donoren können nicht mit dem Solvens um die Wasserstoffbrückenplätze der gelösten Teilchen konkurrieren, sodass es unmöglich ist, in diesem Solvens Wechselwirkungen mit schwachen Wasserstoffbrücken-Donoren zu detektieren. Die Eigenschaften von Tetrachlorkohlenstoff haben also den Ursprung der  $\alpha_2^{\text{H}}$ -Skala festgelegt, und aus der Extrapolation der experimentellen



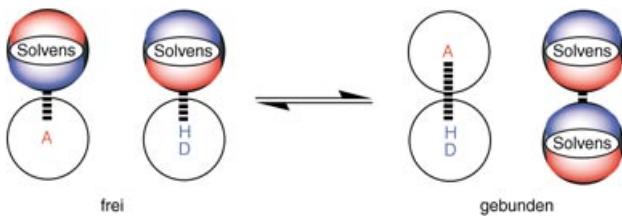
**Abbildung 4.** Auftragung der Maxima ( $E_{\max}$ ) und Minima ( $E_{\min}$ ) der mit AM1 berechneten molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale einfacher Moleküle mit nur einer funktionellen Gruppe gegen die entsprechenden experimentellen Werte von  $\alpha_2^H$  und  $\beta_2^H$  aus Lit. [14]. Ignoriert wurden die Werte des elektrostatischen Potentials in sterisch unzugänglichen Spalten auf der Oberfläche tetraedrisch koordinierter Zentralatome (z. B. Phosphor). In manchen Fällen entsprechen die Maxima und Minima der molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale nicht notwendigerweise typischen Wasserstoffbrückenstellen (z. B. bei Tetrachlorkohlenstoff, siehe Abbildung 3). Die offenen Kreise sind Daten von funktionellen Gruppen, die in Tetrachlorkohlenstoff keine wasserstoffverbrückten Komplexe bilden und denen daher der Wert  $\alpha_2^H = 0$  zugeordnet wurde. Die gestrichelte Linie entspricht einer Extrapolation der  $\alpha_2^H$ -Daten für unpolare Wasserstoffbrücken-Donoren mit einem kleineren  $E_{\max}$  als Tetrachlorkohlenstoff. Die beste Anpassung einer Geraden wird mit  $E_{\min} = -535(\beta_2^H + 0.06) \text{ kJ mol}^{-1}$  und  $E_{\max} = 211(\alpha_2^H + 0.33) \text{ kJ mol}^{-1}$  erhalten.

$\alpha_2^H$ -Daten folgt, dass der Ursprung bei  $\alpha_2^H = -0.33$  liegen sollte. Damit wäre es möglich, alle funktionellen Gruppen, auch relativ unpolare Wasserstoffbrücken-Donoren wie C-H-Gruppen, miteinzubeziehen.  $E_{\min}$  für Tetrachlorkohlenstoff beträgt  $-33 \text{ kJ mol}^{-1}$ , die  $\beta_2^H$ -Skala ist also nur um einen relativ kleinen Betrag von 0.06 versetzt.

## 5. Desolvatisierung

Die Auftragungen in Abbildung 4 liefern uns einen wichtigen Hinweis für die Behandlung von Wechselwirkungen in Lösung. Drei Wechselwirkungsarten konkurrieren hier:

Wechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen, solche zwischen den Solvensmolekülen und solche zwischen den gelösten Teilchen und den Solvensmolekülen (Abbildung 5). Wenn wir ein anderes Bezugssystem wählen, können wir eine universelle Energieskala für Wasserstoffbrücken erstellen,



**Abbildung 5.** Bei zwischenmolekularen Wechselwirkungen in Lösung stellt sich eine Konkurrenz ein von Wechselwirkungen zwischen Solvens und gelösten Teilchen im freien Zustand und den Wechselwirkungen zwischen gelösten Teilchen untereinander und Solvensmolekülen untereinander im gebundenen Zustand. Vorwiegender Wechselwirkungstyp bei einfachen funktionellen Gruppen ist eine Wasserstoffbrücke zwischen den Maxima (blau) und Minima (rot) der elektrostatischen Oberflächenpotentiale der Moleküle. A ist ein gelöster Wasserstoffbrücken-Acceptor und DH ein gelöster Wasserstoffbrücken-Donor.

mit der sich die freie Enthalpie von Wasserstoffbrückenwechselwirkungen ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) in beliebigen Solventien angeben lässt [Gl. (4)].

$$\begin{aligned}\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} &= -(\alpha\beta + \alpha_s\beta_s) + (\alpha\beta_s + \alpha_s\beta) \\ &= -(\alpha - \alpha_s)(\beta - \beta_s)\end{aligned}\quad (4)$$

$\alpha$  und  $\beta$  sind die H-Brücken-Donor- und H-Brücken-Acceptor-Konstanten der gelösten Moleküle,  $\alpha_s$  und  $\beta_s$  sind die entsprechenden H-Brücken-Donor- und H-Brücken-Acceptor-Konstanten des Solvens. Diese neu eingeführten Wasserstoffbrückenparameter  $\alpha$  und  $\beta$  sind normierte dimensionslose Versionen von  $E_{\max}$  und  $E_{\min}$  [Gl. (5) und (6)].

$$\alpha = E_{\max} / 52 \text{ kJ mol}^{-1} = 4.1(\alpha_2^H + 0.33) \quad (5)$$

$$\beta = -E_{\min} / 52 \text{ kJ mol}^{-1} = 10.3(\beta_2^H + 0.06) \quad (6)$$

Die Normierungskonstante von  $52 \text{ kJ mol}^{-1}$  wurde mithilfe der Geradensteigungen der in Abbildung 4 gezeigten Diagramme und des Gasphasenwertes von  $c_1$  aus Gleichung (3) so festgelegt, dass Gleichung (4) Werte von  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  in der Einheit  $\text{kJ mol}^{-1}$  liefert. In den Fällen, in denen experimentelle Werte von  $\alpha_2^H$  und  $\beta_2^H$  vorhanden sind, können sie mithilfe der Gleichungen (5) und (6), die auf den Daten aus Abbildung 4 beruhen, in die neuen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werte umgerechnet werden. Wenn keine experimentellen Werte vorhanden sind, können mit AM1 berechnete molekulare elektrostatischen Oberflächenpotentiale verwendet werden, um die Werte von  $\alpha$  und  $\beta$  mit Gleichung (5) und (6) abzuschätzen. Die Streuung der Daten in Abbildung 4 liefert einen Anhaltspunkt für die Genauigkeit, die mit  $E_{\max}$ - und  $E_{\min}$ -Werten erreicht werden kann. Einige funktionelle Gruppen, z. B. Amide, zeigen insgesamt eine große Streuung, und die Genauigkeit der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werte, die aus Berechnungen des elektrostatischen Potentials erhalten werden, liegt bei

± 20 %. Eine Liste von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werten häufiger funktioneller Gruppen findet sich in Tabelle 3.

Der Ausdruck in Gleichung (4) ist das Äquivalent zum ersten Term in Gleichung (3), und zur Bestimmung der gesamten freien Enthalpie der Komplexbildung sollte die freie Enthalpie, die für die bimolekulare Komplexbildung aufzuwenden ist (ca. +6 kJ mol<sup>-1</sup>), zu  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  addiert werden. In diesem Schema entsprechen  $\alpha$  und  $\beta$  den positiven und negativen Teilen einer kontinuierlichen Skala, sodass auch die Beträge von repulsiven Wechselwirkungen bestimmt werden können. Zum Beispiel entspricht das Produkt  $\alpha_1 \alpha_2$  der freien Enthalpie, die aufgewendet werden muss, um zwei Wasserstoffbrücken-Donoren in einen Van-der-Waals-Abstand zu zwingen.

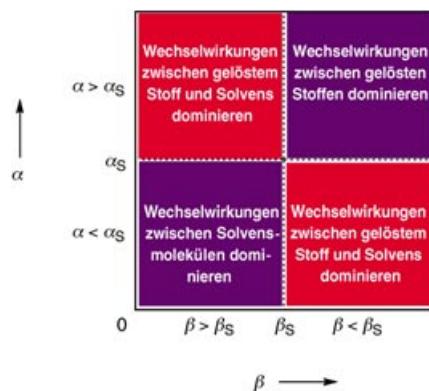
Die allgemeinen Merkmale der von den Parametern  $\alpha$  und  $\beta$  aufgespannten Wechselwirkungsebene für Wasserstoffbrücken ungeladener funktioneller Gruppen sind in Abbildung 6 gezeigt. Für ein gegebenes Solvens lassen sich die

Wechselwirkungen mit funktionellen Gruppen in vier Quadranten unterteilen, die durch die H-Brücken-Donor- und H-Brücken-Acceptoreigenschaften des Solvens definiert sind. Die Werte von  $\alpha_s$  und  $\beta_s$  legen die Grenzen der Quadranten fest; dort geht die Änderung der freien Enthalpie für den in Abbildung 5 gezeigten Austauschprozess gegen null. In den beiden roten Quadranten in Abbildung 6 sind Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen ungünstig, da die Wechselwirkungen mit den Solvensmolekülen dominieren. In den beiden blauen Quadranten sind die Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen günstig. Der Quadrant oben rechts entspricht dem Bereich der Wechselwirkungen zwischen den am stärksten polaren funktionellen Gruppen, hier dominieren die Wechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen. Der Quadrant unten links ist die solvophile Zone. Hier sind die Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen günstig, weil die Solvens-Solvens-Wechselwirkungen stärker sind als die

**Tabelle 3:** Wasserstoffbrückenparameter für häufige funktionelle Gruppen und Solventien, geordnet nach zunehmender Stärke der Wasserstoffbrücken.

H-Brücken-Donor	$\alpha^{[a]}$	$\alpha^{[b]}$	H-Brücken-Donor	$\alpha^{[a]}$	$\alpha^{[b]}$	H-Brücken-Donor	$\alpha^{[a]}$	$\alpha^{[b]}$
Alkan	0.4		Alkylketon	1.5		Carbamat	2.8	
Alken	0.7		Amin		1.5	Sulfonamid		2.8
Alkylether	0.9		Aldehyd		1.6	Amid	2.9	
Benzol	1.0		Furan		1.7	Harnstoff	3.0	
Alkylthioether	1.0		Thiol		1.7	Pyrrol	3.0	
Alkyliodid	1.2		Acetonitril	1.7		Sulfinamid	3.2	
Alkylfluorid	1.2		Thiophenol	1.8		Thioamid	3.3	
Alkylchlorid	1.3		Nitromethan	1.8		Carbonsäure	3.6	
Alkylbromid	1.3		Dichlormethan	1.9		Imidazol	3.7	
Arylchlorid	1.3		Alkin	1.9		2,2,2-Trifluorethanol	3.7	
Tetrachlorkohlenstoff	1.4		1,1,2,2-Tetrachlorethan		2.0	Phenol	3.8	
Arylether		1.4	Ammoniak		2.0	Trifluoressigsäure	3.9	
Arylfluorid		1.4	Anilin		2.1	Phosphorsäure	4.0	
Pyridin		1.4	Chloroform		2.2	Hexafluorpropan-2-ol	4.5	
1,1,1-Trichlorethan		1.5	Alkohol		2.7	Perfluor- <i>tert</i> -butanol	4.9	
Alkylester		1.5	Wasser		2.8			
H-Brücken-Acceptor	$\beta^{[a]}$	$\beta^{[b]}$	H-Brücken-Acceptor	$\beta^{[a]}$	$\beta^{[b]}$	H-Brücken-Acceptor	$\beta^{[a]}$	$\beta^{[b]}$
Alkan		0.3	Alkin	2.7		Alkohol	5.8	
Tetrachlorkohlenstoff	0.6		Isothiocyanat	2.7		Imin	5.8	
Perfluoralkan		0.7	Thiol	2.7		Keton	5.8	
Chloroform	0.8		Hexafluorpropan-2-ol		3.1	Sulfonamid	5.8	
Dichlormethan	1.1		Alkylselenid	3.4		Thioamid	5.8	
Alken	1.1		Thioether	3.6		Ammoniak	6.1	
1,1,2,2-Tetrachlorethan		1.3	Nitroalkan	3.7		Sulfon	6.3	
1,1,1-Trichlorethan		1.4	Arylether	3.7		Pyridin	7.0	
Arylchlorid	1.6		Disulfid	3.7		Carbamat	7.3	
Arylbromid	1.6		Trifluoressigsäure		3.8	Amin	7.8	
Aryliodid	1.6		Pyrrol	4.1		Sulfinamid	8.3	
Arylfluorid	1.6		2,2,2-Trifluorethanol		4.2	Amid	8.3	
Alkylchlorid	2.2		Wasser	4.5		Harnstoff	8.3	
Alkylbromid	2.2		Aldehyd	4.7		Phosphinsäurediester	8.9	
Alkyliodid	2.2		Nitril	4.7		Phosphonsäurediester	8.9	
Benzol	2.2		Sulfatdiester	4.7		Sulfoxid	8.9	
Furan	2.2		Thiocyanat	4.7		Amidin	8.9	
Thiophenol	2.2		Carbonsäure	5.3		Phosphorsäure		9.3
Perfluor- <i>tert</i> -butanol		2.3	Alkylether	5.3		Phosphinoxid		9.9
Phenol	2.7		Anilin	5.3				
Alkylfluorid	2.7		Ester	5.3				

[a] Werte basieren auf den Literaturwerten von  $\alpha_2^H$  und  $\beta_2^H$ . [b] Werte basieren auf molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentialen.



**Abbildung 6.** Das verallgemeinerte Profil für Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen neutralen funktionellen Gruppen in Lösung [Gl. (4)]. Die hier eingeführten Wasserstoffbrückenparameter werden mit  $\alpha$  und  $\beta$  (für die gelösten Teilchen) und mit  $\alpha_s$  und  $\beta_s$  (für die Solvensmoleküle) bezeichnet. Für ein gegebenes Solvens unterteilt sich die Wechselwirkungsebene der funktionellen Gruppen in vier Quadranten. In den beiden roten Quadranten ist  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  positiv, und Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen sind ungünstig. In den beiden blauen Quadranten ist  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  negativ, und die Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen sind günstig. Die Werte von  $\alpha_s$  und  $\beta_s$  legen die Grenzen zwischen diesen Quadranten fest und bestimmen so die Aufteilung der Ebene.

#### Wechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen und den Solvensmolekülen.

Abbildung 7 zeigt die Wechselwirkungsprofile für funktionelle Gruppen in verschiedenen Lösungsmitteln.<sup>[21]</sup> Zur Kalibrierung ist für eine Auswahl an funktionellen Gruppen die Lage auf der neuen universellen Wasserstoffbrückenskala angezeigt. Abbildung 7a zeigt die Wechselwirkungsenergien zwischen funktionellen Gruppen für  $\alpha_s = \beta_s = 0$ . Diese Bedingung entspricht einer kondensierten Phase ohne Solvens, also dem festen Zustand, oder einem vollkommen unpolaren Solvens, also einem Edelgas. Die Auftragung liefert ein Maß für die intrinsischen Wechselwirkungsenergien der funktionellen Gruppen. Unter diesen Bedingungen existieren ausschließlich attraktive Wechselwirkungen, da es keine Konkurrenz mit den Wechselwirkungen zu den Solvensmolekülen gibt. Abbildung 7b macht deutlich, warum Dimethylsulfoxid (DMSO) eines der besten Lösungsmittel ist. Die  $\alpha_s$ - und  $\beta_s$ -Grenzlinien schneiden sich in der unteren rechten Ecke der Wechselwirkungsebene, sodass die Wechselwirkungen zwischen fast allen funktionellen Gruppen ungünstig werden. Chloroform wurde häufig für Untersuchungen der molekularen Erkennung an Modellsystemen verwendet, da keine solvophoben Effekte auftreten und es eine breite Zone mit günstigen Wechselwirkungen zwischen den gelösten Molekülen gibt (Abbildung 7c). Das Wechselwirkungsprofil der funktionellen Gruppen in Tetrachlorkohlenstoff (dem Solvens, das für die Bestimmung der ursprünglichen  $\alpha_2^{\text{H}}$ - und  $\beta_2^{\text{H}}$ -Parameter verwendet wurde) ist nicht gezeigt – es ist dem Profil für Chloroform sehr ähnlich. Für Dimethylether ist die Wechselwirkungsebene ebenfalls in einen repulsiven und einen attraktiven Teil ohne einen solvophoben Bereich

geteilt. Das Profil unterscheidet sich deutlich von dem des Chloroforms (Abbildung 7d).<sup>[21]</sup> Chloroform ist ein gutes Solvens für die Untersuchung von schwachen Wasserstoffbrücken-Acceptoren, während Dimethylether für schwache Wasserstoffbrücken-Donoren geeignet ist.

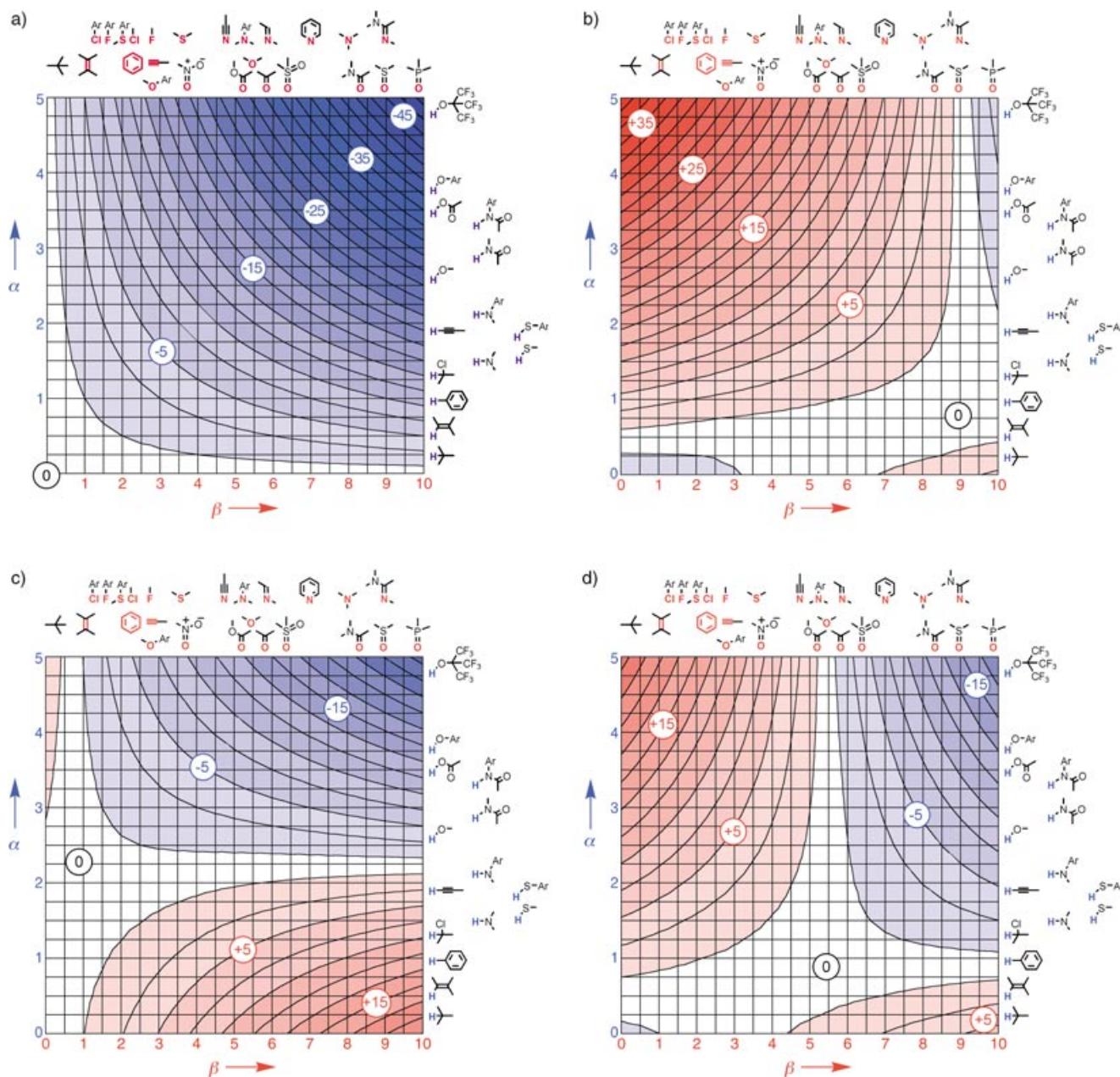
Die Solvensabhängigkeit der Wasserstoffbrückenwechselwirkungen, die mit  $c_1$  in Gleichung (3) eingeht, ist experimentell bestimmt worden.<sup>[22]</sup> Diese Abhängigkeit von  $c_1$  kann in Gleichung (4) zur Bestimmung von  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  und somit auch nach Gleichung (7) für die Bestimmung der Assoziationskonstanten  $K$  in relevanten Solventien angewendet werden.

$$\lg K = - \frac{\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} + 6}{R T} \quad (7)$$

Abbildung 8 zeigt für den oberen rechten Quadranten der Wechselwirkungsebene der funktionellen Gruppen (in dem günstige Wechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen vorliegen) eine Auftragung von  $\lg K$  als Funktion des Produkts der ursprünglichen Wasserstoffbrückenparameter  $\alpha_2^{\text{H}}$  und  $\beta_2^{\text{H}}$  in der Gasphase, in Tetrachlorkohlenstoff und in 1,1,1-Trichlorethan. Aus den Steigungen dieser Geraden erhält man  $c_1$ -Werte, die sehr gut mit dem Experiment übereinstimmen.

#### 6. Solvophobe Wechselwirkungen

Wasser ist ein besonderes Solvens, denn sowohl  $\alpha_s$  als auch  $\beta_s$  liegen in der Mitte der Wasserstoffbrückenskalen. Die Wechselwirkungsebene ist gleichmäßig in vier Quadranten aufgeteilt, und sowohl solvophobe Wechselwirkungen als auch Wechselwirkungen zwischen den gelösten Molekülen müssen berücksichtigt werden. Bei unseren bisherigen Überlegungen sind wir davon ausgegangen, dass die Komplexe aus gelösten Teilchen und Solvensmolekülen (siehe Abbildung 5) zu 100 % bindend sind, was aber für unpolare gelöste Teilchen in einem polaren Solvens nicht korrekt ist. Für die Solvensmoleküle ergeben sich zwei Möglichkeiten: Sie können entweder eine schwache Wechselwirkung mit den gelösten Teilchen eingehen oder eine starke Wechselwirkung mit anderen Solvensmolekülen (Abbildung 9a). Wechselwirkungen von Solvensmolekülen sollten daher besser auf der Grundlage einer Boltzmann-Verteilung der Wechselwirkung mit den gelösten Molekülen und den übrigen Solvensmolekülen betrachtet werden. Im Extremfall bilden sehr polare Solventien wie Wasser einen Käfig um sehr unpolare gelöste Moleküle wie Kohlenwasserstoffe, um die Wechselwirkungen zwischen dem Solvens und dem gelösten Stoff zu minimieren.<sup>[3]</sup> Dadurch werden die Wechselwirkungsenergien im solvophoben Quadranten drastisch verringert. Die treibende Kraft ist die Maximierung der Solvens-Solvens-Wechselwirkungen; falls diese bereits im ungebundenen Zustand stark ausgeprägt sind, wird der Energiegewinn durch zusätzliche Solvens-Solvens-Wechselwirkungen im gebundenen Zustand relativ gering ausfallen. Es gibt noch einen weiteren wichtigen Faktor, der im solvophoben Quadranten beachtet werden muss: Im flüssigen Zustand sind die Moleküle dicht gepackt,

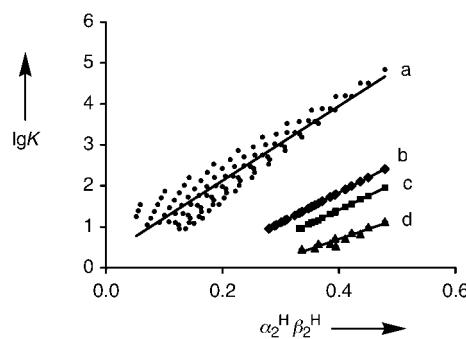


**Abbildung 7.** Wechselwirkungsprofile zwischen funktionellen Gruppen a) im festen Zustand oder in einem Edelgassolvans ( $\alpha_s = \beta_s = 0$ ), b) in Dimethylsulfoxid ( $\alpha_s = 0.8$ ,  $\beta_s = 8.9$ ), c) in Chloroform ( $\alpha_s = 2.2$ ,  $\beta_s = 0.8$ ) und d) in Dimethylether ( $\alpha_s = 0.9$ ,  $\beta_s = 5.3$ ).  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), berechnet mit Gleichung (12) (siehe Anhang), ist als Funktion von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werten neutraler funktioneller Gruppen aufgetragen. Zur Orientierung sind die Strukturen repräsentativer funktioneller Gruppen an den entsprechenden Punkten auf der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Skala angegeben. Die Höhenlinien sind in Abständen von  $2 \text{ kJ mol}^{-1}$  gezeichnet. Bereiche mit günstiger Wechselwirkung ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} < 0$ ) sind blau und solche mit ungünstiger Wechselwirkung ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} > 0$ ) rot gekennzeichnet. An dem mit 0 gekennzeichneten Punkt der Diagramme gilt  $\alpha = \alpha_s$  und  $\beta = \beta_s$ , d.h., die Desolvatisierungsenergie ist genauso groß wie die Wechselwirkung zwischen den gelösten Teilchen.

daher sind die Solvensmoleküle in einem gewissen Umfang dazu gezwungen, mit den gelösten Teilchen zu wechselwirken. Es ist niemals möglich, die gelösten Teilchen vollständig zu desolvatisieren, selbst wenn der Boltzmann-Faktor eine vollständige Besetzung der Solvens-Solvens-Wechselwirkung voraussagt. Auch wenn mehr energetisch günstige Solvens-Solvens-Wechselwirkungen verfügbar wären, sind sie durch die Moleküle des gelösten Stoffs sterisch blockiert (Abbildung 9b). Um diese Effekte bei den Wechselwirkungen

zwischen der ersten Solvationshülle und den Solvensmolekülen der Volumenphase zu berücksichtigen, muss Gleichung (4) modifiziert werden. Die Implementierung dieser Konzepte ist allerdings sehr komplex (siehe Anhang).

In der Praxis besteht der einzige signifikante Unterschied, der aus der Verwendung von Gleichung (12) resultiert, in einer Komprimierung und Abflachung des solvophoben Quadranten. Die anderen Quadranten, in denen die Wechselwirkungen zwischen gelösten Teilchen und Solvensmole-

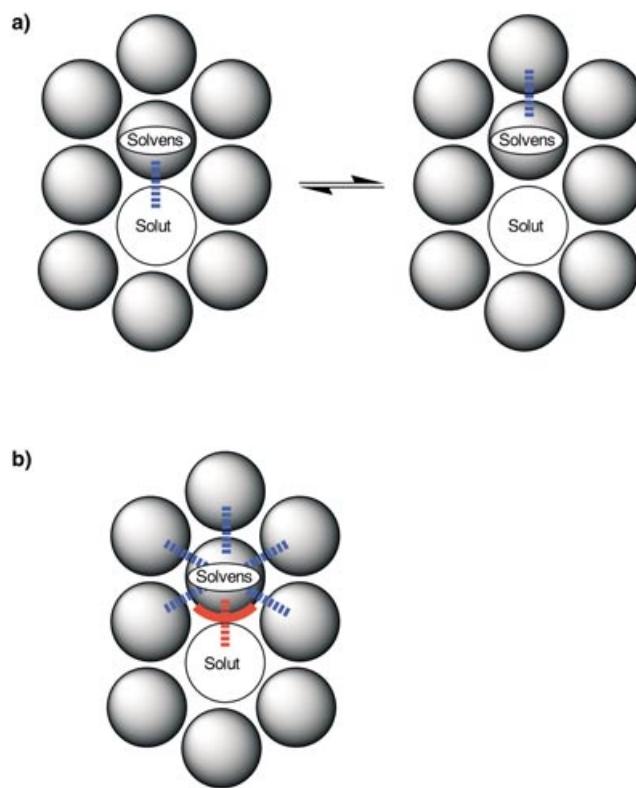


**Abbildung 8.** Auftragung der aus Gleichung (7) erhaltenen Werte von  $\lg K$  gegen die entsprechenden Werte von  $\alpha_2^H \beta_2^H$  für Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen in a) der Gasphase (abgeschätzt mit  $\alpha_s = \beta_s = 0$ , wobei der zusätzliche Beitrag der Dispersionswechselwirkungen vernachlässigt wurde), b) Tetrachlorkohlenstoff ( $\alpha_s = 1.6$ ,  $\beta_s = 0.6$ ), c) 1,1,1-Trichlorethan ( $\alpha_s = 1.5$ ,  $\beta_s = 1.4$ ) und d) Chloroform ( $\alpha_s = 2.2$ ,  $\beta_s = 0.8$ ). Die Daten für die Gasphase (a) zeigen bei kleinen Werten von  $\alpha_2^H \beta_2^H$  eine beträchtliche Streuung, und die Auswahl der berücksichtigten  $\lg K$ -Werte beeinflusst den Wert der Steigung der besten linearen Anpassung. Dennoch ist klar zu erkennen, dass die Steigung beträchtlich steiler ist als bei den anderen Solventien. Aus den Steigungen erhält man Werte von  $c_1$  in Gleichung (3), die mit den experimentellen Werten identisch sind:<sup>[22]</sup> a)  $c_1(\text{exp.}) = c_1(\text{ber.}) = 9.1$ , b)  $c_1(\text{exp.}) = c_1(\text{ber.}) = 7.3$ , c)  $c_1(\text{exp.}) = c_1(\text{ber.}) = 6.8$ , d) der experimentelle Wert von  $c_1$  wurde für Chloroform nicht bestimmt, aus Gleichung (7) ergibt sich  $c_1 = 4.9$ .

külen dichtbesetzte Boltzmann-Zustände einnehmen, werden kaum beeinflusst. Das Wechselwirkungsprofil der funktionellen Gruppen in Wasser ist in Abbildung 10 gezeigt. Auf der Freie-Enthalpie-Oberfläche ist ein breiter, flacher, attraktiver Bereich für hydrophobe Wechselwirkungen vorhanden. Dies ist mit der empirischen Beobachtung konsistent, dass hydrophobe Wechselwirkungsenergien in erster Linie durch die Größe der Kontaktfläche bestimmt werden und relativ unempfindlich gegen die genaue Beschaffenheit der beteiligten hydrophoben Gruppen sind.<sup>[3]</sup>

## 7. Solventien mit mehreren H-Brücken-Donoren und -Aczeptoren

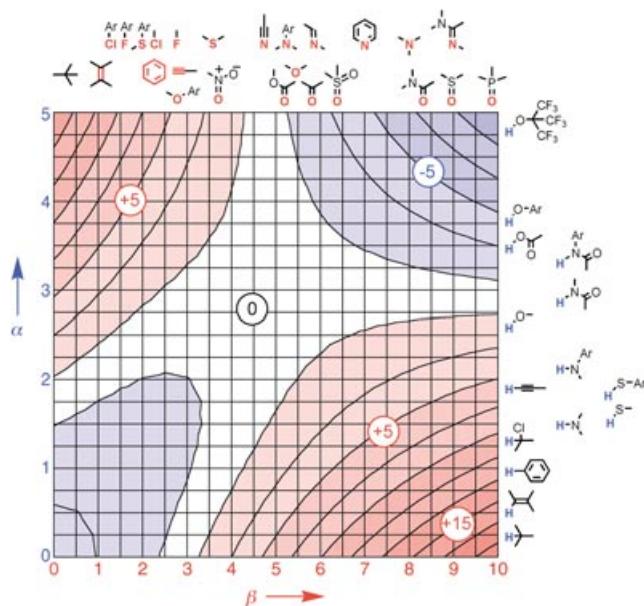
Unsere bisherige Analyse hat sich auf Solventien beschränkt, die nur einen Typ von Wasserstoffbrücken-Donor und -Acceptor ausweisen. Um Systeme mit mehreren funktionellen Gruppen oder gemischte Solventien zu behandeln, müssen wir uns die möglichen Wechselwirkungen überlegen, die zwischen Solvens und gelöstem Stoff auftreten können. Wie in Abbildung 9 gezeigt ist, werden die Solvensmoleküle mit den gelösten Molekülen in der thermodynamisch günstigsten Weise wechselwirken. Mit anderen Worten, das Solvens wird seine Wechselwirkungen mit dem gelösten Stoff maximieren und dadurch die Wechselwirkungen der gelösten Teilchen untereinander minimieren. Demzufolge lassen sich Wechselwirkungsenergien zwischen funktionellen Gruppen bestimmen, indem man alle möglichen Kombinationen von Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen den Solvens-



**Abbildung 9.** a) Ein Solvensmolekül, das ein gelöstes Teilchen solvatisiert, kann eine Wasserstoffbrücke zum gelösten Teilchen oder zu einem anderen Solvensmolekül aus der umgebenden Volumenphase eingehen. Im Gleichgewicht sind diese beiden Zustände gemäß einer Boltzmann-Verteilung besetzt. b) Ein Solvensmolekül, das ein gelöstes Teilchen solvatisiert, wird aus sterischen Gründen an der uneingeschränkten Wechselwirkung mit den übrigen Solvensmolekülen in der Umgebung gehindert. Ein Anteil der Oberfläche des Solvensmoleküls wird stets zu einer Wechselwirkung mit dem gelösten Teilchen gezwungen (roter Bereich), auch wenn die Wechselwirkung mit anderen Solvensmolekülen energetisch günstiger ist.

molekülen und den gelösten Teilchen betrachtet und diejenige Anordnung auswählt, die den Wert von  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  in Gleichung (12) maximiert.

Wir wollen Methanol als ein einfaches Beispiel betrachten. Ein Methanolmolekül enthält zwei Arten von Wasserstoffbrücken-Donoren, die OH- und die CH-Gruppe, und einen Wasserstoffbrücken-Acceptor, das Sauerstoffatom. Das Wechselwirkungsprofil der funktionellen Gruppen ist in Abbildung 11 gezeigt. An jedem Punkt auf dem Profil vergleichen wir für die Wechselwirkung zwischen den gelösten Molekülen die freie Enthalpie, die wir mit der Solvens-OH-Gruppe als Donor erhalten, mit dem Wert, den wir mit der Solvens-CH-Gruppe als Donor erhalten, und übernehmen den weniger günstigen Wert der beiden freien Enthalpien. Die Wasserstoffbrückeneigenschaften von Methanol ähneln denen von Dimethylether und Wasser (Abbildung 7c und Abbildung 10), und Abbildung 11 entspricht tatsächlich einer Kombination der Ether- und Wasserprofile, in der die freie Enthalpie der Wechselwirkung maximiert wird. Die solvophobe Zone im Wasserprofil wird durch die Fähigkeit der Methylgruppe verkleinert, mit schwachen Wasserstoff-



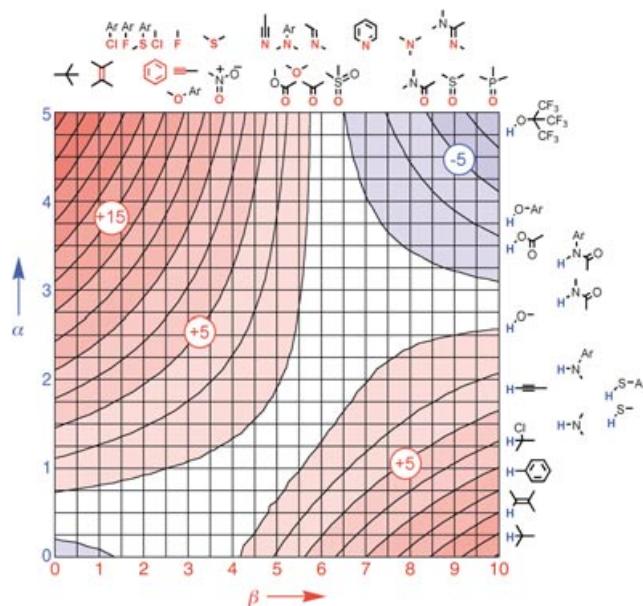
**Abbildung 10.** Das Wechselwirkungsprofil funktioneller Gruppen in Wasser ( $\alpha_s = 2.8$ ,  $\beta_s = 4.5$ ).  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), berechnet mit Gleichung (12) (siehe Anhang) ist als Funktion von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werten neutraler funktioneller Gruppen dargestellt. Die Strukturen repräsentativer funktioneller Gruppen sind zur Kalibrierung an der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Skala angegeben. Die Höhenlinien sind in Abständen von  $2 \text{ kJ mol}^{-1}$  gezeichnet. Bereiche mit günstiger Wechselwirkung ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} < 0$ ) sind blau und solche mit ungünstiger Wechselwirkung ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} > 0$ ) rot gekennzeichnet. An dem mit 0 gekennzeichneten Punkt gilt  $\alpha = \alpha_s$  und  $\beta = \beta_s$ .

brücken-Donoren zu konkurrieren, sodass die linke Seite des Profils dem von Dimethylether entspricht. Die attraktiven Wechselwirkungen zwischen den gelösten Molekülen im Dimethyletherprofil werden wiederum durch die Fähigkeit der Hydroxygruppe reduziert, mit guten Wasserstoffbrücken-Donoren zu konkurrieren, sodass die rechte Hälfte des Profils dem von Wasser entspricht. Das Fazit ist, dass die Möglichkeiten zur Ausbildung attraktiver Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen in Solventien mit effektiveren und vielseitigeren Wasserstoffbrücken-Donoren und -Aczeptoren in jedem Fall verringert sind.

Ein ähnlicher Ansatz könnte auf zwischenmolekulare Wechselwirkungen in Solvensmischungen angewendet werden. Beispielsweise würde sich eine hypothetische 1:1-Mischung von Wasser und Dimethylether wie Methanol verhalten, und das Wechselwirkungsprofil der funktionellen Gruppen würde dem in Abbildung 11 gezeigten Profil stark ähneln.

## 8. Löslichkeit

Die Löslichkeit eines Stoffes wird von vielen Faktoren bestimmt und ist daher in der Praxis schwer vorhersehbar. Dennoch können die Wechselwirkungsprofile der funktionellen Gruppen einen gewissen Einblick in die Löslichkeitseigenschaften organischer Moleküle geben. Funktionelle Gruppen, die in einem gegebenen Solvens günstige Wechselwir-



**Abbildung 11.** Das Wechselwirkungsprofil funktioneller Gruppen in Methanol ( $\alpha_s = 0.9$  und  $2.7$ ,  $\beta_s = 5.8$ ).  $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}}$  (in  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) wurde mit Gleichung (12) (siehe Anhang) für jede mögliche Kombination der Wechselwirkungen zwischen gelöstem Teilchen und Solvensmolekül berechnet; der Maximalwert dieser Berechnungen ist als Funktion der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werte neutraler funktioneller Gruppen dargestellt. Die Strukturen repräsentativer funktioneller Gruppen sind zur Kalibrierung an der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Skala angegeben. Die Höhenlinien sind in Abständen von  $2 \text{ kJ mol}^{-1}$  gezeichnet. Bereiche mit günstiger Wechselwirkung ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} < 0$ ) sind blau und solche mit ungünstiger Wechselwirkung ( $\Delta\Delta G_{\text{H-bond}} > 0$ ) rot gekennzeichnet.

kungen eingehen, werden wahrscheinlich die Löslichkeit herabsetzen, wohingegen ungünstige Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen zu einer besseren Löslichkeit führen sollten. Das heißt, dass in den „ungünstigen“, roten Quadranten in Abbildung 6 eine gute Löslichkeit vorliegen sollte und in den „günstigen“, blauen Bereichen eine schlechte. Wir wollen als einfaches Beispiel die Löslichkeit von Dichlormethan betrachten. In den Profilen in Abbildung 7b-d und in Abbildung 11 liegt die  $\text{ClCH}\cdots\text{Cl}$ -Wechselwirkung im roten Bereich, dementsprechend ist Dichlormethan gut löslich in DMSO, Chloroform, Ether und Methanol. Im Profil in Abbildung 10 hingegen liegt die  $\text{ClCH}\cdots\text{Cl}$ -Wechselwirkung im blauen, solvophoben Bereich, folglich hat Dichlormethan eine geringe Löslichkeit in Wasser. In ähnlicher Weise lassen die Abbildungen 7c und d darauf schließen, dass Chloroform ein besseres Solvens für primäre und sekundäre Amine ist als Dimethylether. Chloroform ist ein besserer Wasserstoffbrücken-Donor als ein Amin, deshalb ist die günstigste paarweise Wechselwirkung in einer Chloroform-Amin-Mischung die  $\text{Cl}_3\text{CH}\cdots\text{N}$ -Wechselwirkung. Dimethylether ist dagegen ein schwächerer Wasserstoffbrücken-Acceptor und -Donor als ein Amin, daher ist die günstigste Wechselwirkung in Ether die Amin-Amin-Wechselwirkung.

## 9. Zusammenhang zwischen $\alpha$ und $\beta$ und der chemischen Struktur

Die Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken wurde oft mit  $pK_a$ -Werten korreliert. Innerhalb einer Klasse funktioneller Gruppen (z.B. Pyridin- oder Phenolderivate) besteht zwischen den Trends in den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werten und den  $pK_a$ -Werten eine gute Korrelation, betrachtet man aber den gesamten Bereich funktioneller Gruppen (siehe z.B. Abbildung 7), dann lassen sich aus den  $pK_a$ -Werten kaum Rückschlüsse auf  $\alpha$  und  $\beta$  ziehen.<sup>[23]</sup> Die in Abbildung 4 gezeigten Beziehungen (Maxima und Minima der molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale) lassen sich durch die entsprechenden  $pK_a$ -Werte nicht reproduzieren. So sind beispielsweise Thiole erheblich saurer als Alkohole, weil sie den bei Protonenabgabe gebildeten anionischen Zustand stabilisieren können, es sind aber viel schlechtere Wasserstoffbrücken-Donoren, weil sie weniger polar sind. Ebenso ist Pyridin erheblich basischer als DMSO, aber DMSO ist ein wesentlich besserer Wasserstoffbrücken-Acceptor.

Es werden keine besonderen Effekte bei hoch polarisierbaren funktionellen Gruppen beobachtet, was in gewissem Umfang die in Abschnitt 2 gemachten Annahmen hinsichtlich der vernachlässigbaren Rolle von Dispersions- und Induktionswechselwirkungen rechtfertigt. Wie aufgrund der elektrostatischen Potentiale erwartet, sind alle Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen, an denen Elemente der dritten Periode beteiligt sind, relativ schwach. Die in Tabelle 3 gezeigten Trends von  $\alpha$  und  $\beta$  können mit einfachen elektrostatischen Argumenten begründet werden. Der Wert von  $\alpha$  wird größtenteils durch die positive Nettoladung auf dem Wasserstoffatom des Wasserstoffbrücken-Donors bestimmt. Der Parameter  $\beta$  wird dagegen von mehr Faktoren beeinflusst. In einer vereinfachenden Betrachtung wird das elektrostatische Potential auf der Van-der-Waals-Oberfläche eines Wasserstoffbrücken-Acceptors ( $E_{\min}$ ) durch die effektive Kernladung ( $n+$ ), den mittleren Abstand zwischen dem freien Elektronenpaar und dem Kern ( $r_e$ ) und den Van-der-Waals-Radius ( $r_{\text{VDW}}$ ) bestimmt (Abbildung 12 a).

### 9.1. Kernladung

$\beta$  nimmt in der Reihe  $\text{F} < \text{O} < \text{N}$  zu. Abbildung 12 b zeigt eine Auftragung von  $\beta$  gegen die Kernladung für Trialkylamin, Dialkylether und Alkylfluorid (als Kernladung wird die Nettoladung ohne Valenzelektronen genommen). Es ist eine sehr deutliche Korrelation erkennbar, am bemerkenswertesten aber ist der Achsenabschnitt bei  $n+ = 8$ , entsprechend der Kernladung von Neon, das als unpolares Edelgas einen  $\beta$ -Wert von null haben sollte. Wir können die Daten auch bis zu einem hypothetischen neutralen Kohlenstoffatom mit freiem Elektronenpaar extrapolieren, das dann einen  $\beta$ -Wert von 10.5 haben würde. Obwohl sich auch  $r_{\text{VDW}}$  und  $r_e$  in dieser Reihe ändern und induktive Effekte die effektive Kernladung  $n+$  beeinflussen, zeigt Abbildung 12 b, dass die Kernladung der dominante Faktor für die Wasserstoffbrücken-Acceptor-eigenschaften der Elemente der zweiten Periode ist.

### 9.2. Van-der-Waals-Radius

Der Parameter  $\beta$  steigt in der Reihe  $\text{Se} < \text{S} < \text{O}$ . Geht man im Periodensystem nach unten, nimmt der Van-der-Waals-Radius ( $r_{\text{VDW}}$ ) zu, und die Verteilung der freien Elektronenpaare wird diffuser, sodass das elektrostatische Potential über einen größeren Bereich auf der Oberfläche des Atoms verwischt ist (Abbildung 12 a).

### 9.3. Lokalisierung der freien Elektronenpaare

Der Parameter  $\beta$  steigt in der Reihe  $\text{N}(\text{sp}) < \text{N}(\text{sp}^2) < \text{N}(\text{sp}^3)$ . Die Kernladung und die Van-der-Waals-Radien ändern sich kaum, sodass der mittlere Abstand ( $r_e$ ) der freien Elektronenpaare zum Kern, der mit zunehmendem s-Charakter der Orbitale abnimmt, zum bestimmenden Faktor wird (Abbildung 12 a). Bei vielen funktionellen Gruppen spielen mehrere der hier diskutierten Effekte eine wichtige Rolle, beispielsweise haben  $\text{sp}^2$ - und  $\text{sp}^3$ -hybridisierte Sauerstoffatome als Wasserstoffbrücken-Acceptoren ähnliche  $\beta$ -Werte, da der Effekt der Änderung von  $r_e$  durch die zunehmende Polarisierung der  $\pi$ -Elektronen kompensiert wird (siehe Abschnitt 9.5).

### 9.4. Elektronegativität der Substituenten

Wenn wir Sauerstoffzentren als Wasserstoffbrücken-Acceptoren vergleichen, finden wir für Phosphinoxid einen größeren  $\beta$ -Wert als für Sulfoxid. Ursache ist, dass die Bindungselektronen in Phosphinoxid stärker hin zum Sauerstoffatom polarisiert sind, weil der Phosphorkern eine geringere Elektronegativität hat als der Sauerstoffkern.

In ähnlicher Weise verbessern sich die Wasserstoffbrücken-Donoreigenschaften mit der Elektronegativität des am Wasserstoffatom gebundenen Atoms, sodass  $\alpha$  in der Reihe  $\text{CH} < \text{SH} < \text{NH} < \text{OH}$  zunimmt. Der Hybridisierungszustand beeinflusst die Elektronegativität, daher steigt  $\alpha$  in der Reihe  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{H} < \text{C}(\text{sp}^2)\text{H} < \text{C}(\text{sp})\text{H}$ . Induktive Effekte verteilen die

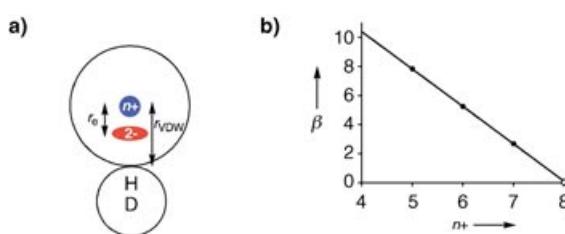


Abbildung 12. a) Das elektrostatische Potential, das an der Oberfläche eines Wasserstoffbrücken-Acceptors auf einen Wasserstoffbrücken-Donor einwirkt, wird durch die effektive Kernladung ( $n+$ , blau), den Ort des freien Elektronenpaares ( $2-$ , rot, in einem mittleren Abstand  $r_e$  vom Kern) und den Van-der-Waals-Radius  $r_{\text{VDW}}$  bestimmt. b) Parameter  $\beta$  in Abhängigkeit von  $n+$  für Alkyl-N-, Alkyl-O- und Alkyl-F-Atome. Als Kernladung wurde die Nettoladung ohne die Valenzelektronen genommen. Der offene Kreis entspricht Neon ( $n+ = 8$ ), für das als völlig unpolares Atom ein  $\beta$ -Wert von null erwartet wird.

Polarisation in das Bindungsgerüst, weshalb die Wasserstoffbrückeneigenschaften durch polarisierende Substituenten in vorhersehbarer Art und Weise moduliert werden. Repräsentative Daten zu den Einflüssen von Methyl- und Trifluormethylgruppen auf die Eigenschaften von Alkoholen und Ketonen sind in Tabelle 4 aufgeführt.<sup>[22b,24]</sup> In Perfluoralkanen

**Tabelle 4:** Substituenteneffekte auf die Wasserstoffbrückeneigenschaften von Alkoholen und Ketonen.<sup>[a]</sup>

x	y	$R_xH_yC-OH$		$R_xH_yC-Ac$	
		$R = CF_3$	$R = CH_3$	$R = Cl$	$R = CH_3$
0	3	2.9	2.9	5.7	5.7
1	2	3.7	2.7	4.5	5.8
2	1	4.5	2.7	3.6	5.8
3	0	4.9	2.7	3.1	5.7

[a]  $\alpha$  und  $\beta$  wurden mit Gleichung (5) und (6) und den Literaturwerten<sup>[22b,24]</sup> für  $\alpha_2^H$  und  $\beta_2^H$  berechnet.

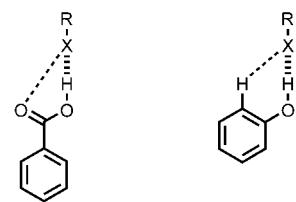
üben die Fluorsubstituenten eine gegenseitige elektronenziehende Wirkung aus, was dazu führt, dass die Wasserstoffbrücken-Acceptoreigenschaften mit denen einfacher Alkane vergleichbar sind. Die besonderen Eigenschaften dieser Verbindungen lassen sich zum Teil diesem Effekt zuschreiben (Tabelle 3).

## 9.5. Elektronendelokalisierung

$\alpha$  und  $\beta$  werden durch Elektronendelokalisierung beeinflusst. Zum Beispiel ist das Amid-Sauerstoffatom ein besserer Wasserstoffbrücken-Acceptor als ein Keton und die Amid-NH-Gruppe ein schlechterer Wasserstoffbrücken-Acceptor und ein besserer Wasserstoffbrücken-Donor als ein Amin.

## 9.6. Through-Space-Effekte

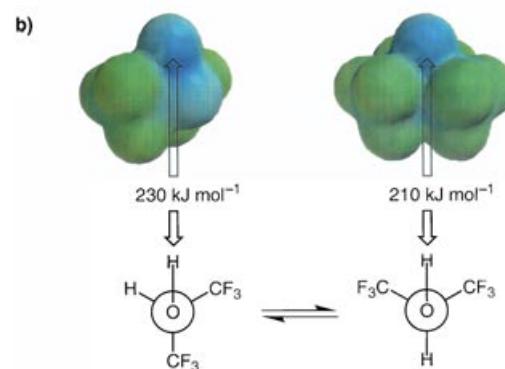
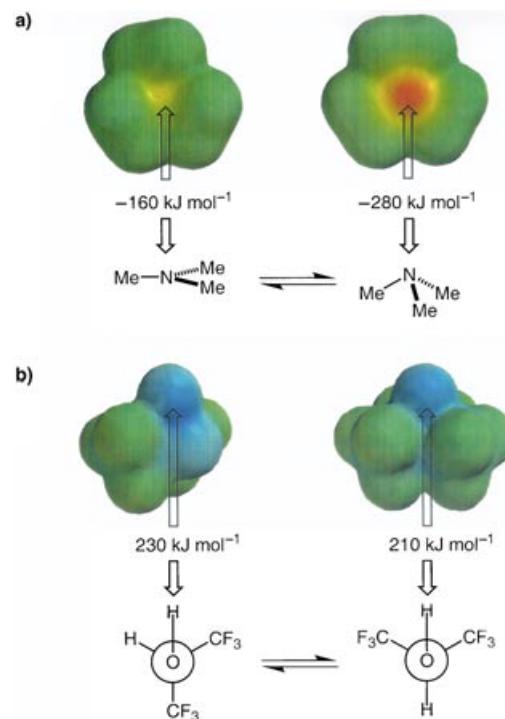
Nahegelegene funktionelle Gruppen können die elektrostatischen Oberflächenpotentiale verändern. Die  $\alpha$ -Werte von Phenol und Benzoesäure sind ein gutes Beispiel. Die elektronenziehende Wirkung einer Carbonylgruppe ist stärker als die eines aromatischen Rings, dennoch ist Phenol ein besserer Wasserstoffbrücken-Donor als Benzoesäure. Ursache dafür sind die weit reichenden Through-Space-Wechselwirkungen, die ein Wasserstoffbrücken-Acceptor entweder mit der benachbarten CH-Gruppe des Phenols oder mit der Carbonylgruppe der Benzoesäure eingeht, wenn die Wasserstoffbrücke zur OH-Gruppe gebildet wird (Abbildung 13). Diese sekundären elektrostatischen Wechselwirkungen sind besonders wichtig, wenn sich H-Brücken-Donoren und H-Brücken-Acceptoren in unmittelbarer Nähe zueinander befinden (d.h. nur durch ein Atom getrennt sind) und, wie im Fall der Benzoesäure, in die gleiche Richtung orientiert sind. Sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen wurden ausführlich im Zusammenhang mit der Basenpaarung von Heterocyclen in Chloroform untersucht. Hierbei wurde ermittelt, dass jede sekundäre Wechselwirkung  $2-3 \text{ kJ mol}^{-1}$  zur freien Enthalpie der Komplexbildung beiträgt.<sup>[25]</sup>



**Abbildung 13.** Bei räumlich nahestehenden polaren Gruppen können Through-Space-Wechselwirkungen das elektrostatische Oberflächenpotential erheblich verändern. Die sekundären elektrostatischen Wechselwirkungen (gestrichelte Linie) machen Phenol zu einem besseren Wasserstoffbrücken-Donor als Benzoesäure, bei der repulsive sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen auftreten.

## 9.7. Konfiguration

Wie in Abbildung 14a gezeigt ist, hängt  $E_{\min}$  bei Aminen beträchtlich vom Grad der Pyramidalisierung am Stickstoffatom ab. Die pyramidale Geometrie macht das freie Elektronenpaar zugänglich und verbessert die Eigenschaften als Wasserstoffbrücken-Acceptor.



**Abbildung 14.** Änderungen in der dreidimensionalen Struktur können einen beträchtlichen Einfluss auf die molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale haben. a) Ein pyramidales Amin ist ein deutlich besserer Wasserstoffbrücken-Acceptor als ein trigonales Amin. Oben sind die mit AM1 berechneten molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale von Trimethylamin dargestellt. Rot kennzeichnet negative Bereiche ( $< -280 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), grün neutrale Bereiche. Der Energieunterschied zwischen den beiden Konformationen beträgt  $120 \text{ kJ mol}^{-1}$ , was einer Differenz von mehr als 2 auf der  $\beta$ -Skala entspricht. b) Mit AM1 berechnete molekulare elektrostatische Oberflächenpotentiale von Hexafluorpropan-2-ol für zwei unterschiedliche Konformationen. Blau kennzeichnet positive Bereiche ( $> +230 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), grün neutrale Bereiche. Die Farbunterschiede fallen geringer aus als in (a), dennoch ist die Konformation, in der die Hydroxygruppe von zwei Trifluormethylgruppen eingeengt wird, ein deutlich schwächerer Wasserstoffbrücken-Donor (um 0.4 auf der  $\alpha$ -Skala).

### 9.8. Konformation

Wie in Abschnitt 9.6 diskutiert wurde, können benachbarte funktionelle Gruppen das elektrostatische Oberflächenpotential einer funktionellen Gruppe verändern, wobei solche Through-Space-Effekte von der genauen Anordnung der funktionellen Gruppen abhängen. Abbildung 14b zeigt, wie bei einem Alkohol eine Konformationsänderung den Wert von  $E_{\max}$  beeinflusst. In der einen Konformation ist die OH-Gruppe sterisch zugänglich, während in der anderen Konformation der Zugang durch die zweite Trifluormethylgruppe blockiert ist, sodass das elektrostatische Potential auf der Moleküloberfläche verringert wird.

### 9.9. Protonentransfer

Bisher haben wir nur neutrale Moleküle betrachtet, bei entsprechenden  $pK_a$ -Werten wird aber ein Protonentransfer stattfinden. Wasserstoffbrücken zwischen geladenen funktionellen Gruppen wurden nicht in gleicher Weise experimentell quantifiziert, wohl wegen der geringen Löslichkeit von Salzen in Tetrachlorkohlenstoff und der komplexen Behandlung der Assoziation von Gegenionen.<sup>[26]</sup> Die Wechselwirkungen zwischen einer deprotonierten Säure und einer protonierten Base sind wahrscheinlich weitaus stärker als die zwischen neutralen Spezies, was bei der Verwendung der beschriebenen Ansätze immer mit in Betracht zu ziehen ist.<sup>[27]</sup>

## 10. Schlussfolgerungen

Der hier vorgestellte Ansatz ermöglicht es uns, von experimentellen thermodynamischen Daten über Wasserstoffbrückenwechselwirkungen in Tetrachlorkohlenstoff auf Wechselwirkungen zwischen einer Vielzahl funktioneller Gruppen in einem beliebigen Solvens oder im festen Zustand zu extrapolieren. Die Wechselwirkungsprofile der funktionellen Gruppen geben uns eine Skala an die Hand, mit der wir die Stärke zwischenmolekularer Wechselwirkungen im kondensierten Zustand abschätzen können.

Es gibt allerdings Einschränkungen. Beispielsweise wird durch die Streuung der Daten in Abbildung 4, die wir zur Festlegung des Ursprungs und Maßstabs unserer Skala herangezogen haben, in jedem Fall eine Ungenauigkeit eingeführt. Unser Ansatz betrachtet jede Wechselwirkung als eine Wasserstoffbrücke an einem genau definierten Punkt auf der Moleküloberfläche. Die Extrapolation kann versagen, wenn Kombinationen von funktionellen Gruppen über einen größeren Oberflächenbereich miteinander wechselwirken, z. B. bei gestapelten aromatischen Systemen. Hier könnte die Integration geringerer elektrostatischer Potentiale über eine größere Fläche zu relativ starken Wechselwirkungen führen. In solchen Systemen wird der Desolvatisierungsterm auch durch die geometrische Passform und die Oberflächenregion der Wechselwirkung zwischen den gelösten Teilchen und den Solvensmolekülen beeinflusst.<sup>[12]</sup> Bei der Analyse komplexerer Systeme mit mehrfachen Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen sind zusätzliche Faktoren zu beach-

ten, die hier nicht betrachtet wurden. Die Stabilität eines Komplexes wird durch eine nicht perfekte Passform der Moleküle, durch nicht optimale Wechselwirkungsgeometrien der funktionellen Gruppen und durch Einschränkungen der Konformationsflexibilität verringert. Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen können zu kooperativen Effekten führen, die günstigere freie Bindungenthalpien zur Folge haben. Ursachen dafür können sekundäre Wechselwirkungen zwischen funktionellen Gruppen sein, weit reichende elektrostatische Wechselwirkungen und Induktionswechselwirkungen, die durch Bindungspolarisierung oder Konformationsänderungen verursacht werden.

Eine Anwendung der Wechselwirkungsprofile zur Vorhersage von freien Bindungenthalpien komplexer Moleküle durch bloßes Aufsummieren einzelner Wechselwirkungen ist somit problematisch. Dennoch gab es einige Erfolge bei der Verwendung einfacher QSAR-Parameter zur Vorhersage freier Bindungenthalpien molekularer Komplexe,<sup>[5, 18, 28]</sup> dieser Ansatz könnte daher ein gewisses Potenzial haben. Zumindest können nun Spekulationen darüber, welche Wechselwirkungen in einem gegebenen System am wichtigsten sind, mit einer vernünftigen Abschätzung der einzelnen Beiträge zur freien Enthalpie abgeglichen werden.

Eine Analyse der gesamten Wechselwirkungsebene der funktionellen Gruppen lässt einige interessante Aspekte erkennen. Betrachten wir z. B. die Wasserstoffbrückenwechselwirkungen in Wasser. Die besten Wasserstoffbrücken-Donoren, die in Wasser nicht bereitwillig ionisieren, sind NH-Donoren mit elektronenziehenden Substituenten, und die besten Wasserstoffbrücken-Acceptoren, die in Wasser nicht bereitwillig protoniert werden, sind Sauerstoff-Acceptoren mit elektronenliefernden Gruppen. Dies ist sicher ein Grund dafür, dass Peptide und Nucleinsäuren die Grundbausteine biologischer Systeme sind. Sie sind erstens hervorragend zur Bildung von Wasserstoffbrücken geeignet und nehmen zweitens nicht an Säure-Base-Reaktionen teil, und Abbildung 10 zeigt, dass sie in Wasser nur schwache attraktive Wechselwirkungen untereinander eingehen. Die in diesem Aufsatz vorgestellten Wechselwirkungsprofile geben hoffentlich Anregungen für neue molekulare Designs. Dafür stehen nun die freien Enthalpien der Wechselwirkungen für einige noch nicht erprobte Kombinationen von funktionellen Gruppen und Solventien zur Verfügung.

### Anhang: exakte Behandlung der solvophoben Zone

Das in Abbildung 9a gezeigte Gleichgewicht kann zur Bestimmung der Boltzmann-Faktoren  $\chi_\alpha$  und  $\chi_\beta$  verwendet werden, die beschreiben, in welchem Ausmaß die Wechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen und den Solvensmolekülen im freien solvatisierten Zustand des H-Brücken-Donors und H-Brücken-Acceptors zu berücksichtigen sind [Gl. (8) und (9)].

$$\chi_\alpha = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha\beta_S - \frac{1}{2}\alpha_S\beta_S)/RT}} \quad (8)$$

$$\chi_\beta = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha_S\beta - \frac{1}{2}\alpha_S\beta_S)/RT}} \quad (9)$$

Der Faktor  $1/2$  berücksichtigt den Umstand, dass ein Solvensmolekül, das nicht mit dem gelösten Stoff wechselwirkt, Teil der Volumenphase des Solvens ist und mit anderen Solvensmolekülen wechselwirkt. Eine ähnliche Analyse wird für beide Seiten des Gleichgewichts in Abbildung 5 vorgenommen, da wir auch für den gebundenen Zustand berücksichtigen müssen, in welchem Umfang die freigesetzten Solvensmoleküle mit dem übrigen Solvens wechselwirken. Andernfalls wäre die freie Enthalpie der Wechselwirkung eines Wassermoleküls mit einem anderen Wassermolekül in Wasser von null verschieden. Der Faktor  $\chi_s$  beschreibt daher das Ausmaß der Solvens-Solvens-Wechselwirkungen für den gebundenen Zustand [Gl. (10)].

$$\chi_s = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha_s \beta_s - \frac{1}{2} \alpha_s \beta_s)/RT}} = \frac{1}{1 + e^{-\frac{1}{2} \alpha_s \beta_s/RT}} \quad (10)$$

Bei der Desolvatisierung eines Wasserstoffbrücken-Donors vor einer Komplexbildung ist die Zahl der wegfallenden Wechselwirkungen zwischen gelöstem Teilchen und Solvensmolekül gleich  $\chi_a$ , daher sollten im Prinzip auch  $\chi_a$  neue Solvens-Solvens-Wechselwirkungen gebildet werden. Allerdings ist der Anteil der tatsächlich gebildeten Solvens-Solvens-Wechselwirkungen gleich  $\chi_s$ , sodass  $(1-\chi_s)$  Solvens-Solvens-Wechselwirkungen nicht zustande kommen. Wenn wir noch den Umstand berücksichtigen, dass die freigesetzten Solvensmoleküle ein Teil der Solvens-Volumenphase werden und mit sich selbst wechselwirken, erhalten wir für die Zahl der Solvens-Solvens-Wechselwirkungen, die bei der Desolvatisierung eines Wasserstoffbrücken-Donors gebildet werden,  $\frac{1}{2}[\chi_a - (1-\chi_s)]$ . Die freie Enthalpie des in Abbildung 5 gezeigten Gleichgewichts erhalten wir daher, indem wir für die in Abbildung 9a gezeigten Wechselwirkungen zwischen gelöstem Teilchen und Solvens sowie zwischen Solvens und Solvens eine Boltzmann-Verteilung zulassen, dabei aber annehmen, dass der uns interessierende Komplex aus zwei gelösten Teilchen sich in einem vollständig gebundenen Zustand befindet [Gl. (11)].

$$\begin{aligned} \Delta\Delta G_{\text{H-bond}} &= -\alpha\beta - \frac{1}{2}\{\chi_a - (1-\chi_s)\}\alpha_s\beta_s - \frac{1}{2}\{\chi_b - (1-\chi_s)\}\alpha_s\beta_s \\ &\quad + \chi_a\alpha\beta_s + \chi_b\alpha_s\beta \\ &= -\alpha\beta + \chi_a\alpha\beta_s + \chi_b\alpha_s\beta - \left(\frac{1}{2}\chi_a + \frac{1}{2}\chi_b + \chi_s - 1\right)\alpha_s\beta_s \end{aligned} \quad (11)$$

Die Zahl der Solvens-Solvens-Wechselwirkungen im freien Zustand wird durch sterische Effekte reduziert, die bei engem Kontakt mit den gelösten Teilchen auftreten (siehe Abbildung 9b). Die Solvensmoleküle und die gelösten Teilchen müssen zwangsläufig in einem bestimmten Ausmaß miteinander wechselwirken, selbst wenn nach der Boltzmann-Verteilung eigentlich keine Wechselwirkung bestehen sollte. Wenn  $\phi$  die Zahl der Solvens-Solvens-Wechselwirkungen angibt, die durch Kontakte mit den gelösten Teilchen sterisch blockiert werden, dann kann nur ein Anteil  $(1-\phi)$  der Solvens-Solvens-Wechselwirkungen an dem Gleichgewicht partizipieren, das zur oben diskutierten Boltzmann-Verteilung führt. Die freie Enthalpie der Wasserstoffbrückenbildung in Lösung setzt sich daher aus dem einfachen Ausdruck

in Gleichung (4) (siehe Abschnitt 5) und der komplexeren Gleichung (11) zusammen [Gl. (12)].

$$\begin{aligned} \Delta\Delta G_{\text{H-bond}} &= -\phi(\alpha-\alpha_s)(\beta-\beta_s) - (1-\phi)\{\alpha\beta-\chi_a\alpha\beta_s-\chi_b\alpha_s\beta\} \\ &\quad + \left(\frac{1}{2}\chi_a + \frac{1}{2}\chi_b + \chi_s - 1\right)\alpha_s\beta_s \end{aligned} \quad (12)$$

Es gelten die Gleichungen (13)–(15).

$$\chi_a = \frac{1}{1 + e^{-(1-\phi)(\alpha\beta_s - \frac{1}{2}\alpha_s\beta_s)/RT}} \quad (13)$$

$$\chi_b = \frac{1}{1 + e^{-(1-\phi)(\alpha_s\beta - \frac{1}{2}\alpha_s\beta_s)/RT}} \quad (14)$$

$$\chi_s = \frac{1}{1 + e^{-\frac{1}{2}(1-\phi)\alpha_s\beta_s/RT}} \quad (15)$$

Gleichung (12) wurde zur Berechnung aller hier gezeigten Wechselwirkungsprofile verwendet. Der einzige Unterschied zu den Ergebnissen, die man aus Gleichung (4) erhält, besteht in einer Kompression und Abflachung der solvophoben Zone. Die Boltzmann-Faktoren ergeben sich direkt aus den Wasserstoffbrückenparametern  $\alpha$  und  $\beta$ . Der Wert von  $\phi$  ist eine davon unabhängige Variable (zwischen 0 und 1) und muss mit anderen Methoden bestimmt werden. Für diese Diskussion schätzen wir  $\phi$  mit Wasser als Solvens ab: Wenn wir eine dichte Packung kugelförmiger Moleküle annehmen, dann wird ungefähr  $1/12$  der Oberfläche eines Wassermoleküls, das eine funktionelle Gruppe ähnlicher Größe solvatisiert, von der Wechselwirkung mit anderen Wassermolekülen ausgeschlossen (Abbildung 9b). Jedes Wassermolekül kann insgesamt vier Wasserstoffbrücken bilden, allerdings wird, wie wir oben diskutiert haben, nur ein Anteil  $\chi_s$  der möglichen Solvens-Solvens-Wechselwirkungen tatsächlich besetzt. Die Zahl der Wasserstoffbrücken zwischen den Wassermolekülen, die sterisch durch die gelösten Teilchen blockiert werden, beträgt daher  $\phi = 4\chi_s/12$ . Mit den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Werten für Wasser und Gleichung (10) erhalten wir  $\chi_s = 0.93$  und damit  $\phi = 0.3$ . Dieser Wert von  $\phi$  wurde für die Berechnung der hier vorgestellten Wechselwirkungsprofile verwendet, allerdings hängt die Form der Profile überraschend gering vom genauen Wert von  $\phi$  ab. Der Wert von  $\chi_s$  ermöglicht uns auch eine Abschätzung der Zahl  $N$  der nächsten Nachbarn in der Volumenphase des Solvens, nämlich  $N = (0.93 \times 4) + (0.07 \times 12) = 4.5$ . Dieser Wert ist mit experimentellen Röntgenbeugungsuntersuchungen der flüssigen Phase von Wasser in Einklang, die einen Wert von 4.4 für  $N$  ergeben.

*Ich danke meinen Mitarbeitern und Kollegen, besonders Nick Williams, Pablo Ballester, Jeremy Sanders und David Leigh, die mit anregenden Diskussionen zu diesem Manuscript beigetragen haben. Ebenso danke ich meinen Studenten in Sheffield, die mich stets dazu anhalten, bessere Erklärungen zu finden.*

Eingegangen am 30. Dezember 2003  
Übersetzt von Dr. Christian Bahr, Schildow

- [1] a) A. R. Fersht in *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman, New York, **1985**; b) W. P. Jencks in *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, Dover, New York, **1987**; c) J. Rebek, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399–404; d) H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419–1439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417–1436; e) F. Vögtle in *Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York, **1991**; f) J. M. Lehn in *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**; g) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324; h) C. G. Claessens, J. F. Stoddart, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 254–272; i) W. W. Cleland, P. A. Frey, J. A. Gerlt, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 25529–25532; j) W. W. du Mont, F. Ruthe, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *189*, 101–133; k) A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 778–792; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 736–749; l) J. W. Steed, J. L. Atwood in *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; m) H. J. Schneider, A. Yatsimirsky in *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; n) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, *651*–669; o) T. Lazaridis, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 931–937; p) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76; q) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [2] a) M. J. Stone, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 379–388; b) D. H. Williams, D. P. O'Brien, B. Bardsley, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 737–738; c) C. T. Calderone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6262–6267; d) F. P. Schmidtchen, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3522–3529; e) K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5020–5046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4872–4897.
- [3] a) C. Tanford in *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, Wiley, New York, **1973**; b) B. Lee, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 5154–5158; c) N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 521–533.
- [4] M. S. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10690–10697.
- [5] a) W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 4046–4050; b) P. R. Andrews, D. J. Craik, J. L. Martin, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1648–1657; c) A. Matouschek, A. R. Fersht, *Methods Enzymol.* **1991**, *202*, 82–112; d) H. J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 227–234; e) D. H. Williams, M. S. Westwell, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 57–63; f) C. A. Hunter, P. S. Jones, P. Tiger, S. Tomas, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5435–5446.
- [6] M. Rigby, E. B. Smith, W. A. Wakeham, G. C. Maitland in *The Forces Between Molecules*, Clarendon, Oxford, **1986**.
- [7] In einigen Fällen wird als fünfte Komponente die Charge-Transfer-Wechselwirkung betrachtet, aber für die meisten organischen Moleküle ist dieser Effekt im Grundzustand eines Komplexes vernachlässigbar.
- [8] A. P. Bisson, C. A. Hunter, J. C. Morales, K. Young, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 845–851.
- [9] J. Jadzyn, M. Stockhausen, B. Zywucki, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 754–757.
- [10] a) J. C. Slater, J. G. Kirkwood, *Phys. Rev.* **1931**, *37*, 682–697; b) CRC Handbook of Chemistry and Physics, 72. Aufl. (Hrsg.: D. R. Lide), CRC, Boca Raton, **1991**.
- [11] Wegen der unsicheren Definition der relevanten Oberfläche werden die Werte für Wasserstoff in Tabelle 2 nicht aufgeführt.
- [12] Es gibt einige Spezialfälle, in denen die Geometrie einer Bindungstasche die Solvatisierung verhindert. In diesen Fällen werden drastisch erhöhte Assoziationskonstanten beobachtet,
- da das Solvens die günstigen Dispersionswechselwirkungen zwischen den gelösten Teilchen nicht kompensieren kann. K. T. Chapman, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3075–3077.
- [13] S. Tsuzuki, K. Tanabe, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 2272–2278.
- [14] M. H. Abraham, J. A. Platts, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3484–3491.
- [15] L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1928**, *14*, 359.
- [16] a) H. Hagelin, J. S. Murray, T. Brinck, M. Berthelot, P. Politzer, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 483–488; b) J. C. Dearden, T. Ghafourian, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 231–235; c) J. A. Platts, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 973–980; d) J. A. Platts, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 3115–3120; e) A. M. Zissimos, M. H. Abraham, A. Klamt, F. Eckert, J. Wood, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 1320–1331.
- [17] M. I. Page, W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, *68*, 1678–1683.
- [18] H.-J. Bohm, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1994**, *8*, 243–256.
- [19] a) F. H. Westheimer, L. L. Ingraham, *J. Phys. Chem.* **1956**, *60*, 1668; b) H. L. Anderson, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 972–981; c) H. L. Anderson, S. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2231–2245; d) X. Chi, A. J. Guerin, R. A. Haycock, C. A. Hunter, L. D. Sarson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2563–2565.
- [20] Bei den in Lit. [14] betrachteten Systemen wurde das einfachste Molekül, das die relevante funktionelle Gruppe enthält, mit Spartan'02 (Wavefunction, Inc., Irvine, CA) aufgebaut. Beispielsweise wurde Methylacetat verwendet, um die Eigenschaften von Estern zu berechnen. Die Moleküle wurden mit AM1 optimiert, dann wurden die Maxima und Minima der molekularen elektrostatischen Oberflächenpotentiale bestimmt.
- [21] Zur Berechnung des Wechselwirkungsprofils wurde Dimethyl-ether verwendet, weil dieses Molekül nur jeweils eine Art von H-Brücken-Donor und H-Brücken-Acceptor enthält. Es wird aber angenommen, dass Diethylether, der für die Experimente bei Raumtemperatur eher relevant ist, ein sehr ähnliches Profil hat.
- [22] a) M. H. Abraham, P. L. Grellier, D. V. Prior, R. W. Taft, J. L. Morris, P. J. Taylor, C. Laurence, M. Berthelot, R. M. Doherty, M. J. Kamlet, J.-L. Abboud, K. Sraidi, G. Guiheneuf, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8534; b) J. Marco, J. M. Orza, R. Notario, J.-L. M. Abboud, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8841–8842; c) M. H. Abraham, M. Berthelot, C. Laurence, P. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 187–191.
- [23] a) J. Rubin, B. Z. Senkowski, G. S. Panson, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 1601–1602; b) J. Rubin, G. S. Panson, *J. Phys. Chem.* **1965**, *69*, 3089–3091; c) R. W. Taft, D. Gurka, L. Joris, P. von R. Schleyer, J. W. Rakshys, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4801–4808; d) M. J. Kamlet, J. F. Gal, P. C. Maria, R. W. Taft, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 1583–1589.
- [24] F. Besseau, M. Lucon, C. Laurence, M. Berthelot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 101–107.
- [25] a) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008–2010; b) T. J. Murray, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010–4011; c) J. Sartorius, H. J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446–1452.
- [26] C. A. Hunter, C. M. R. Low, C. Rotger, J. G. Vinter, C. Zonta, *Chem. Commun.* **2003**, 834–835.
- [27] M. W. Hosseini, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 157–166.
- [28] a) H. J. Schneider, V. Rudiger, O. A. Raevsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3648–3653; b) H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2764–2798; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2645–2676.