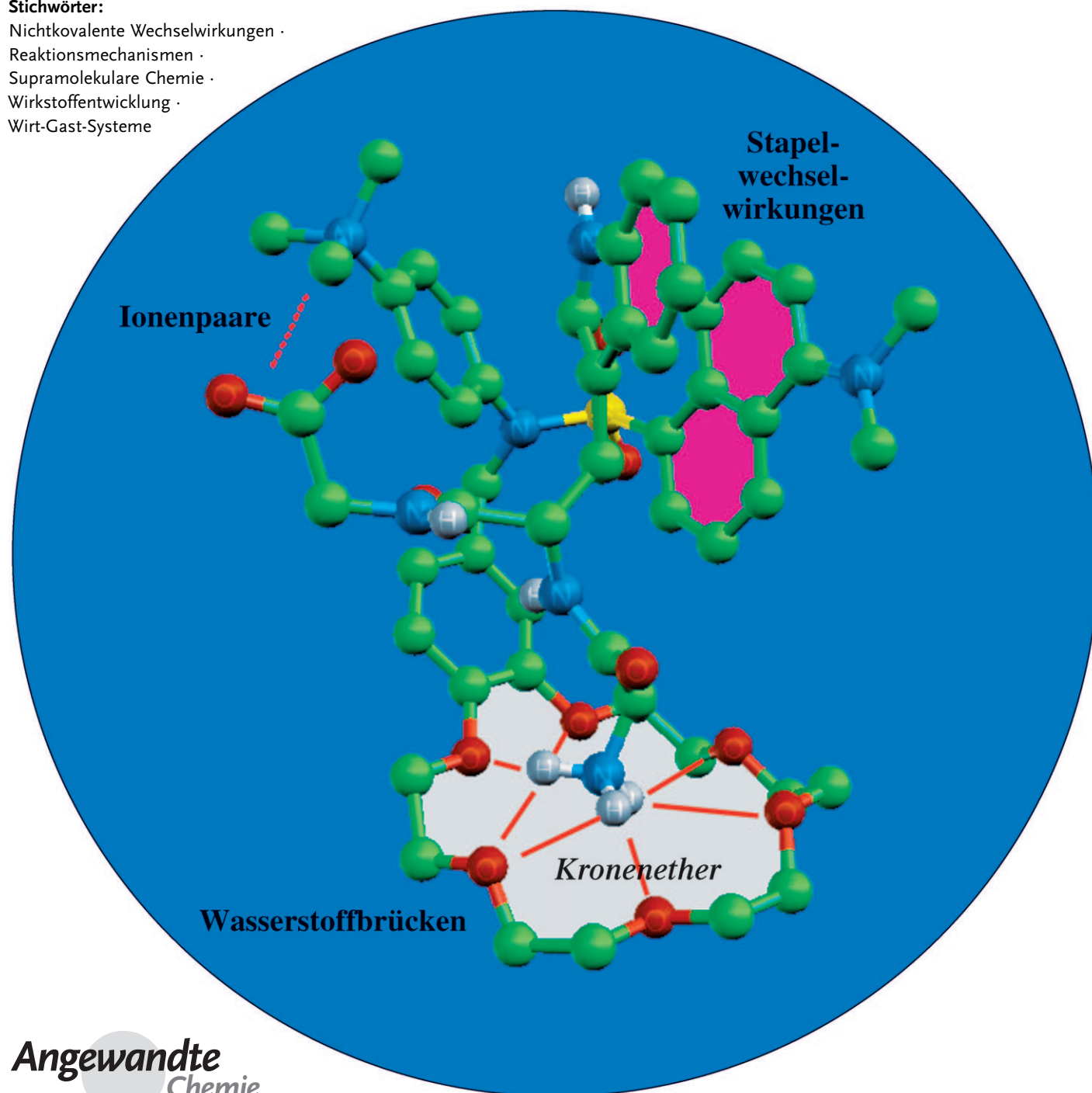


Bindungsmechanismen in supramolekularen Komplexen**

Hans-Jörg Schneider*

Stichwörter:

Nichtkovalente Wechselwirkungen ·
Reaktionsmechanismen ·
Supramolekulare Chemie ·
Wirkstoffentwicklung ·
Wirt-Gast-Systeme



Die supramolekulare Chemie hat in den letzten Jahren eine enorme Ausdehnung erfahren, sowohl mit Blick auf mögliche Anwendungen wie auch auf analoge biologische Systeme. Bildung und Funktion supramolekularer Komplexe werden durch eine Vielzahl von oft schwer zu differenzierenden nichtkovalenten Kräften bestimmt. Ziel dieses Aufsatzes ist es, die entscheidenden Wechselwirkungsmechanismen zusammenhängend darzustellen und das Gesamtgebiet auf diese Weise zu klassifizieren. Als Beispiele werden meist organische Wirt-Gast-Komplexe gewählt, unter Berücksichtigung auch von biologisch relevanten Fragestellungen. Das Verständnis und die Quantifizierung der intermolekularen Wechselwirkungen ist für die rationale Planung neuer supramolekularer Systeme, einschließlich intelligenter Materialien, ebenso von Bedeutung wie für die Entwicklung neuer Wirkstoffe.

„Comprendre, c'est distinguer“
(Descartes)

1. Einleitung – Effizienz nichtkovalenter Wechselwirkungen

Mit etwas Mut zur Vereinfachung kann man behaupten, dass die Chemie des vergangenen Jahrhunderts weitgehend eine Chemie der kovalenten Bindung war, und dass die Chemie des begonnenen Jahrhunderts eher eine solche der nichtkovalenten Bindung sein wird. Zu der bisher dominierenden Synthese und Aufklärung komplexester Strukturen tritt zunehmend die intelligente Nutzung zwischenmolekularer Wechselwirkungen. Diese sind nicht umsonst die Grundlage aller biologischer Systeme, welche die Effizienz synthetischer Systeme noch lange um Größenordnungen übertreffen werden. Die supramolekulare Chemie hat begonnen, Funktionen hochorganisierter Molekül ASSOZiate mithilfe gezielter Interaktionen zwischen vorprogrammierten Bindungszentren zu realisieren. Neben Monographien,^[1] auch zu speziellen Wirt-Gast-Komplexen,^[2] ist auf dem Gebiet eine Reihe von Übersichtsartikeln, meist zu Teilaspekten, verfügbar,^[3] teilweise bereits mit dem Schwerpunkt auf mechanistischen Aspekten.^[4] Biologisch oder medizinisch interessante Systeme stehen im Vordergrund weiterer Übersichten.^[5] Das Verständnis und die präzise Beschreibung der Wechselwirkungen zwischen organischen Molekülen vor allem in kondensierter Phase steht erst in den Anfängen,^[6] obwohl theoretische Grundlagen lange bekannt sind.^[7]

Die Mechanismen der molekularen Erkennung zwischen organischen Molekülen stehen im Vordergrund des vorliegenden Aufsatzes; er soll einen Beitrag leisten auch zur Systematik des sich schnell entwickelnden Gebietes der supramolekularen Chemie. Obwohl Bildung und Funktion der meisten supramolekularen Komplexe auf mehreren, gleichzeitig wirkenden Mechanismen beruhen, soll der Versuch unternommen werden, sie entsprechend der dominierenden Wechselwirkungen zu klassifizieren. Nach einer Diskussion von Prinzipien der supramolekularen Komplexbildung und

Aus dem Inhalt

1. Einleitung – Effizienz nichtkovalenter Wechselwirkungen	3983
2. Erweiterungen zum Schlüssel-Schloss-Prinzip und zur Additivität von Wechselwirkungen	3986
3. Quantifizierung nichtkovalenter Wechselwirkungen	3987
4. Ionenpaarbildung/Salzbrücken	3993
5. Elektrostatische Wechselwirkungen	3997
6. Kation- und Anion- π -Wechselwirkungen	4000
7. Wasserstoffbrücken	4003
8. Dispersive und Stapelwechselwirkungen	4011
9. Solvophobe/hydrophobe Wechselwirkungen, Cyclodextrinkomplexe	4016
10. Solvenseffekte, Containermoleküle	4020
11. Ausblick	4022

ihrer quantitativen Charakterisierung werden anhand typischer Beispiele die wichtigsten Bindungsmechanismen entsprechend ihrer zunehmenden Komplexität dargestellt, beginnend mit Ionenpaaren und Coulomb-Kräften, endend mit dispersiven und hydrophoben Wechselwirkungen. Hinweise auf Bedeutung und neuere Anwendungen intermolekularer Wechselwirkungen sind aus Platzgründen in den Hintergrundinformationen aufgenommen.

[*] Prof. Dr. H.-J. Schneider
Organische Chemie, Universität des Saarlandes
66041 Saarbrücken (Deutschland)
E-Mail: ch12hs@rz.uni-sb.de

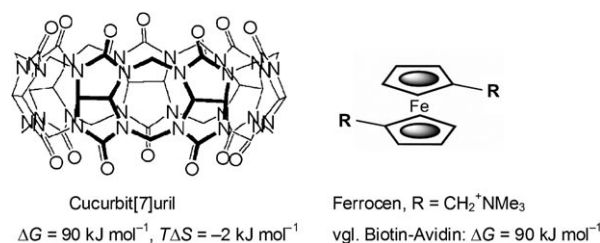
[**] Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802947> zu finden.

1.1. Der Chelateffekt – „Multivalenz“ in synthetischen und biologischen Systemen

Durch additive Wechselwirkung zahlreicher Bindungszentren lassen sich in reversibel gebildeten Komplexen Bindungsstärken erreichen, die denen von kovalenten Bindungen nahe kommen. Das aus der anorganischen Chemie schon lange bekannte Prinzip wird traditionell als Chelateffekt, neuerdings auch als Multivalenz bezeichnet. Bei der hier vorliegenden Betrachtung von Mechanismen der supramolekularen Komplexbildung wird in der Regel eine hinreichend gute geometrische Passung zwischen Wirt- und Gastmolekül vorausgesetzt. In zahlreichen Rezeptoren sorgt dafür eine makrocyclische Struktur. Die Natur des dabei gewonnenen sogenannten makrocyclischen Effekts ist bis heute noch nicht ganz klar,^[8] jedoch lässt er sich durch Analyse quantitativer Struktur-Eigenschafts-Beziehungen auf der Grundlage genügend vieler Messwerte einheitlich skalieren.^[9] An mehreren Beispielen werden wir demonstrieren, dass in der Regel die Additivität der einzelnen beteiligten Beiträge der freien Energie $\Delta\Delta G$ im Sinne des Chelateffekts die Gesamtbindungsenergie ΔG in supramolekularen Komplexen bestimmt. Die Additivität wird für die zugrundeliegenden ΔH - und $T\Delta S$ -Beiträge weit weniger häufig beobachtet; der Chelateffekt selber kann weder auf der Grundlage von Entropie- noch Enthalpieeffekten auf einfache Weise erklärt werden.^[10]

Beispiele für **hohe Affinitäten** auch in synthetischen Komplexen sind Komplexe von Azakronenethern mit Triphosphaten ($\lg K = 11$ in Wasser)^[11] oder eines Cryptasphäraplex mit Cs^+ -Ionen (Extraktion in Chloroform mit $\Delta G = 90 \text{ kJ mol}^{-1}$).^[12] Wirtverbindungen aus Cyclodextrinen und Calixarenen binden durch multiple Wechselwirkungen Porphyrinderivate in Wasser mit $\lg K > 9$.^[13] Ditopische Biscyclodextrine zeigen Bindungskonstanten bis 4×10^7 , mit Enthalpiegewinnen bis zu 90 kJ mol^{-1} , welche durch Entropienachteile um $T\Delta S$ bis zu 47 kJ mol^{-1} gemindert werden.^[14] Durch multiple Wechselwirkungen kann das in Schema S1^[*] gezeigte synthetische Trisvancomycinderivat ein Zellwand-Tripeptid mit $\lg K = 17$ assoziieren.^[15] Dieser Komplex ist damit um Zehnerpotenzen stabiler als der als besonders ef-

ektiv geltende natürliche Biotin-Streptavidin-Komplex.^[16] Durch Kombination eines ditopischen Kronenethers mit einem Bisammonium- C_{60} -Addukt lassen sich über multiple Wasserstoffbrücken in Methylenchlorid Komplexkonstanten von über 10^6 realisieren.^[17] Molekulare Rosetten-Kapseln, die aus drei Calix[4]arenmelamin- und sechs Diethylbarbiturat-Einheiten über Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden, komplexieren elektronenreiche Anthrachinone in Chloroform mit K -Werten bis zu 10^{10} M^{-1} , unter anderem durch elektrostatisch bedingte Stapelwechselwirkungen.^[18] Einfach zugängliche makrocyclische Wirtverbindungen wie Cucurbit[n]urile binden α, ω -Alkyldiammoniumsalze in Wasser unter sauren Bedingungen mit hohen Affinitäten,^[19] z. B. Spermin mit bis zu $K = 10^{10} \text{ M}^{-1}$ oder Adamantanammoniumderivate mit $K > 10^{12} \text{ M}^{-1}$.^[20] Ein Ferrocenderivat mit zwei Alkylammoniumgruppen R zeigt mit Cucurbit[7]uril mit $K = 3 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ eine Stärke wie der Biotin-Streptavidin-Komplex, mit $\Delta H = 90 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$, bei einem gleichzeitig außergewöhnlich geringen Entropienachteil von $T\Delta S$ nahe null (Schema 1).^[21]

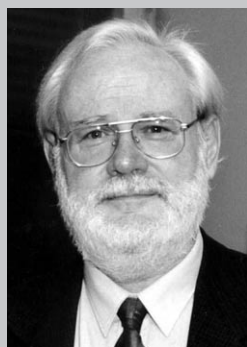


Schema 1. Ein Cucurbituril-Ferrocen-Komplex mit ähnlich hohen Affinitätswerten wie der Biotin-Avidin-Komplex.

Dass mit synthetischen Wirtverbindungen neben hohen Affinitäten auch **hohe Selektivitäten** erzielbar sind, zeigt z. B. eine Calixaren-Kronenether-Kombination, die Kalium- und Natriumionen besser diskriminiert als das natürliche Ionophor Valinomycin.^[22] Die genannten Beispiele illustrieren, wie der Chelateffekt durch gleichzeitige Betätigung multipler und komplementärer Bindungszentren zu hocheffizienten Molekülassoziationen führt. In der Natur ergeben solche neuerdings auch multivalent^[23] genannten Wechselwirkungen extrem stabile Antikörper-Antigen- oder auch Kohlenhydrat-Protein-Komplexe.^[24] Diese spielen auch eine entscheidende Rolle in der Glycobiologie.^[25–27]

1.2. Affinitäts- und Empfindlichkeitssteigerung jenseits des Chelateffekts: Kooperativität, allosterische Systeme, Cokomplexierung, Dendrimere, Kompartimentalisierung

Das Zauberwort Multivalenz enthüllt sich bei näherer Betrachtung von Literaturbeispielen als ein neuer Begriff für den lange bekannten Chelateffekt. Multivalenz ist nicht zu verwechseln mit Kooperativität, die sich auf gegenseitige Verstärkung oder auch Abschwächung von Bindungszentren bezieht.^[28] Die Natur und die synthetische Chemie hat Wege gefunden, additive Wechselwirkungen zwischen Bindungszentren zu verstärken. Dazu gehören positiv kooperative al-



Hans-Jörg Schneider ist seit 1972 Professor für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes. Seine früheren Interessen betrafen Konformationsanalyse, Spannungs-Reaktivitäts-Beziehungen, NMR-spektroskopische Methoden und die selektive Funktionalisierung von Kohlenwasserstoffen. Spätere Arbeiten galten vor allem den Mechanismen der molekularen Erkennung, Enzym- und Rezeptoranaloga, DNA-Wechselwirkungen und artifiziellen Esterasen. In letzter Zeit hat er sich vor allem der molekularen Erkennung in chemomechanischen Polymeren zugewandt. Er publizierte über 250 Fachartikel und ist Autor und Herausgeber von mehreren Büchern zur supramolekularen Chemie.

[*] Mit „S“ nummerierte Abbildungen, Tabellen und Schemata befinden sich in den Hintergrundinformationen.

losterische Systeme, in welchen die Besetzung eines Bindungszentrums durch konformative Kopplung innerhalb des Wirtmoleküls die Affinität an einem zweiten Zentrum erhöht.^[29] Die Stärke einer solchen Kopplung kann bei synthetischen allosterischen Wirtverbindungen durch die leicht erzielbare Starrheit der konformativen Wechselwirkung wesentlich größer sein als in Proteinen, die sich durch eine relativ hohe Flexibilität auszeichnen. So wird die Komplexkonstante lipophiler Farbstoffe in Modellrezeptoren überhaupt erst in Gegenwart von Metallionen messbar, welche zur Bildung einer Kavität führen (siehe Schema S2).^[30,31] Im Unterschied dazu zeigen selbst stark kooperative Enzyme auch in Anwesenheit nur eines Partners meist noch erhebliche Affinitäten.^[32]

Positive Kooperativität ist auch das Merkmal von heteroditopischen Wirtverbindungen, die Bindungszentren für zwei Gastmoleküle bereitstellen, welche durch Cokomplexierung untereinander attraktive Kräfte entfalten (Schema S3). Dieses Prinzip ist vor allem für die Komplexierung von Ionenpaaren mit großem Erfolg eingesetzt worden.^[33] Die Kombination eines Kronenethers (Schema S3) mit einer Amidbrücke führt mit KCl zu einer um bis zu 300-fach erhöhten Komplexierungskonstante im Vergleich zur Komplexierung mit Kaliumtetraphenylborat, da nur das Chlorid-Ion in die Brücke passt.^[34] Peralkylammoniumtosylate können mit überbrückten Calixarenen auf ähnliche Weise selektiver als andere Ammoniumsalzen komplexiert werden.^[35] Heteroditopische Calix[4]dichinon-Kronenether als Wirtverbindungen zeigen eine besonders starke kooperative Bindung mit Ionenpaaren; so bindet z. B. NaCl etwa 60-mal stärker als NaI.^[36] In einem Guanosin (G) enthaltenden dimeren Calixaren bindet ein G-Quartett das Kation eines Ionenpaars, und die gleichzeitig vorhandenen NH-Protonen binden das Anion.^[37] Umgekehrt können stark assoziierende Moleküle, auch Proteine, durch Komplexierung getrennt werden (Schema S3).

Eine bisher weitgehend übersehene Möglichkeit zur Affinitätssteigerung besteht darin, dass in die Wirtverbindung mehr Bindungszentren eingebracht werden, als sie für die Nutzung aller im Gastmolekül vorhandenen Zentren notwendig sind (Abbildung 1). Das Angebot von überschüssigen Bindungszentren ergibt z. B. bei der Komplexierung von Zu-

ckerderivaten mit Carboxylat-Ionen Affinitätssteigerungen, die über einen statistischen Vorteil hinausgehen (Schema S4).^[38] Aus ähnlichen Gründen bewirkt das Vorliegen von sechs Chloratomen in Lindan, von denen jedes für sich alleine ein sehr schwacher Wasserstoffbrückenakzeptor ist, dass z. B. Phenol an Lindan ebenso stark bindet wie an ein stark basisches Amin.^[39] Ferner wurde eine deutliche Erhöhung von Bindungskonstanten beobachtet, wenn Teile einer Gastverbindung aus der Kavität eines Cyclophan-Wirtes herausragen, und damit mehr als direkt nutzbare Kontakte vorhanden sind.^[40]

Dendrimere ermöglichen die Einführung besonders vieler Bindungszentren in ein einziges, homogenes Wirtmolekül. Dadurch kann es zu erheblichen Steigerungen der Affinität gegenüber einzelnen Gastmolekülen kommen, welche allerdings durch sterische Abschirmungseffekte und durch Selbstassoziation gemindert sein können.^[41] Wechselwirkungen innerhalb und an der Peripherie des Dendrimers können ferner durch Einlagerung von Gastmolekülen verändert werden.^[42] Die Affinitätssteigerung mit Dendrimeren kann für zahlreiche biologische Anwendungen, z. B. für den zielgerichteten Transport und die Freisetzung von Wirkstoffen, genutzt werden.^[43] Das Vorliegen von Mehrfachbindungszentren für Fullerene in entsprechenden Dendrimeren führt z. B. zu erheblichen Steigerungen von Komplexkonstanten, auch in Fällen, in denen eine 1:1-Stöchiometrie nachgewiesen wurde.^[44] Bei Lactose-Dendrimeren wurde mit einem Octamer eine Affinitätssteigerung um das fast 1000-fache im Vergleich zum Monomeren gefunden,^[45] mit einem verwandten 16-mer wurden mit Lectinen Inhibitionskonstanten beobachtet, die bis 2000-mal höher waren als die von entsprechenden monomeren Zuckern.^[46] Anionische Dendrimere binden z. B. Dopamin um Größenordnungen besser als das analoge Monomer Benzoat.^[47] Diese Beispiele zeigen, dass für die beobachtete Erhöhung der Bindungsaffinitäten die Annahme spezieller Dendrimer- oder Clustereffekte^[25c] und von besonderen Kooperativitäten nicht notwendig ist. Zu beachten ist, dass die Ableitung thermodynamisch eindeutiger Affinitätsparameter in Komplexen mit multiplen Bindungszentren, welche besonders für Biopolymere typisch sind, eine Vielzahl von Parametern oder variable Wechselwirkungskoeffizienten erfordert.^[48] Wenn andere Komplexstöchiometrien außer der oft nur angenommenen 1:1-Zusammensetzung vorhanden sind, lässt sich die Effizienz einer Assoziation durch Angabe eines Affinitätsindex BC_{50} skalieren, der in Analogie zum IC_{50} die für eine 50-prozentige Komplexierung notwendige Konzentration des überwiegenenden Partners angibt.^[49]

Kompartimentalisierung: Eine wenig beachtete Möglichkeit, zwar nicht die Affinität, jedoch die Ansprechempfindlichkeit und damit z. B. die Detektionsgrenze für ein Analyt-Gastmolekül in sehr verdünntem Medium zu verbessern, besteht in der Kompartimentalisierung des Wirt-Gast-Systems. In Abbildung 2 ist veranschaulicht, dass die Besetzung möglichst aller Bindungszentren in einem kleinen Kompartiment naturgemäß weniger Gastmoleküle benötigt als in einem größeren.^[50] Dieser Effekt wurde früher nur einmal im Zusammenhang mit der Miniaturisierung von Sensoren beschrieben und quantifiziert.^[51] Dabei ist allerdings zu be-

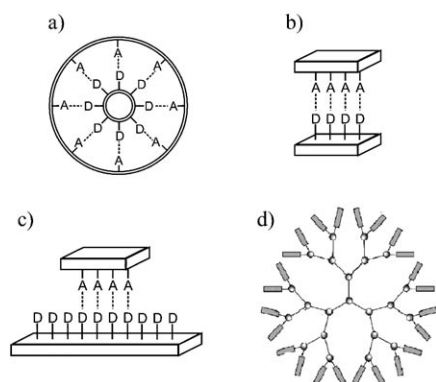


Abbildung 1. Komplexe mit gleichzahligen (a, b) und ungleichzahligen Bindungszentren (c) sowie ein Dendrimer (d) mit zwölf externen Bindungszentren. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [38].

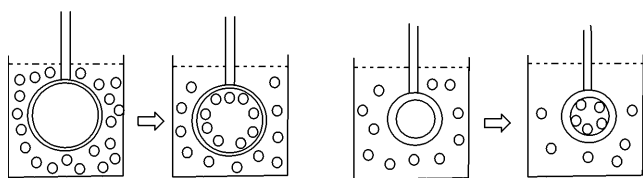


Abbildung 2. Empfindlichkeitssteigerung durch Kompartimentalisierung. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [38].

rücksichtigen, dass die zu detektierenden Gastmoleküle auch aus verdünnter Lösung möglichst weitgehend im Innern des Kompartiments gebunden sein müssen. Das heißt, dass die erreichbare Empfindlichkeit auch hier durch die Affinität begrenzt wird. Schema S5 illustriert am Beispiel eines chemomechanischen Polymergels, wie die Verkleinerung des die Bindungszentren enthaltenden Gelpartikels die Ansprechempfindlichkeit drastisch erhöht.^[52] Auf gleiche Weise wird bei der nichtkovalenten Bindung von Concavalin-Molekülen auf der Oberfläche von Saccharid enthaltenden Polydiacetylen-Vesikeln eine kolorimetrische Reaktion beobachtet, die mit kleineren Vesikeln stark zunimmt. Dies wurde ebenfalls auf die vollständige Besetzung der kleineren Teilchen auch bei geringen Analytkonzentrationen zurückgeführt.^[53]

2. Erweiterungen zum Schlüssel-Schloss-Prinzip und zur Additivität von Wechselwirkungen

2.1. Induzierte Passform und Spannungseffekte

Das in zahlreichen Monographien und Übersichten diskutierte Schlüssel-Schloss-Prinzip beschreibt die notwendige geometrische Passung zwischen Wirt- und Gastmolekülen; sie lässt sich heute relativ einfach durch Kraftfeldsimulationen prüfen. Diese eignen sich auch um festzustellen, wie viel molekulinterne Spannung bei der Komplexbildung durch Deformation der stabilsten Konformationen aufgebracht werden muss. Wie sehr die fast immer zu erwartende induzierte Passform („induced fit“) im Resultat Assoziationsenergien vermindern kann, wird besonders deutlich an Beispielen aus der Koordinationschemie. So haben Metallionen mit kleinem Radius eine höhere Affinität zu 1,3-Diaminopropan als zu 1,2-Diaminoethan, während sich größere Ionen gerade umgekehrt verhalten – der Grund sind die unterschiedlichen Torsionswinkelspannungen (Pitzer-Spannungen) in dem sich ausbildenden Metallacyclohexan bzw. -pentan.^[54] Durch den bei der Komplexbildung notwendigen Aufbau von *gauche*-Wechselwirkungen bindet ein offenkettiges Tetramin Kupfer(II)-Ionen um den Faktor 10^{10} -mal schwächer als der entsprechende Makrocyclus.^[54a] Im Komplex von Kaliumionen mit der Kronenverbindung [18]Krone-5 sind nur 1/6 weniger Sauerstoffatome als potenzielle Akzeptorzentren vorhanden als im Komplex mit [18]Krone-6, jedoch ist die Bindungskonstante mit [18]Krone-6 um weit mehr als 1/6 reduziert: Dies ist das Resultat einer sterischen Hinderung bei Ersatz eines O-Atoms durch eine CH_2 -Gruppe.^[55] Die Einführung einer Methylgruppe am Stickstoff ergibt z. B. bei K^+ -Komplexen mit der 1,5-Diaza-Krone-6 eine Erhöhung der

Assoziationskonstante um das 1000-fache, da ohne die sterische Wechselwirkungen der Methylgruppe das freie N-Elektronenpaar nicht in Richtung des K^+ -Ions zeigt^[56] – ein Beispiel für stereoelektronische Effekte, die durch Kraftfelder oft nicht erfasst werden. Auch bei organischen Wirt-Gast-Komplexen, z. B. beim Einschluss von Steroiden in Cyclo-dextrine, werden erhebliche Konformationsänderungen von Wirt und Gast beobachtet.^[57]

2.2. Entropiebeiträge

Der Aufbau starker enthalpischer Wechselwirkungen führt in der Regel zu erheblichen entropischen Nachteilen, die besonders bei cyclischen Rezeptoren noch durch zusätzliche Einschränkungen der Beweglichkeit bei der Komplexbildung erhöht sein können.^[58] Umgekehrt kann die Wechselwirkung in und mit Proteinen durch Einführung von kovalenten Bindungen und damit der Einschränkung ihrer Beweglichkeit verbessert werden.^[59] Bei passgenauen Hohlräumen, die noch ein Minimum an Solvensmolekülen aufzunehmen erlauben (Abschnitt 10), können jedoch die Entropienachteile im Vergleich zum gegenläufigen Enthalpiegewinn klein sein, wofür der im Abschnitt 1.1 (Schema 1) genannte Cucurbit[7]uril-Komplex ein Beispiel ist.^[21] Entropiebeiträge bei der Komplexbildung sind oft schwierig zu quantifizieren;^[60] zudem sind sie im Unterschied zu Enthalpiebeiträgen temperaturabhängig, was sogar zu einem Wechsel der Mechanismen führen kann. Da ΔS , nicht aber ΔH von den gewählten Standardbedingungen bzw. Maßeinheiten abhängt, ergibt sich z. B. für den Komplex aus Benzol und β -Cyclodextrin unter der Standardbedingung 1 M $\Delta H = -19.2\text{ kJ mol}^{-1}$ ein negativer Beitrag von $\Delta S = -15\text{ e.u.}$ (e.u. = Entropie-Einheiten = $\text{J mol}^{-1}\text{ K}^{-1}$), jedoch ein sogar positiver Wert von $\Delta S = +18\text{ e.u.}$, wenn Molfraktionen zugrundegelegt werden.^[61] Unter Standardbedingungen wird bei der Bildung von synthetischen Wirt-Gast-Komplexen fast immer eine Entropieabnahme beobachtet, während bei Proteinkomplexen^[62] unter Umständen auch positive $T\Delta S$ -Beiträge gefunden wurden. Nur die Bildung von Salzbrücken ist allgemein entropiegetrieben, während dies bei sogenannten hydrophoben Wechselwirkungen entgegen landläufiger Annahmen keineswegs der Fall ist (Abschnitte 9 und 10).

Enthalpie-Entropie-Kompensationen werden bei nicht-kovalenten Komplexen generell erwartet: Eine durch große Enthalpievorteile charakterisierte, stärkere enthalpische Wechselwirkung zwischen mehreren Bindungszentren führt in der Regel zu größeren Einschränkungen der Freiheitsgrade und damit zu größeren Entropieverlusten.^[5c,63–65] Positive Kooperativität zwischen Bindungszentren bedeutet eine stärkere Bindungsfestigkeit und ist im Allgemeinen durch enthalpische Vorteile und entropische Nachteile charakterisiert; für negative Kooperativitäten gilt das umgekehrte.^[66] Enthalpie-Entropie-Kompensationen sind zwar intuitiv einleuchtend, jedoch theoretisch nicht begründbar und durch den Zusammenhang zwischen den nicht unabhängigen Parametern $T\Delta S$ und ΔH experimentell unter Umständen nur vorgetäuscht.^[67] Aus Steigungen und Abszissen bei Korrelationen zwischen ΔH und $T\Delta S$ wurde auf die Änderung der

Beweglichkeit innerhalb der Komplexe und den Grad der Desolvatisierung geschlossen.^[68] Andererseits wurde solchen Korrelationen wenig oder gar keine Aussagekraft hinsichtlich der Natur von supramolekularen Komplexen zugeschrieben – sie wurden sogar schon als Phantom bezeichnet.^[69]

Translatorische Freiheitsgrade gehen bei der Annäherung mittelgroßer Moleküle (M_w ca. 100) mit einem Verlust von etwa 150 e.u. verloren,^[70] die damit verbundenen Kosten an freier Energie lassen sich auf 5–6 kJ mol⁻¹ abschätzen.^[71] Die translatorischen Entropieverluste sind im Gaszustand höher als in Lösung, experimentelle Werte variieren jedoch erheblich. So misst man z. B. für Methanol mit Triethylamin in der Gasphase –81 e.u. und in CCl₄-Lösung –39 e.u. sowie für *p*-Xylol mit Tetracyanäthylen in der Gasphase –65 e.u. und in CH₂Cl₂-Lösung –31 e.u. In der Literatur findet man noch wesentlich stärker divergierende Werte.^[72] Die mit der Assoziation zweier Moleküle verbundenen Kosten an freier Energie müssen bei der Assoziation von typischen Wirt-Gast-Molekülen mit mehreren Bindungszentren nur einmal, nämlich bei der ersten Wechselwirkung „bezahlt“ werden. Bei acht- bis zehnbändigen Kohlenhydrattoxin-Inhibitoren führen Mehrfachwechselwirkungen an den Enden der Moleküle zu zunehmend kleineren Entropienachteilen und zu Affinitäten im subnanomolaren Bereich.^[73] Die verminderten und konstanten Entropienachteile erklären die meist beobachteten additiven ΔG -Werte bei der Bildung supramolekularer Komplexe. Die oben erwähnte häufige Kompensation von $T\Delta S$ - und ΔH -Beiträgen trägt ebenso zur Additivität von ΔG -Werten bei. Die bei der Komplexbildung zusätzlich auftretenden nichtkovalenten Bindungen ergeben positive Beiträge zur **Schwingungsentropie**; ferner führen sie meist zu einer charakteristischen Zunahme der Wärmekapazität. Besonders in protischen Lösungsmitteln liefern jedoch Solvatationseffekte den weitaus größten Anteil zu Entropiedifferenzen bei der Komplexbildung, so ist die Ionenpaarbildung in Wasser fast ausschließlich entropiegetrieben (Abschnitt 4).

Für die mit der Komplexbildung einhergehenden Einbußen an **rotatorischen Freiheitsgraden** werden in der Literatur pro betroffener Einfachbindung Werte von 13–20 e.u.,^[70] 4 e.u.,^[74] 1.5–6 kJ mol⁻¹^[75,76] oder, abhängig von der Natur der Barriere, 0–15 e.u.^[77] diskutiert. Nicht-quantenmechanische Abschätzungen von Entropieverlusten in Gegenwart von Einfachbindungen können durch unterschiedliche Rotationsbarrieren zu irreführenden Ergebnissen führen.^[78]

Experimentelle Daten, die an supramolekularen Komplexen mit einer unterschiedlichen Zahl von Einfachbindungen erhoben wurden, zeigen überraschend kleine Einbußen durch Präsenz von Einfachbindungen – sowohl bei Systemen, die auf Wasserstoffbrücken^[79] wie auf Ionenpaarbildung^[80] beruhen. Mit zunehmender Zahl n von Einfachbindungen sinkt zwar die freie Komplexbildungsenergie ΔG_{cplx} (Abbildung 3), der Verlust ist mit $\Delta\Delta G = 0.5$ – 1.3 kJ mol⁻¹ pro Einfachbindung jedoch klein. Ähnliche Werte wurden bei artifizierten Peptid- β -Faltblättern^[81] und in anderen Studien^[82] beobachtet. Man könnte vermuten, dass es bei stärkeren Komplexen zu größeren Einschränkungen der Freiheitsgrade kommt. Messungen an Nickel- oder Kupfer-Komplexen mit konformativ präfixiertem 1,2-Diaminocyclohexan und alternativ mit frei beweglichem Ethylendiamin^[83] zeigen jedoch

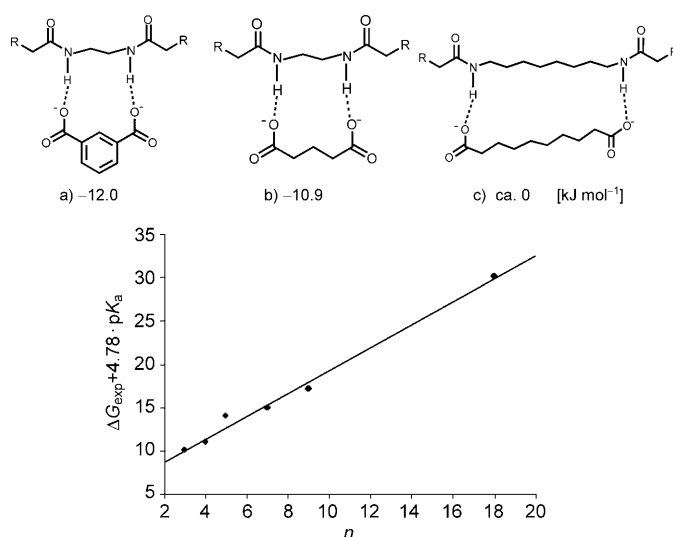


Abbildung 3. Effekt von drehbaren Einfachbindungen auf die Komplexbildungsenergie ΔG anhand von Beispielen von Wasserstoffbrückenassoziationen als Funktion der Zahl n von drehbaren Einfachbindungen in den beteiligten Partnermolekülen. Der erste Messpunkt entspricht Struktur (a), der letzte Struktur (c). Aus der Steigung ergibt sich ein Nachteil von nur 1.3 kJ mol⁻¹ pro Einfachbindung (Messungen in Chloroform, Komplexbildungsenergie ΔG in kJ mol⁻¹). Wiedergabe nach Lit. [79].

Unterschiede von ebenfalls nur $\Delta\Delta G = 1.5$ kJ mol⁻¹, obwohl die ΔG_{cplx} -Werte hier bei 45 bzw. 65 kJ mol⁻¹ liegen. Offensichtlich ist die Präsenz flexibler Teile in Wirt-Gast-Komplexen weniger nachteilig als bisher vermutet. Tatsächlich weisen offenkettige Podanden häufig vergleichbare Bindungseigenschaften auf wie konformativ weitgehend fixierte Kronenether.^[84] Dies ist auch für die Synthese neuer Rezeptoren oder Liganden von Bedeutung. Auch biologische Systeme wie Proteine, die oft sehr starke nichtkovalente Wechselwirkungen entfalten, sind aus Fragmenten aufgebaut, die in Form etwa der Aminosäuren mindestens jeweils zwei Einfachbindungen enthalten.

3. Quantifizierung nichtkovalenter Wechselwirkungen

3.1. Messmethoden

Energiewerte für intermolekulare Kräfte sind über die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten K und der entsprechenden Assoziationsenergien ΔG zwischen Molekülen in kondensierter Phase oder auch im Gaszustand zugänglich.^[85] Bei Einsatz von immobilisierten Rezeptoren erlauben Oberflächenplasmonenresonanz (SPR)-Methoden nicht nur schnelle Messungen von Gleichgewichtskonstanten mit einer großen Zahl von Liganden, sondern auch entsprechende kinetische Messungen.^[86] Die Skalierung von Bindungsstärken an immobilisierten Oberflächen ist durch Ableitung einer effektiven Konzentration oder Molarität möglich, wie sie bisher vor allem zur Quantifizierung der Effektivität von Enzymen oder auch von Ringschlussreaktionen eingeführt wurde.^[87] Die effektive Konzentration einer einbindigen

Komponente ist bei Reaktionen in Lösung diejenige Konzentration, die ausreicht, um eine Bindung zum Reaktionspartner zu erzeugen. Bei Wirt-Gast-Komplexen an Oberflächen bezieht sie sich auf die Konzentration der freien, nichtbesetzten Oberflächenzentren in Relation zu solchen, die mit Gastmolekülen reagieren, welche innerhalb eines bestimmten Volumens mit einem flexiblen Linker an die Oberfläche gebunden sind.^[88]

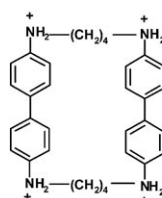
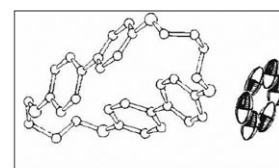
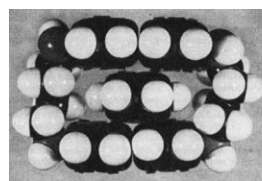
Zuverlässige ΔH - und ΔS -Werte lassen sich nur durch kalorimetrische Messungen erhalten. Ferner erlauben nur diese auch Messungen von ΔH bei genügend unterschiedlichen Temperaturen und damit die von Wärmekapazitäten ΔC_p . Die Ableitung von thermodynamischen Parametern aus der Temperaturabhängigkeit von Gleichgewichtskonstanten nach der Van't-Hoff-Methode führt dagegen häufig zu Fehlern.^[89] Messungen in der Gasphase sind durch weiche Ionisierungstechniken wie ESI (Elektrosprayionisation) oder MALDI (matrixunterstützte Laserdesorption/ionisation) auch für höhermolekulare supramolekulare Komplexe möglich geworden.^[90] Kompetitions- und kinetische Experimente ermöglichen so die Bestimmung thermodynamischer Daten ohne die Interferenz von Solvenseffekten. Die Bevorzugung ionischer Komplexe und das Auftreten unspezifischer Assoziate, z. B. durch Extrakavitätsbindungen bei Cyclodextrinen,^[91] begrenzt jedoch die Aussagekraft massenspektrometrischer Methoden. Zum Beispiel können Komplexe von Proteinen mit Kohlenhydraten im Gaszustand unspezifische Wechselwirkungen zeigen, die sich signifikant vom Zustand in Lösung unterscheiden.^[92] Besonders für einfachere Metallkomplexe sind jedoch grundlegende thermodynamische Daten erhoben worden, die die Differenzierung von interferierenden Solvenseffekten erlauben (siehe z. B. Abschnitt 6). In der Gasphase lassen sich durch MS-Methoden auch chirale Diskriminierungen erkennen.^[93] Die direkte Messung zwischenmolekularer Wechselwirkungen durch kraftspektroskopische Methoden (AFM)^[94] wurde neuerdings auf den Versuch ausgedehnt, die Dissoziation von Molekülen aus einer Wirtmatrix zu messen. Für fünf β -Cyclodextrinkomplexe mit $\Delta G = 9.6\text{--}27.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ in Wasser wurden Abbruchkräfte gemessen, die von $F = 39$ bis 102 pN reichen; der Zusammenhang zwischen den F - und den entsprechenden ΔG -Werten in Lösung lässt sich numerisch ableiten und zeigt eine allerdings bezüglich der Kräfte stärker fehlerbehaftete Korrelation (Abbildung S3).^[95] Bei Verwendung von Wirt-Monoschichten von Cavitanden in hoher Verdünnung zeigt der Kraftsensor (cantilever), der mit Ammoniumionen als Gastmolekülen bestückt ist, statistisch verteilte Ablenkungen, die einer Regressionsanalyse bedürfen.^[96]

3.2. Komplexierungsmodus: Mehrfachkomplexe, Intra- und Extrakavitätsbindung

Eine Komplikation für die Zuordnung einzelner Wechselwirkungen stellt das nicht einfach festzustellende Auftreten multipler Konformationen innerhalb eines Komplexes dar,^[97] ebenso die gleichzeitige Bildung mehrerer Komplexe, wie sie z. B. mit Calixarenen^[98] oder besonders häufig mit Cyclodextrinen^[99] gefunden wurden. Rechnergestützte Aus-

wertungen mit auch kommerziell verfügbaren Programmen ermöglichen nicht nur generell weniger fehlerbehaftete nichtlineare Anpassungen von Bindungsisothermen, sondern auch die Erfassung von Stöchiometrien, die über 1:1-Komplexe hinausgehen. Die Interpretation thermodynamischer Daten ist ohne begründete Annahmen der zugrundeliegenden Strukturen nicht sinnvoll; häufig treten die nichtkovalenten Wechselwirkungen nicht an der erwarteten Stelle auf. Die Unterscheidung von Intra- und Extrakavitätskomplexen ist z. B. bei Calixarenen^[100] nicht immer einfach.^[101] Besonders im kristallinen Zustand findet man nicht selten Gastmoleküle sowohl innerhalb wie auch außerhalb einer Kavität, wie z. B. bei Calix[4]arenen auch in der Cone-Konformation neben dem dann leeren Hohlraum.^[102] Wechselwirkungen von Calixarenen finden sowohl mit Übergangsmetallderivaten^[100d] (Abschnitt 6.2) wie auch bei polymeren Netzwerken^[103] häufig mit der aromatischen Außenseite und nicht im Hohlraum statt. Die Möglichkeit besonders von Calixarenen, sowohl innerhalb wie außerhalb der Kavität nichtkovalente Wechselwirkung zu entfalten, ist die Grundlage neuer clathratähnlicher Materialien,^[104–106] auch mit Cryptophanen.^[107] Ein auch historisch bemerkenswertes Beispiel ist die Komplexierung von Benzol mit einem Benzidinocyclophan. Aufgrund der im Kristall gefundenen 1:1-Stöchiometrie wurde die vermutlich älteste Darstellung eines Intrakavitäts-Einschlusskomplexes publiziert.^[108] Später zeigte eine Röntgenstrukturanalyse das Benzol außerhalb des Hohlraums,^[109] in wässriger Lösung bewiesen NMR-Analysen erst kürzlich aber doch einen Intrakavitäts-Einschluss^[110] (Abbildung 4).

Hydrophile Gastmoleküle binden mit Cyclodextrinen vorzugsweise außerhalb des Hohlraums, trotzdem stark genug für z. B. NMR-Analysen.^[111] Ähnliche externe Komplexierungen werden mit Phenolen beobachtet, wohingegen fluorierte Derivate innerhalb der Kavität binden.^[112] In Übereinstimmung mit solchen Befunden ergeben chromatographische Trennungen mit offenkettigen Cyclodextrinanaloga gleiche oder oft bessere Resultate im Vergleich zu Cyclodextrin selber.^[113] Bei der Komplexierung von Metallionen findet man unter Umständen bei der Untersuchung in Lösung eine zunächst nicht erwartete Bindung außerhalb einer Ka-



Einschlusskomplex mit Benzol
Stetter et al. 1955;^[108] im Kristall, 1:1-Stöchiometrie
Saenger et al. 1982;^[109] im Kristall, Benzol außerhalb der Kavität
Schneider et al. 2009;^[110] in Wasser, Benzol innerhalb der Kavität

Abbildung 4. Die historisch älteste Darstellung eines organischen Einschlusskomplexes mit einem Makrocyclus: Befindet sich das Gastmolekül Benzol innerhalb oder außerhalb der Kavität? Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [108–110].

vität; so wandert Eu^{3+} aus dem kristallinen [222]Kryptand-Komplex nach Auflösen in Wasser aus der Kavität in die Lösung.^[114] NMR-Untersuchungen^[115] und Moleküldynamiksimulationen^[116] von ähnlichen Komplexen indizieren ebenfalls Bindungen in Outer-Sphere-Komplexen.^[117] Innerhalb eines Hohlraums kann die Beweglichkeit von Gastmolekülen so eingeschränkt sein, dass bei Vorhandensein zweier Bindungszentren im Gast zwei NMR-spektroskopisch sichtbare Orientierungen durch unterschiedliche Wechselwirkungen mit komplementären Zentren des Wirthohlraums auftreten (Abschnitt 10).

3.3. Quantifizierung von Bindungsbeiträgen in Lösung

In Abbildung 5 sind die bisher beschrittenen Wege zur Quantifizierung nichtkovalenter Wechselwirkungen in

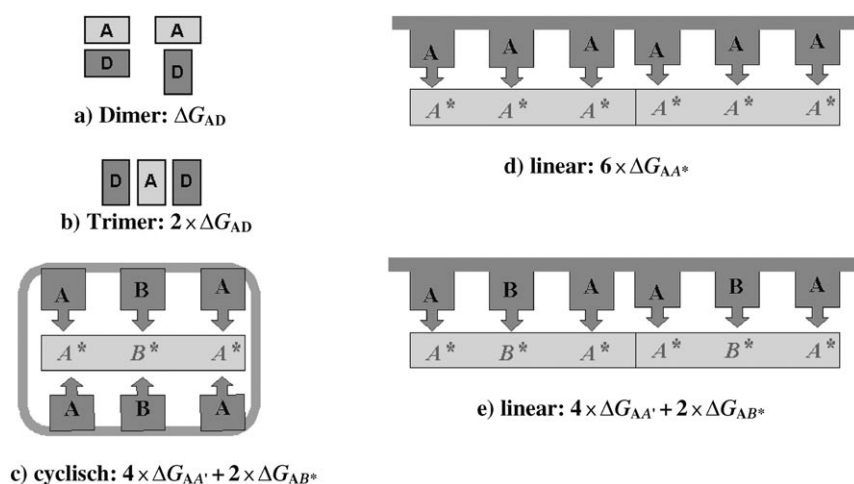


Abbildung 5. Wechselwirkungen in einfachen Molekülkomplexen (a, b), in makrocyclischen Komplexen (c) sowie in linearen homo- und heterotopen Wirt-Gast-Komplexen (d, e).

Lösung illustriert. Für die Messung von Bindungskonstanten stehen auch für organische Komplexe zahlreiche Methoden^[1,118] zur Verfügung, deren Möglichkeiten häufig nicht ausgeschöpft werden. So kann man durch Variieren des Reaktionsmediums (Abschnitt 10),^[119] z.B. des Anteils organischen Lösungsmittels, fast immer erreichen, dass die Assoziationskonstanten in den gewünschten Messbereich einer bestimmten Methode fallen. Dabei kann besonders bei Verwendung binärer Solvensgemische auch auf experimentell nicht erreichbare Bedingungen extrapoliert werden.^[120] Durch Kompetitionsmessungen z.B. mit fluoreszierenden Substraten lassen sich Wechselwirkungen auch mit solchen Molekülen erfassen, die bei ihrer Assoziation keine direkt messbare spektroskopische Änderung zeigen. Schwache Wechselwirkungen lassen sich besonders gut mit intramolekularen Waagen messen,^[121] die die Verschiebungen von Konformationsgleichgewichten durch unterschiedliche nichtkovalente Kräfte in den Konformeren nutzen. Gleichzeitig bieten solche Systeme meist den Vorteil einer besser definierten Geometrie.

3.3.1. Messungen bei Molekülen mit einem oder mehreren Bindungszentren

Im einfachsten Fall bestimmt man die Assoziationsenergien zwischen Molekülen mit je nur einem Bindungszentrum. Für solche Energiewerte bestehen Datenbanken für Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen auf der Basis von über 10000 einzelnen Messungen.^[122] Zugrunde liegen hier – oft schwingungsspektroskopisch ermittelte – Assoziationskonstanten einfacher Alkohole, Amine usw. in der Gasphase oder, häufiger, in Tetrachlorkohlenstoff oder auch in Chloroform. Auf dieser Grundlage lassen sich die im Abschnitt 7.1 aufgeführten Faktoren α und β für polare Wechselwirkungen, besonders für Wasserstoffbrückendonoren und -akzeptoren ableiten, welche trotz einzelner Abweichungen ein konsistentes Bild unter anderem auch für Solvenseffekte liefern (Abschnitt 10). Die α - und β -Faktoren lassen sich teilweise mit

berechneten atomaren Ladungen oder elektrostatischen Potentialen korrelieren.^[123] Messungen mit einfachen Molekülen weisen jedoch verschiedene Begrenzungen auf: Die Assoziationen sind häufig so schwach, dass man gezwungen ist, bei der Messung hohe Substratkonzentrationen anzuwenden, deren notwendige Änderungen das Reaktionsmedium während der Titration ändern. Aus dem gleichen Grund ist eine spektroskopische Analyse der zugrundeliegenden Komplexstruktur schwieriger als bei stärkeren supramolekularen Komplexen, in denen zudem eine wesentlich bessere Ordnung der Assoziate vorliegt. Bei einfachen Molekülkomplexen können nicht nur vermehrt unterschiedliche Orientierungen, sondern auch Stöchiometrien auftreten (Abbildung 5, Fälle a und b). Ferner ist bei einfachen Assoziaten der entropische Beitrag erheblich

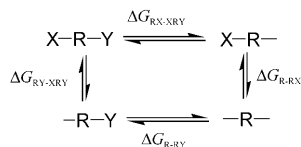
höher als bei supramolekularen Systemen, bei denen der Verlust an translatorischen Freiheitsgraden für die Herstellung einer nichtkovalenten Bindung nicht für jede Wechselwirkung neu „bezahlt“ werden muss.

Häufig wird versucht, mit wenig Messungen aus Änderungen von Gleichgewichten durch Variation in einzelnen Wirt-Gast-Komplexen allgemeingültige Inkremente für Wechselwirkungen zwischen Funktionen zu erhalten. Eine gesicherte Ableitung von nichtkovalenten Wechselwirkungsenergien erfordert jedoch die Analyse einer noch größeren Zahl unterschiedlicher Systeme als dies z.B. für die Gewinnung von Substituenten- oder Reaktionskonstanten nach Hammett oder Taft notwendig ist. Wenn man bei einer gut definierbaren Änderung z.B. der Acidität oder der Reaktivität durch verschiedene Funktionen Messungen an mindestens etwa zehn verschiedenen Systemen benötigt, so gilt dies umso mehr bei der Vielzahl von Kräften und Geometrien, die für nichtkovalente Komplexe typisch sind. Wirt-Gast-Verbindungen können gezielt so hergestellt werden, dass eine Vielzahl von beliebigen Funktionen komplementären Grup-

pen gegenüberstehen. Sowohl in makrocyclischen wie in offenkettigen Systemen (Abbildung 5, Fälle c, d und e) ist mit zunehmender Zahl einzelner Wechselwirkungen eine relativ hohe Ordnung und konformative Stabilität gewährleistet. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass zwischen benachbarten Bindungszentren negative wie positive Kooperativität – d.h. Schwächung bzw. Stärkung der Wechselwirkung – auftreten kann. Eine optimale geometrische Passung lässt sich durch rechnergestützte Molekülmodellierung kontrollieren und experimentell vor allem durch NMR-spektroskopische Methoden absichern. Durch Variieren der Molekülteile können die Komplexe in unterschiedlichsten Medien vermessen werden. Wenn die Energiebeiträge der einzelnen Wechselwirkungen additiv sind, ergibt sich bei der Messung mit homotopen Wirt- und Gastmolekülen (Abbildung 5, Fälle c und d) mit steigender Zahl n gleichartiger Wechselwirkungen im Komplex eine lineare Beziehung zwischen der experimentell ermittelten Assoziationsenergie ΔG und n . Die Steigung der Bestgeraden liefert dann ein zuverlässiges Maß für den Wert $\Delta\Delta G_{xy}$ einer einzelnen Wechselwirkung zwischen der Funktion x und y . Zahlreiche Analysen dieser Art haben das erwartete additive Verhalten gezeigt (Beispiel Abbildung S1) und $\Delta\Delta G_{xy}$ -Werte für viele Wechselwirkungen geliefert, die nicht nur von biologischer, sondern auch von materialwissenschaftlicher Bedeutung sind.^[4c,d] Komplexe mit verschiedenartigen Wechselwirkungen (Abbildung 5, Fall e) lassen sich durch eine multilineare Regression ebenfalls mit additiven Inkrementen beschreiben (Abbildung S2); besser gesicherte Analysen sind jedoch möglich, wenn eine der Wechselwirkungen durch unabhängige Messungen an homogenen Komplexen eruiert wurde.^[124]

3.3.2. Messungen an Molekülen mit mutierten Bindungszentren

Bei Messungen mit mehreren sogenannten Mutanten wird jeweils eine oder zwei der vorhandenen wechselwirkenden Funktionen ausgetauscht und durch Differenzbildung der Beitrag eines Wechselwirkungspaares ermittelt. Das Verfahren ist besonders bei Proteinkomplexen eingesetzt worden, von denen ortsspezifische Mutanten gentechnisch leicht herstellbar sind.^[125] Wie in Schema 2 angedeutet, misst man die ΔG -Unterschiede zwischen Mutanten, die an einem einheitlichen Grundgerüst (oder Protein) R Wirkgruppen X, Y oder keine Gruppen tragen. Wenn X und Y selber untereinander nicht in Wechselwirkung treten und die geometrische Orientierung gleich bleibt, sollte die Mutation von XRY zu RY zum gleichen ΔG -Unterschied führen wie die von XR zu R; damit ergäbe sich für die gesuchte zwischenmolekulare Wechselwirkung:



Schema 2. Ermittlung von zwischenmolekularen Wechselwirkungen aus Änderungen von Gleichgewichtslagen zwischen Doppelmutanten XRY, XR, RY und R.

$$\Delta\Delta G = \Delta G_{\text{RY-XRY}} - \Delta G_{\text{R-XR}} = \Delta G_{\text{RX-XRY}} - \Delta G_{\text{R-RY}}.$$

Der Vorteil eines solchen Doppelmutantenverfahrens ist, dass anstelle von Bindungsenergien selber deren *Änderungen* genutzt werden, um Bindungsenergieinkremente $\Delta\Delta G$ zu erhalten. Probleme ergeben sich hier durch die möglichen Änderungen der Geometrie und von sekundären Wechselwirkungen.^[126] Entsprechende Diskrepanzen zeigen sich z.B. bei der Ermittlung von Wasserstoffbrückenbeiträgen mit Einzelpunktmutationen: Bei Komplexen von Vancomycin mit einem mutierten Peptidoglycan ergab sich, dass der Austausch einer einzigen Amidgruppe durch eine Estergruppe die Gleichgewichtskonstante um den Faktor 1000 senkt.^[127] Noch größer sind die Probleme, wenn relativ einfach gebaute Wirt-Gast-Komplexe zugrundegelegt werden, deren Geometrie wesentlich mehr Freiheitsgrade besitzt als die von Proteinkomplexen, die durch eine Vielzahl von Wechselwirkungen konformativ besser fixiert sein können. Die möglichen Fehler bei der Analyse zeigen sich z.B. bei einem aus „mutierten“ Wirt-Gast-Komplexen abgeleiteten Wert^[128] für die Wasserstoffbrücke vom Amidtyp, für die in Chloroform $\Delta\Delta G = 2.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ erhalten wurde, während Messungen an über 70 anderen Komplexen (Abschnitt 7) $\Delta\Delta G = 5\text{--}7 \text{ kJ mol}^{-1}$ pro H-Brücke zeigen.^[129] Analysen von über 70 Proteinkomplexen ergaben ebenfalls $\Delta\Delta G$ -Werte von etwa 5 kJ mol^{-1} .^[130]

3.4. LFER- und QSPR/QSAR-Verfahren, Analysen bei Proteinkomplexen

Affinitätsdaten von Proteinkomplexen – meist von Enzymen – mit Wirkstoffen liegen vor allem wegen ihrer medizinischen Bedeutung in großer Zahl vor.^[131] Wenn die (unter Umständen durch Mutation variierte) Struktur des Bindungszentrums bekannt ist, können Wechselwirkungen zwischen komplementären Funktionen ermittelt werden. Die auf diese Weise zugänglichen Energie-Scoring-Funktionen^[132–134] spielen eine vielversprechende Rolle bei der rationalen Wirkstoffentwicklung; sie beruhen auf Messungen von z.B. 80^[130] oder sogar 170^[135] verschiedenen Komplexen, deren Stärke zwischen $\lg K = 2$ und 11 liegt. Als anpassbare Parameter werden z.B. verwendet: die Zahl und Geometrie der Wasserstoffbrücken und ionischen Wechselwirkungen, das elektrostatische Potential und die Wassermoleküle am Bindungszentrum, die Größe der lipophilen Kontaktflächen, die spezifischen Wechselwirkungen zwischen Aromaten sowie die Flexibilität der Liganden.^[136] Die so berechneten Assoziationskonstanten zeigen z.B. für 82 Proteinkomplexe mit bekannter 3D-Struktur beim Trainingsdatensatz selber einen Fehler von etwa einer Größenordnung (Abbildung S4A). Für nicht in den Trainingsdatensatz einbezogene Komplexe ergeben sich naturgemäß größere Abweichungen (Abbildung S4B). Grenzen dieser Verfahren sind nicht nur durch die im Abschnitt 3.1.2 erwähnten möglichen sekundären Wechselwirkungen, einschließlich Änderungen der Geometrie^[137] und der lokalen Umgeben hinsichtlich z.B. der Polarität gegeben, sondern auch durch die Schwierigkeit, bestimmte nichtkovalente Kräfte, wie z.B. dispersive Wech-

selwirkungen, darzustellen und dabei auch noch das Medium zu variieren.

Die Additivität einzelner Wechselwirkungen^[138] hat sich schon früh bei quantitativen Struktur-Eigenschafts-Beziehungen (QSPR, quantitative structure–property relations) gezeigt;^[139] bei Wechselwirkungen mit Wirt-Gast-Komplexen und mit biologischen Systemen spricht man dabei eher von QSAR (quantitative structure–activity relations).^[140] In der Regel verwendet man einen möglichst großen Satz von experimentellen Daten als Trainingsdatensatz, unter Umständen unterstützt durch neue Methoden des Data-Mining.^[141,142] Dabei kann man auf Strukturen der untersuchten Komplexe zurückgreifen, wie sie in Datenbanken verfügbar sind (bekannt als Brookhaven Protein Data Base (pdb) oder Cambridge Structural Database (CSD)),^[143] neuerdings auch auf Affinitätsdatensammlungen,^[131,144] auch für Protein-Protein-Wechselwirkungen;^[145] ergänzend oder alternativ werden Strukturen mit Kraftfeldmethoden simuliert. Mithilfe entsprechender Algorithmen, die den Zusammenhang zwischen Molekülfragmenten und Eigenschaften wiedergeben, neuerdings auch unter Nutzung neuronaler Netze, erhält man häufig eine befriedigend lineare Korrelation zwischen berechneten und gemessenen Komplexierungsenergien.^[146,147] Bei Abwesenheit struktureller Daten – eine besonders bei Biopolymeren häufige Situation – können auch strukturelle Informationen aus einer genügend großen Zahl experimenteller Affinitäten erschlossen werden. Bei dreidimensionalen QSAR-Verfahren (3D-QSAR)^[148,149] wird die Wechselwirkungsfläche des Rezeptors mithilfe von Potentialen, z. B. für Wasserstoffbrücken, beschrieben, die zu gut charakterisierbaren Liganden komplementär sind. Die auf diese Weise mögliche Erstellung elektrostatischer Potentialoberflächen vor allem in Protein-Wirkstoff-Komplexen ist als comparative molecular field analysis (CoMFA)^[150] bekannt. Bei Programmen wie GRID^[151] werden in Computersimulationen die Oberflächen z. B. mit hydrophoben oder hydrophilen Testmolekülen „abgetastet“.^[152] Kombinatorische Synthesen unter Einschluss dynamischer Bibliotheken^[153] (Beispiel Schema S6) ermöglichen die Potenzierung des experimentell zugänglichen Datenmaterials, was zunehmend auch für die Explorierung zwischenmolekularer Kräfte genutzt wird.^[154] Eine zusammenfassende Analyse zahlreicher Komplexe mit Biopolymeren ergab für die „besten“ Liganden eine ungefähre Korrelation mit der zunehmenden Zahl von Nicht-Wasserstoffatomen, mit einer Affinität von etwa 6 kJ mol^{-1} pro Schweratom in nicht zu großen Liganden.^[155] Mit passend skalierten Werten für polare und unpolare Wasserstoffbrücken, Lennard-Jones- sowie Desolvatisierungs-Potentialen und mit neuen Docking-Routinen konnten auch ohne explizite Entropiefaktoren die ΔG -Werte für die Wechselwirkung in Lectin-Zucker-Komplexen innerhalb eines Trainingsdatensatzes auf meist $\pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ genau reproduziert werden.^[156] Phänomenologische Verfahren können auch auf Parametern basieren, die keinen unmittelbaren Bezug zu physikalisch definierten Wechselwirkungen aufweisen.^[157] Auch hier korrelieren berechnete und experimentelle Affinitäten besonders linear beim Vergleich von Daten, die der Kalibrierung der verwendeten Parameter selber zugrunde liegen.

Klassische Lineare-Freie-Energie-Beziehungen (LFER, linear free-energy relationships) beruhen auf dem Vergleich zahlreicher Messdaten mit unabhängigen Parametern, z. B. für den Elektronen- oder -druck von organischen Funktionen, denen in der Regel ein bestimmter Mechanismus zugeordnet werden kann. So lassen sich Komplexkonstanten von Kronenether- und Kryptandkomplexen in protischen Solventien mit „Substituenten“-Parametern beschreiben,^[158] die aus Messungen von Wasserstoffbrücken-Assoziaten (Abschnitt 7) in Tetrachlorkohlenstoff stammen (Abbildung S5).^[122] LFERs vom Hammett-Typ können nicht nur befriedigende Vorhersagbarkeiten ergeben, sondern auch Aufschluss über die dominierenden Mechanismen bieten, zumindest dann, wenn – etwa in homologen Verbindungen – eine vergleichbare Bindungsart vorherrscht. Besonders häufig verwendete Parameter beziehen sich auf die hydrophoben bzw. lipophilen Beiträge und stammen aus Verteilungskoeffizienten zwischen Wasser und lipophilen Medien (Abschnitte 9 und 10). Andere Parameter reflektieren die Kapazität zur Bildung von Wasserstoffbrücken und können auch Solvenseffekte oder Verteilungskoeffizienten wiedergeben.^[159] Innerhalb einer Verbindungsserie ergeben sich signifikante Korrelationen auch mit einfachen Hammet-Substituentenkonstanten, die die elektrostatische Natur der intermolekularen Kräfte dokumentieren.^[160] Weniger aussagekräftig sind Multiparameter-Korrelationen,^[161] die unter Umständen mit der Feststellung fast aller denkbaren Bindungsmechanismen enden. Bedingt durch die vielfältige Anwendbarkeit von Cyclodextrinen sind damit besonders zahlreiche Komplexe vermessen (Abschnitt 9) und die entsprechenden Stabilisierungsenergien ΔG mithilfe von SAR-Methoden analysiert worden,^[162] allerdings mit bis zu neun Parametern.^[163] Für Komplexe von β -Cyclodextrin mit 48 medizinisch interessanten Wirkstoffen ergab eine lineare Korrelation mit vier Parametern einen Korrelationskoeffizienten r von 0.78 ($F = 16.7\%$); mit fünf Parametern und einem kubischen Term wurde $r = 0.834$ ($F = 19.2\%$) erreicht. Die Gewichte der einzelnen Terme können Hinweise auf wesentliche Mechanismen geben. Die Vielzahl der notwendigen Parameter bei den meisten QSAR/QSPR-Analysen und die erhebliche Korrelation zahlreicher Parameter untereinander – welche meist nicht orthogonal zueinander sind – erschwert eine eindeutige Identifizierung der einzelnen Wechselwirkungen und erst recht deren Quantifizierung.

3.5. Korrelationen basierend auf Strukturanalysen

Die klassische Grundlage für die Evaluierung nichtkovalenter Wechselwirkungen in Bezug auf die geometrischen Voraussetzungen bildet die unübertreffbar genaue Strukturanalyse von Einkristallen, welche bei supramolekularen Komplexen besondere Anforderungen stellt.^[164] Im kristallinen Zustand lassen sich die geometrischen Bedingungen für effiziente Wechselwirkungen besonders genau erfassen und für die Entwicklung neuer Materialien^[165] und neuer Wirkstoffe^[166] umsetzen. Aus einem statistisch signifikanten Vorkommen bestimmter geometrischer Nachbarschaftsbeziehungen im Kristall lassen sich wertvolle Hinweise auf inter-

molekulare Wechselwirkungen gewinnen,^[167] wenn auch keine Werte für die zugrundeliegenden Energien. Auf der Basis der besonders umfangreichen Cambridge-Strukturdatenbank, ergänzt durch Ab-initio-Rechnungen, wurde das Programm IsoStar erstellt, das typische geometrische Parameter für die nichtkovalente Wechselwirkung von etwa 250 chemischen Funktionen liefert.^[168]

In Lösung oder in der Gasphase können sich nichtkovalente Kräfte freier entfalten als es durch die Erfordernis der Periodizität und der optimalen Gitterenergie im festen Zustand möglich ist. Daher führen auch neuere Methoden der Kristallstrukturvorhersage noch häufig zu unterschiedlichen Packungen und Strukturen.^[169] Gitterenergien bewirken, dass z.B. für Van-der-Waals-Wechselwirkungen im Kristall die kritischen Abstände sogar 0.4 Å größer sein können als die Summe der idealen Van-der-Waals-Abstände.^[170] Ähnlich gelten bei schwachen Wasserstoffbrücken die üblichen geometrischen Abstands- und Winkelkriterien nur mit großen Einschränkungen.^[171] Gelegentlich treten auch kleine Abstände, z.B. bei CH \cdots O-Kontakten, trotz tatsächlich eher repulsiven Wechselwirkungen auf.^[172]

NMR-Analysen haben in Lösung sowohl bei kleinen Molekülen wie auch bei Proteinen bisweilen signifikante Abweichungen von Kristallstrukturen ergeben. Typische Fälle dafür wurden im Abschnitt 3.2 im Zusammenhang mit dem Extra- und Intrakavitätschluss diskutiert. Generell muss man besonders bei schwachen Wechselwirkungen damit rechnen, dass die Festkörperstruktur durch zahlreiche Wechselwirkungen mit Gruppen außerhalb der gesuchten einzelnen Wechselwirkung bestimmt wird, vor allem wenn die zugrundeliegenden Moleküle größer sind und/oder andere stärkere Wechselwirkungen aufweisen. Ein Beispiel dazu ist die in Kristallen kaum nachweisbare, in Lösung jedoch gut messbare Wasserstoffbrücke mit kovalent gebundenem Fluor als Akzeptor (Abschnitt 7.5). Trotz dieser Einschränkungen geben sich in Kristallstrukturmerkmalen auch schwächere Wechselwirkungen manchmal gut zu erkennen. Dimerisierungskonstanten von Peptiden korrelieren teilweise mit durch Röntgenbeugung in Kristallen und durch NMR-Spektroskopie in Lösung ermittelten Abständen zwischen Donor- und Akzeptoreinheiten.^[173] Im Einkristall können verschiedene Modifikationen auftreten, die Hinweise z.B. auf unterschiedliche Wasserstoffbrückengeometrien geben.^[174]

3.6. Theoretische Methoden/Computersimulationen

Die quantenchemische Berechnung zwischenmolekularer Assoziate hat in neuerer Zeit durch Erweiterung der Basisätze und dem Einschluss von Elektronenkorrelationen bzw. Polarisierungseffekten mit Møller-Plesset (MP)-Methoden erhebliche Fortschritte gemacht, besonders nachdem auch große Systeme mit DFT-Methoden ökonomischer berechnet werden können.^[175–178] Fehler bei der unkritischen Anwendung besonders von B3LYP-Funktionalen bei DFT-Rechnungen sowie ihre Verbesserung besonders bei Einbeziehung von Korrelationswechselwirkungen wurden mehrfach beschrieben.^[179] DFT-Rechnungen erfassen besonders schwache Wechselwirkungen bisher oft ungenügend; neuere effektive

Ansätze berücksichtigen nur die Gesamtspindichte und deren Ableitungen statt expliziter Orbitale und ergeben trotzdem auch für sonst schwierig zugängliche dispersive Wechselwirkungen relativ genaue Geometrien und Bindungsenergien für entsprechende Komplexe.^[180] Der Vorteil von quantenchemischen im Vergleich zu Molekülmechanik (MM)-Methoden auf der Grundlage klassischer Kraftfelder ist unter anderem, dass sie keiner empirischen Parametrisierung bedürfen und auch Informationen zu Spindichte-Ladungsverteilung, NMR-Verschiebungen usw. liefern. Dass noch erhebliche Probleme z.B. bei der Berechnung von einfachen Wasserstoffbrücken-Assoziaten bestehen, zeigen erhebliche Differenzen zu den experimentellen Daten bei einer neueren Arbeit über die Assoziation von Nucleobasen und ähnlichen Derivaten in Chloroform,^[181] auch bei expliziter Berücksichtigung von Solvensmolekülen. Die Beschreibung von lokalisierbaren einzelnen Wechselwirkungen wird mithilfe von inversen Kraftkonstanten- („Compliance“-)-Matrizen verbessert.^[182]

Die für komplexe Vielelektronensysteme auch ökonomischeren MM-Approximationen haben den Vorzug, dass paarweise Wechselwirkungen, wie sie für das Verständnis und die Entwicklung von Wirt-Gast-Komplexen besonders wichtig sind, einfacher und klarer erfasst werden können.^[183] Die Kombination von kraftfeldberechneten potentiellen Energien, Solvationsbeschreibung mit elektrostatischen Modellen unter Einschluss hydrophober Kontakte entsprechend der Oberfläche (Abschnitte 9 und 10) und expliziter Berücksichtigung von Entropiebeiträgen aus Solvatisierung sowie rotatorischen, translatorischen und vibratorischen Effekten erlaubt eine Vorhersage von Komplexierungsenergien,^[184] z.B. für die Assoziation von Cyclodextrinen mit Benzol, Resorcinol, Flurbiprofen oder Naproxen innerhalb von allerdings nur $\pm 3.5 \text{ kJ mol}^{-1}$.^[185] Neuerdings können auch Komplexe von Übergangsmetallen mit Kraftfeldern effektiv beschrieben werden.^[186] Bei solchen Simulationen muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Wahl der zugrundegelegten Kraftfeldparameter in einem weiten Rahmen beliebig ist und Skalierungen an Testsets und damit Anpassungen an experimentelle Daten von strukturell meist verwandten Systemen erfordert. So ergeben Änderungen der für die Elektrostatik wesentlichen Dielektrizitätskonstanten von dem häufig benutzten Wert $\epsilon = 2$ auf z.B. $\epsilon = 4$ eine Halbierung der ΔG_{Coul} -Werte. Noch unsicherer ist die Abschätzung hydrophober Anteile aus Kontaktflächen zwischen wechselwirkenden Molekülteilen, für die sehr divergierende Werte benutzt werden (Abschnitt 9). Free-Energy-Perturbation (FEP)-Methoden^[187] erlauben die explizite Einbeziehung von Solvensmolekülen und benötigen keine zusätzlichen Entropieterme. Dabei erzeugt man Atomkoordinaten mit Moleküldynamik (MD)- oder Monte-Carlo (MC)-Methoden und wendet in einem allerdings sehr zeitaufwendigen Verfahren die Newton-Bewegungsgleichungen auf jedes Atom an; auch hier ist man durch die Richtigkeit der Parametrisierung für die einzelnen Wechselwirkungen limitiert. Mit FEP- und MD-Methoden ließen sich z.B. Steroid-Antikörper-Komplexe in einer Wasserbox mit Abweichungen innerhalb $\pm 5 \text{ kJ mol}^{-1}$ simulieren.^[188]

4. Ionenpaarbildung/Salzbrücken

4.1. Ionenpaare in Wasser; Quantifizierung, Salz- und Solvenseffekte

Ionenpaare oder Salzbrücken spielen in supramolekularen wie biologisch wichtigen Komplexen eine große Rolle, besonders in wässriger Umgebung. Bei Enzymen gilt dies auch für Wechselwirkungen im aktiven Zentrum.^[125,189] Solche Wechselwirkungen können z.B. unerwünschte Assoziationen der Proteine blockieren, wie vor allem Modellversuche mit Peptiden zeigen.^[190] Salzbrücken zwischen Makrocyclen wie Calixarenen mit entgegengesetzter Ladung ermöglichen die Bildung stabiler molekularer Kapseln (Abschnitt 10.3). Die Komplexbildung von Nucleotiden, Zuckersäuren, Peptiden^[191] usw. beruht primär meist auf Ionenpaarbildung mit Carboxylat- und Phosphatgruppen,^[192] vor allem auf der Basis von Wirtverbindungen wie Polyaminen,^[193] Azoniacyclophanen^[2c] oder Aminocyclodextrinen.^[194] Als besonders vielseitig haben sich Guanidiniumgruppen erwiesen, die sich in polycyclischen Ringen geometrisch gut fixieren lassen, gleichzeitig gerichtete Wasserstoffbrückendonoren bereitstellen und im Unterschied zu Aminen auch bei höheren pH-Werten positiv geladen sind.^[195] Bei den zur Komplexbildung von Aminosäuren, Peptiden und Neurotransmittern vielverwendeten phosphonathaltigen Rezeptoren macht man sich die mit der Ladungszahl zunehmende Bindungsstärke zunutze.^[196] Die negativ geladenen Furchen von Nucleinsäuren bilden den Angriffspunkt nicht nur für z.B. zahllose Antibiotika, sondern auch für Polyamine; dabei beeinflusst die Ladung und ihre Kompensation durch unterschiedliche Kationen auch die Konformation der Doppelhelix.^[197] Bei solchen Assoziaten zeigt sich in Analogie zu synthetischen Wirt-Gast-Komplexen^[4c,d] eine überraschend lineare Korrelation der Bindungsstärke mit der Zahl der möglichen Wechselwirkungen, hier zwischen den Ammonium- und Phosphatzentren von Ligand und Rezeptor (Abbildung S6A).

Die klassische Beschreibung der Ionenpaar-Assoziation folgt dem Born-Modellzyklus und beinhaltet sowohl in der Bjerrum-Gleichung (1) wie in der einfacheren Fuoss-Gleichung (2) neben den Parametern Q bzw. a , die unter anderem die mögliche Distanz zwischen den Ionen charakterisieren,^[2b,198] sowie der Dielektrizitätskonstanten ϵ als wesentliche Größen die permanenten Ladungen z_A und z_B von Anion und Kation.

$$K = (4\pi N/1000)(z_A z_B e^2 / \epsilon k T)^3 Q(b) \quad (1)$$

$$\lg K = -2.6 + 3 \lg a + 243 z_A z_B / \epsilon a \quad (2)$$

Solvatisierungseffekte lassen sich mit FEP-Methoden (Abschnitt 3.4) auch durch empirische Kraftfelder beschreiben,^[199] bedürfen jedoch spezifischer Potentiale für die Ladung-Wasser-Wechselwirkung.^[200] Abbildung S6B zeigt für über 200 Ionenpaare, dass die Wechselwirkungsenergie sich in guter Näherung als lineare Funktion des Ladungsprodukts $z_A z_B$ darstellen lässt. Offensichtlich haben Unterschiede in Größe, Ladungsverteilung und Polarisierbarkeit der betei-

ligten, sehr unterschiedlichen Ionen einen fast vernachlässigbaren Einfluss auf die Assoziationsenergie. Übereinstimmend damit wurde für zahlreiche organische Wirt-Gast-Komplexe mit z.B. Phenolat-, Sulfat- und Carboxylat-Ankergruppen eine erstaunlich einheitliche Korrelation von $\lg K$ und der Zahl der möglichen Salzbrücken gefunden.^[4c,d,124] Der dabei erhaltene additive Wert von 5–8 kJ pro Mol und Brücke bei mittleren, häufig benutzten Ionenstärken ergibt sich auch bei der Untersuchung von zahlreichen anorganischen Ionenpaaren ($\Delta G = 6.2 \pm 0.4 \text{ kJ mol}^{-1}$) und organischen Ionenpaaren ($7.5 \pm 0.3 \text{ kJ mol}^{-1}$).^[201] Die Konsequenzen einer nicht exakten geometrischen Passung zwischen Wirt- und Gastmolekül sind besonders bei Salzbrücken oft geringer als angenommen. So sinkt die Assoziationskonstante K eines Ionenpaares mit α,ω -Dianionen nur von $K = 170 \text{ M}^{-1}$ auf $K = 72 \text{ M}^{-1}$, wenn der Abstand zwischen 9.3 und 6.0 Å differiert.^[202]

Die Änderung der Ionenpaar-Stabilität mit der Gesamtionenstärke I des Mediums wurde vor allem mit anorganischen Komplexen schon eingehend untersucht^[203] und lässt sich durch die Debye-Hückel-Gleichung (3) beschreiben:

$$\lg K = \lg K_0 + m\sqrt{I}/(1 + \sqrt{I}) \quad (3)$$

Messungen mit organischen Wirt-Gast-Komplexen^[120] ergeben, dass sich der Einfluss von Salzzusätzen tatsächlich gut mit der Debye-Hückel-Gleichung skalieren lässt, wobei die Steigung der linearen Korrelationen mit z.B. $m = 4 \pm 0.6$ für 2+2-Kombinationen (Dianion + Dikation) nahe dem vorausgesagten theoretischen Wert liegt. Dies ist insoweit überraschend, als die betrachteten Wirt-Gast-Komplexe – unter anderem mit Azoniacyclophanen und Calix-ähnlichen Resorcinarenen – sehr unterschiedliche und anisotrope Geometrien aufweisen. In allen Fällen wurden Systeme zugrundegelegt, bei denen eine optimale Passung zwischen den jeweiligen positiven und negativen Ladungszentren gewährleistet ist. Die in Abbildung 6 gezeigten Beispiele berücksichtigen auch die durch die Wirt-Gast-Ionen selber, ohne Zusatz von Fremdsalzen erzeugten Ionenstärken. Sie zeigen, dass lineare Beziehungen auch für Ionenpaare bestehen, die sich erheblich durch die Distanz der Ladungen innerhalb der Partner unterscheiden.^[204] So wird für das Paar **1** $\lg K_0 = 2.85$ und $m = 4.6$ gefunden, für das Paar **2** $\lg K_0 = 2.21$ und $m = 3.9$. Die Zahl n der frei drehbaren Einfachbindungen liegt für **1** bei $n = 6$, für **2** bei $n = 13$; ähnlich wie bei den im Abschnitt 2 erwähnten Wasserstoffbrücken-Komplexen wurde auch hier eine lineare Korrelation zwischen $\lg K$ und n beobachtet, ebenso wie ein sehr kleiner Einfluss der Präsenz von drehbaren Einfachbindungen (hier nur $\Delta\Delta G = 0.5 \text{ kJ pro Einfachbindung und Mol}$).

Der Zusammenhang zwischen der Zahl möglicher Salzbrücken und der Stabilität von ionischen Assoziaten ist die Grundlage vieler Wirt-Gast-Komplexe. Abbildung 7 illustriert die Abhängigkeit der Bindungsstärke von der Protonierung und damit vom pH-Wert des Mediums bei einem makrocyclischen Polyamin als Wirtverbindung.^[4e,203] Die Anionen **3–7** tragen dabei alle die gleiche, dreifach negative Ladung. Der Affinitätsunterschied geht zurück auf eine unterschiedlich gute geometrische Passung im Komplex. Er

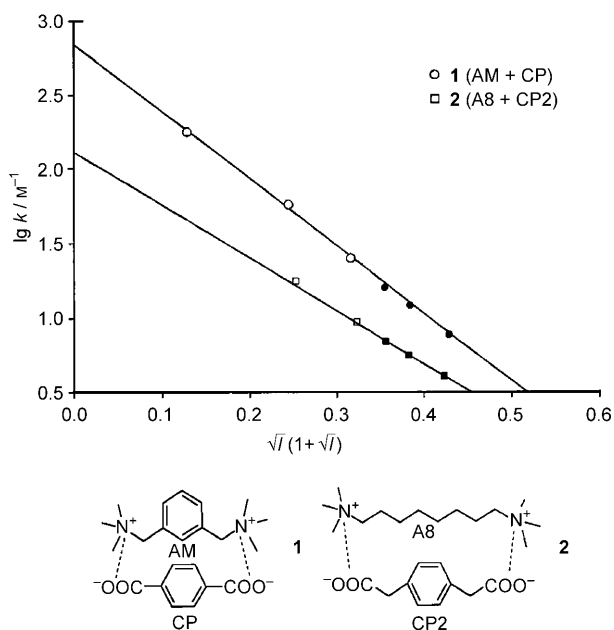


Abbildung 6. Debye-Hückel-Korrelation zwischen Assoziationskonstanten (als $\lg K$) und Ionenstärke I des Mediums für zwei Ionenpaare mit unterschiedlicher Distanz zwischen den Ladungsträgern. Wiedergabe nach Lit. [204].

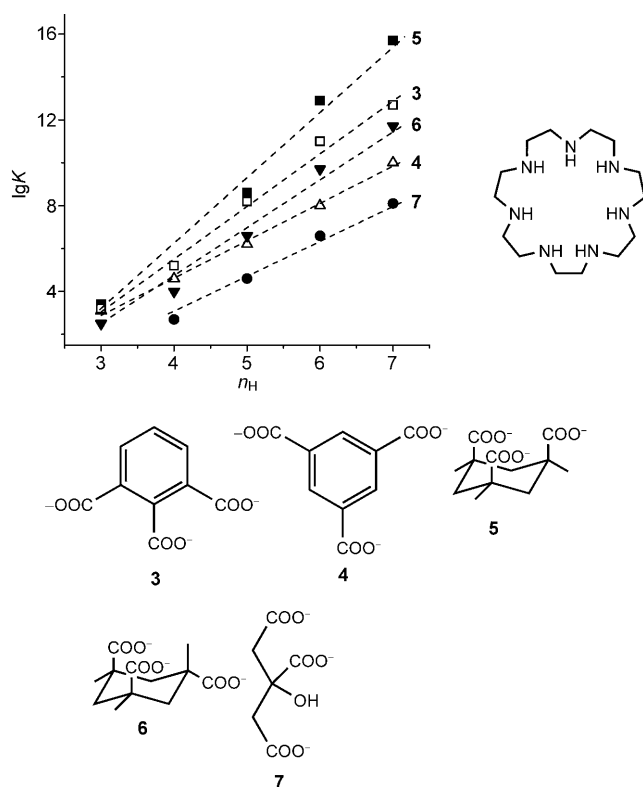


Abbildung 7. Bindungsstärke (als $\lg K$) der Anionen 3–7 mit einem macrocyclischen Amin als Funktion des Protonierungsgrades (n_H) der Wirtverbindung. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [4e].

vergrößert sich mit zunehmender Protonierung und damit Bindungsstärke, wie es aufgrund der Affinitäts-Selektivitäts-

Beziehung^[4e] zu erwarten ist. Bei ionisierbaren Gruppen hängt die Effizienz der Bildung von Ionenpaaren – wie auch von Wasserstoffbrücken – von den pK -Werten der Partner ab, welche sich bei der Komplexbildung ändern können. Dies ist auch bei biologisch wichtigen Salzbrücken der Fall: Der pK -Wert von Aminogruppen in Aminoglycosiden ändert sich durch die Wechselwirkung mit RNA von 5.7 auf 6.1 bis 6.7.^[205] Häufig werden neben 1:1-Kation-Anion-Assoziaten auch Komplexe mit höherer Stöchiometrie beobachtet, die auf Selbstassoziation der Ionen zurückgehen. Auch diese sind entropiegetrieben; als Folge kann die Verdünnung einer Komponente zur Bildung höhermolekularer Komplexe führen.^[206]

Solvenseffekte spielen bei Ionenpaaren eine große Rolle. Sie lassen sich theoretisch unter anderem auf der Basis der Poisson-Gleichungen beschreiben,^[207] im einfachsten Fall auch mit der Dielektrizitätskonstante ϵ der Bjerrum- oder Fuoss-Gleichung. Experimentell untersucht wurden sie bisher weitgehend mit anorganischen Assoziaten. Abbildung 8 zeigt,

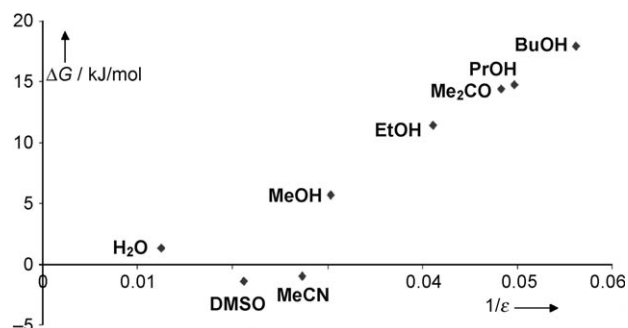


Abbildung 8. Solvenseffekte bei Ionenpaaren. Assoziationsenergien ΔG [kJ mol^{-1}] von Et_4NBr als Funktion von $1/\epsilon$ in verschiedenen Solventien.

dass trotz spezifischer Solvationsseffekte z.B. mit Dimethylsulfoxid (DMSO) oder MeCN eine ungefähr lineare Korrelation mit $1/\epsilon$ besteht. Die Assoziationskonstante steigt hier bei Et_4NBr von etwa 2 in Wasser auf etwa 1350 in Butanol, bei Bu_4NBr von 3 auf 900, bei Bu_4NI von 5 auf 1200 [M^{-1}]. Die Solvation von kleineren Ionen mit höherer Ladungsdichte ist stärker, demgemäß erfordert die – zumindest partielle – Desolvatisierung bei der Komplexbildung mehr Energie. Dies führt z.B. bei Halogeniden in protischem Milieu zu einer Zunahme der Ionenpaarstabilität in der Reihenfolge $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$, wobei z.B. in Wasser für Me_4NHal der Unterschied nur ein Faktor 2 in K ausmacht. Wie erwartet, ist die Reihenfolge in schwach solvatisierenden Medien wie DMSO umgekehrt ($\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^-$), wieder mit kleinen Differenzen. In der Gasphase^[208] dagegen findet man die in Tabelle S1 angegebenen weit größeren Differenzen, mit in der Reihenfolge $\text{F}^- < \text{Cl}^- < \text{Br}^-$ abnehmenden ΔG -Werten. In kaum oder gar nicht solvatisierenden Medien bilden sich Kontaktionenpaare besonders hoher Stabilität.^[209] In einer solchen Umgebung kann die Trennung von Ionenpaaren so erschwert sein, dass sie z.B. mit der Bildung von Rotaxanen aus Kronenethern und Ammoniumderivaten interferie-

ren.^[210] Tetra-*n*-butylammoniumcyanid zeigt in Wasser eine Assoziationskonstante von $K = 10 \text{ M}^{-1}$, in DMSO erstaunlicherweise eine geringere mit $K = 2 \text{ M}^{-1}$, während in THF $K = 6 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ und die Bildung höherer Aggregate gefunden wurde.^[211]

Die Thermodynamik der Ionenpaarbildung ist nur in der Gasphase (wie aufgrund einer einfachen Coulomb-Wechselwirkung zu erwarten) durch die Enthalpie bestimmt, die mit abnehmendem Radius von Kation und Anion zunimmt (Tabelle S1). Entropische Beiträge wirken destabilisierend, wenn auch in relativ geringem Ausmaß. Genau umgekehrte Verhältnisse ergeben sich für Salzbrücken bei Wirt-Gast-Komplexen in protischen Solventien. Im zumeist verwendeten wässrigen Medium ist die treibende Kraft fast ausschließlich eine Entropiezunahme, und häufig wird sogar eine endotherme Reaktion beobachtet (Tabelle 1).^[201] Die Gründe für

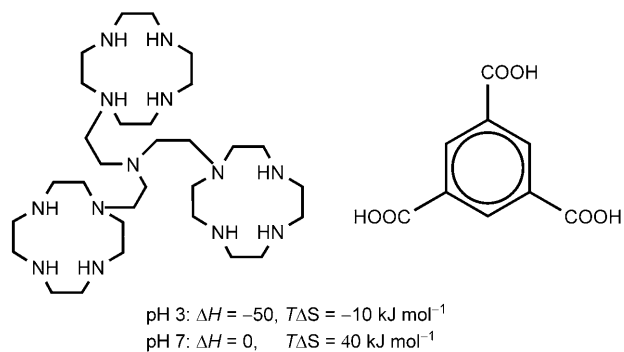
Tabelle 1: Thermodynamische Werte in Wasser (alle in kJ mol^{-1} ; extrapoliert auf $I=0$) für Komplexe aus Aminen (vollständig protoniert) und dem Citrat-Trianion, $^-\text{OOCCH}_2\text{COH}(\text{COO}^-)\text{CH}_2\text{COO}^-$.^[201]

Amin	$n^{\text{[a]}}$	ΔH	$T\Delta S$	ΔG
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	2	0.9	21	20.4
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	3	-0.9	23	23.6
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{CH}_2)_4-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$	4	5.5	39	33.7

[a] Zahl der Ladungen im Amin.

die dominierenden Entropiebeiträge werden andernorts ausführlich diskutiert;^[2b,198] sie ergeben sich aus der Ableitung von K in der Bjerrum- bzw. Fuoss-Gleichung nach der Temperatur. Entscheidend ist dabei, dass die dielektrische Abschirmung durch das Solvens mit zunehmender Temperatur stark abnimmt, bedingt durch stärkere Bewegung der Ionen und damit geringer Orientierung der Solvensmoleküle. Die Entropie der Solvens-Ionen-Wechselwirkung, wie sie durch die Temperaturabhängigkeit des ϵ -Werts vorgegeben ist, wird umso positiver (stabilisierender), je mehr sich die Ionen im Paar annähern. Dieser Effekt ist in Wasser durch dessen besonders hohen ϵ -Wert stärker als in allen anderen Medien.

Die im Schema 3 gezeigten Beispiele illustrieren, wie als Funktion des pH-Werts und damit des Ionisierungsgrades

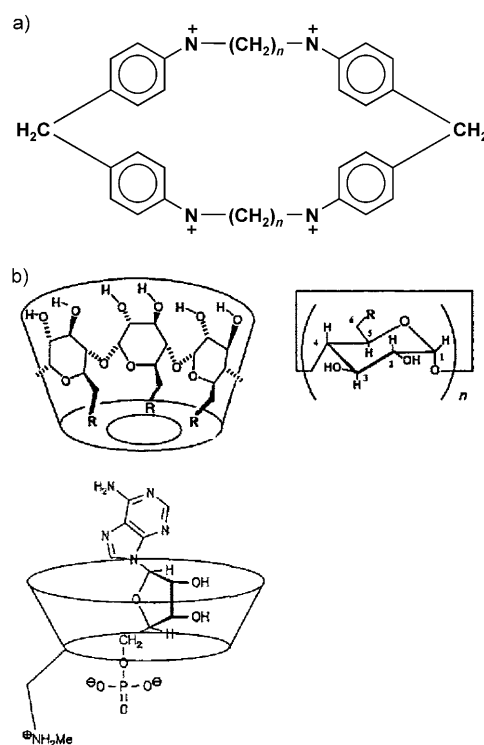


Schema 3. Beispiel für die Änderung des Bindungsmechanismus durch Änderung des pH-Werts.^[212]

entweder Wasserstoffbrücken oder Ionenpaarbildung überwiegen. Nur die letztere, bei höherem pH mit den Carboxylaten auftretende Wechselwirkung ist ausschließlich entropiegetrieben.^[212]

4.2. Ionenpaare unter Mitwirkung anderer Bindungsmechanismen

Häufig spielen Salzbrücken gleichzeitig mit anderen Bindungsmechanismen eine Rolle bei der Komplexbildung. Diese Beiträge lassen sich bei Komplexen von positiv geladenen Rezeptoren, wie einem Azoniacyclophan, quantifizieren (Schema 4, Tabelle 2).^[213] Die zweifach negativ geladenen Nucleotide weisen Werte von $\Delta G_{\text{XP}} = 17.5\text{--}19.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ auf; die entsprechenden elektroneutralen Nucleoside komplexieren mit Werten von $\Delta G_{\text{X}} = 7\text{--}10 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Tabelle 2). Die Differenz $\Delta\Delta G = \Delta G_{\text{XP}} - \Delta G_{\text{X}}$ beträgt konstant $10 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$, im Einklang mit dem Vorliegen von jeweils zwei



Schema 4. Wirtverbindungen für Nucleotide mit Salzbrücken und zusätzliche Wechselwirkungen; a) Azoniacyclophan CP66 ($n=6$); b) Heptaamino- β -Cyclodextrin ($R=\text{NH}_2$) mit Adenosinmonophosphat (AMP).

Tabelle 2: Assoziationskonstanten ($K \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, in Wasser) von Nucleosiden und Nucleotiden mit einem Cyclophan.

X =	A	G	U	C	T
Nucleosid X	0.05/–	0.01	0.01	0.015	–
XMP	1.9/126	0.5/40	0.85/20	0.93/87	1.21
XDP	11.5/–	–	–	–	–
XTP	36.0/3250	–	–	–	–

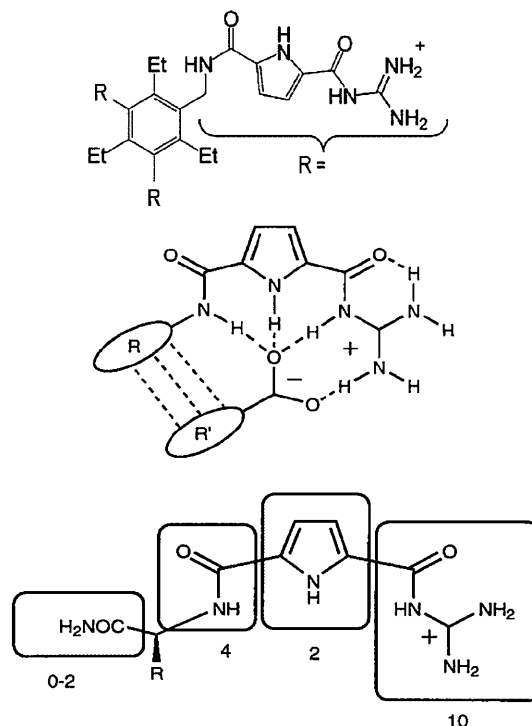
[a] In Kursiv: Konstanten mit Heptaamino- β -cyclodextrin.

Salzbrücken zwischen einem Ammoniumzentrum im Wirt und dem Phosphatanion im Gast; wie oben gezeigt, werden hier $5 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ pro Brücke erwartet. Die Affinität von Nucleotiden zu positiv geladenen Rezeptoren wie einem Azoniacyclophan nimmt wie erwartet mit der Ladung des Anions stark zu (Tabelle 2). Vor allem Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Nucleobase und Ammoniumzentren sorgen für eine zusätzliche Bindung mit $7\text{--}10 \text{ kJ mol}^{-1}$, mit einer bescheidenen Basenselektivität. Mit dem siebenfach geladenen Heptaamino- β -cyclodextrin^[194] steigen die Konstanten auf bis zu 1×10^6 .^[214] Die zusätzlichen Wechselwirkungen durch den Einschluss der Riboseinheit, partiell auch der Nucleobase, sind in entsprechenden Variationen der *K*-Werte sichtbar (Schema 4). NOE-Experimente beweisen, dass die Riboseinheit und nicht die Nucleobase in der Cyclodextrinkavität eingeschlossen wird. Ribosephosphat bindet mit 34 kJ mol^{-1} , Phosphat mit 20 kJ mol^{-1} und Ribose mit 8 kJ mol^{-1} . Der entsprechende Bindungsbeitrag der Zuckereinheit von etwa 10 kJ mol^{-1} kann durch disperse $\text{CH}\cdots\text{CH}$ -Wechselwirkungen innerhalb der Kavität, teilweise auch durch Wasserstoffbrücken am Rand des Cyclodextrins zustande kommen.

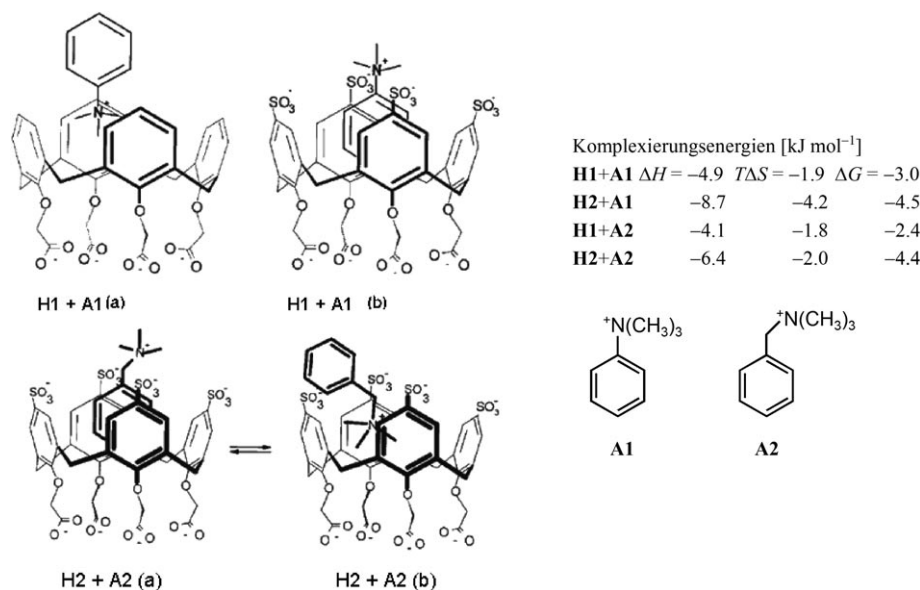
In Komplexen der anionischen Calixarenverbindungen **H1** und **H2**, die in der Cone-Konformation fixiert sind, mit aromatischen Aminen wie **A1** und **A2** in Wasser spielen neben Salzbrücken Kationen- π - und Stapelwechselwirkungen eine Rolle (Schema 5).^[215] NMR-Analysen zeigen, dass bei **H1**+**A1** die Orientierung **a** durch die hier überwiegende $^+\text{NMe}_3$ - π -Wechselwirkung dominiert, während in **H2**+**A2** die zusätzliche SO_3^- - $^+\text{NMe}_3$ -Salzbrücke zum Einschluss des Phenylrings in der Kavität mit gleichzeitiger Aryl-Aryl-Stapelung führt (Konformation **b**). Die verminderte Rolle der Salzbrücken kommt in den hier exothermen und entropisch eher nachteiligen Werten zum Ausdruck.

Die Kombination von Salzbrücken und Van-der-Waals-Kräften lässt sich in Calixaren-Kapseln (siehe Abschnitt 10) nutzen, um im oberen Teil Ammoniumderivate und im un-

teren Teil neutrale Gastmoleküle wie Imidazolidin-2-on zu binden (Schema S7).^[216] Ähnliche Assoziate bilden sich aus Polyamino- und Polysulfonato- β -cyclodextrin.^[217] Die dreifache positive Ladung durch Guanidiniumeinheiten in einem Rezeptor (Schema 6) bewirkt in Wasser hohe Bindungskonstanten mit Citrat-Ionen ($K = 10^5 \text{ M}^{-1}$) und Methylphosphat



Schema 6. Bindungsbeiträge in Komplexen mit Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptoren; die Zahlen 0–2, 4, 2 und 10 bezeichnen die den einzelnen Wechselwirkungen (Stapelung, Wasserstoffbrücken und Ionenpaare) zuzuordnenden ΔG -Werte (in kJ mol^{-1}) für den Komplex mit Ac-Ala-O^- .^[220]

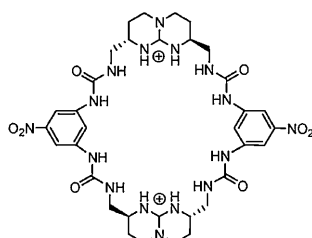


Schema 5. Komplexe anionischer Calixarenverbindungen mit aromatischen Aminen.

($K = 12500 \text{ M}^{-1}$ bei pH 4).^[218] Mit Zuckerphosphatanionen werden doppelt so hohe *K*-Werte erhalten wie mit Methylphosphat. Dies sowie eine bescheidene Selektivität hinsichtlich dreier isomerer Zucker wurde als Folge von zusätzlichen Wasserstoffbrücken gedeutet.^[219] Der Vergleich von Assoziationskonstanten eines Guanidiniocarbonylpyrrol-Rezeptors mit verschiedenen Aminosäurederivaten erlaubt die Zuordnung der unterschiedlichen Bindungsbeiträge im Komplex. Für Ac-Ala-O^- ($K = 1600 \text{ M}^{-1}$ in Wasser) ergeben sich die im Schema 6 notierten Beiträge von bis zu 4 kJ mol^{-1} für Wasserstoffbrücken und 10 kJ mol^{-1} für die primär wirksame doppelte Salzbrücke.^[220]

4.3. Ionenpaare in nichtwässrigen Solventien

Komplexe von Calix[4]aren-Derivaten mit Aminosäuren oder Peptiden zeigen in Methanol Assoziationskonstanten von $3000\text{--}45000\text{ M}^{-1}$, die im Wesentlichen auf ΔH -Beiträge zurückgehen, wobei Entropiefaktoren durch $\Delta H - T\Delta S$ -Kompensation weitgehend ausgeglichen zu sein scheinen.^[221] Die Komplexbildung wird zwar durch die Wechselwirkung zwischen den protonierten N-Termini der Aminosäuren und den Phosphorylgruppen des Calixarens dominiert, die Stabilität der Komplexe korreliert jedoch mit dem lipophilen Charakter der Aminosäure-Seitengruppen, in Einklang mit eher solvophoben Beiträgen selbst in Methanol. Pyridinium-einheiten am Rand von Calix[4]arenen können als selektive Rezeptoren für α,ω -Dicarboxylate dienen. In DMSO zeigen Malonat, Citrat usw. K -Werte von ca. 3000 M^{-1} , in MeCN steigt die Konstante auf ca. 60000 .^[222] Die Assoziation eines zwei Guanidiniumeinheiten enthaltenden Makrocyclus in Acetonitril (Schema 7) zeigt, dass die bemerkenswerte Enantiodifferenzierung selbst in einem nichtprotischen Solvens weitgehend auf die bevorzugte Entropie mit dem einen der Ionenpaare zurückgehen kann.^[223] Beitragen können im hier gewählten weniger kompetitiven Lösungsmittel Acetonitril auch Wasserstoffbrücken.



Komplex in MeCN mit

L-Tartrat	$H = -40.5$	$T\Delta S = -3.5$	$\Delta G = -37.0\text{ kJ mol}^{-1}$
D-Tartrat	$H = -45.0$	$T\Delta S = -11.0$	$\Delta G = -33.9$

Schema 7. Entropisch bedingte Differenzierung diastereomerer Ionenpaare in nichtprotischem Milieu (MeCN).^[223]

5. Elektrostatistische Wechselwirkungen

Attraktive Kräfte zwischen entgegengesetzten permanenten Ladungen sind die Grundlage der meisten nichtkovalenten Bindungen in supramolekularen Komplexen. Auch die meisten Ionenpaare, Wasserstoffbrücken und Ionen- π -Wechselwirkungen haben darin ihren Ausgangspunkt, werden aber wegen ihrer Bedeutung in eigenen Abschnitten behandelt. Theoretische Analysen von elektrostatischen Komplexen sind besonders durch Weiterentwicklungen des klassischen Poisson-Boltzmann-Ansatzes möglich geworden.^[224]

5.1. Ion-Polypol-Wechselwirkungen

Zahlreiche supramolekulare Komplexe verdanken ihre Stabilität und Funktion elektrostatischen Kräften zwischen

einer permanenten Ladung und Partnermolekülen mit entgegengesetzter *Partialladung*, die durch Polarisierung noch verstärkt werden kann. Häufig werden solche Wirt-Gast-Assoziate als Donor-Akzeptor-Komplexe bezeichnet, obwohl Elektronen nicht und Ladungen kaum transferiert werden. Auch Ladungstransfer-Wechselwirkungen tragen zur Stabilität meist wenig bei (Abschnitt 9). Die Komplexbildung von Alkali- und Erdalkalimetallionen durch Kronenether und verwandte Verbindungen beruht auf der anziehenden Wechselwirkung zwischen den Ionen und den einsamen Elektronenpaaren am Heteroatom des Liganden.^[225] Polare Beiträge bei der Bildung intermolekularer Komplexe lassen sich durch Hammett-Analysen verifizieren, z. B. bei der Assoziation von Na-, K- und Tl-Ionen mit substituierten Makrocyclen (Abbildung 9).^[226] Komplexe von *p*-tert-Butylcalix[4]arenestern mit Alkalimetallionen zeigen lineare Hammett-Korrelationen mit Substituenten R, die die Elektronendichte an der C=O-Gruppe steuern.^[227]

Wie im Abschnitt 3.2 erwähnt, kann das Donorvermögen von Heteroatomen in Ionophoren auch durch Polaritätsparameter wie α oder β quantifiziert werden;^[122] diese können die Stabilitäten von Kronenether- und Kryptand-Komplexen

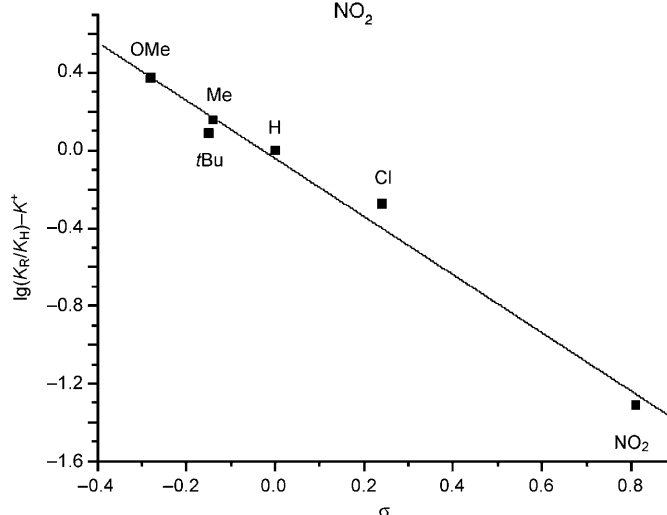
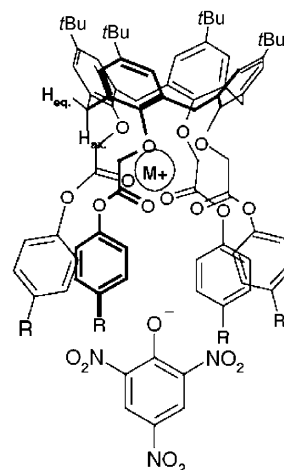
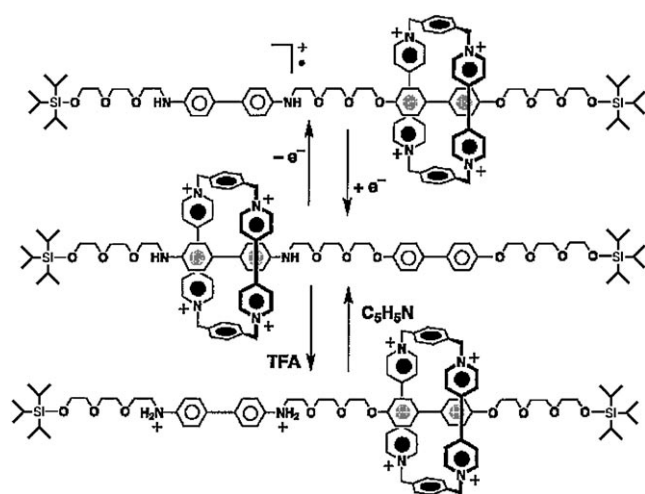


Abbildung 9. Komplex eines *p*-tert-Butylcalix[4]arenesters mit Kaliumperikat und Hammett-Korrelation mit der Extraktionskonstante (als $\lg K$) für die Extraktion von H_2O nach CH_2Cl_2 . Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [227].

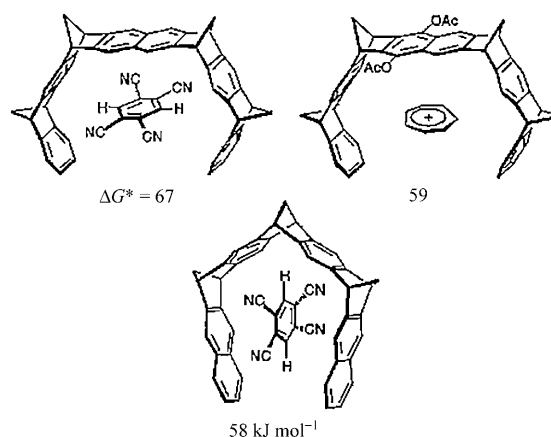
gut beschreiben (Abbildung S5).^[158] Die Ausrichtung des Elektronenpaares am N-Atom zum Kation hin ist z.B. bei Azakronenethern von entscheidender Bedeutung.^[228] Wie für elektrostatische Wechselwirkungen zu erwarten, wird die Komplexbildung von Kronenethern und verwandten Verbindungen mit Kationen weitgehend von der freien Enthalpie ΔH bestimmt, während entropische Effekte, anders als bei Ionenpaaren, meist eine geringe Rolle spielen.^[2a,229] Die Bildung und Funktion von Rotaxanen und Catenanen aus Cyclophanen bzw. Achsenmolekülen^[230] wird weitgehend durch elektrostatische Wechselwirkungen bestimmt. In den klassischen Modellen von molekularen Maschinen wird z.B. die Attraktion zwischen einer elektronenreichen Aminoaryl-„Station“ und einem elektronendefizienten Cyclophan durch eine Repulsion nach Protonierung der Aminoaryl-Station abgelöst (Schema 8).^[231] Dadurch kommt es zu schnellen und



Schema 8. Ein auf Coulomb-Kräften beruhendes Rotaxan-Shuttle. Wiedergabe mit Genehmigung nach Lit. [231]. TFA = Trifluoressigsäure.

reversiblen mechanischen Bewegungen des Cyclophan-„Shuttle“ zwischen den Stationen. Statt durch pH-Änderungen lässt sich ein entsprechender Elektronentransfer auch photochemisch oder durch Redoxreagentien erzielen.^[232] Auch Cyclodextrine bilden Rotaxane,^[233] die z.B. mit Bipyridinium-Achsen stabiler sind als mit dem entsprechenden reduzierten neutralen BiPy; damit sind auch hier Redoxschaltungen möglich. Durch Redoxreaktionen von Tetra-thiafulvalen(TTF)-Bestandteilen^[234] lassen sich analog durch Umladung auch entsprechende Catenane schalten (Schema S8). Das elektronenreiche TTF-calix[4]pyrrol ist auch ein geeigneter Rezeptor für Fullerene und für elektronenarme neutrale Gastmoleküle.^[235]

Die Innenseite von konkav geformten aromatischen Cleft- oder Pinzettenverbindungen ist durch eine im Vergleich zur konvexen Außenseite stark erhöhte negative Partialladung gekennzeichnet,^[236] wodurch elektronendefiziente Systeme effektiv komplexiert werden können (Schema 9). Die Stabilität der Komplexe in Chloroform nimmt mit dem Elektronendefizit der Gastmoleküle zu, dominiert durch



Schema 9. Komplexe von elektronenreichen Cleft- oder Pinzettenverbindungen mit elektronenarmen Gastmolekülen; Aktivierungsenergien des Austauschs ΔG^* in CDCl_3 .^[236]

Enthalpiegewinne und wenig beeinflusst durch entropische Beiträge. Die durch MO-Rechnungen bestätigten negativen elektrostatischen Potentialoberflächen erlauben z.B. eine effektive Komplexbildung von NAD^+ .^[237]

Die Komplexbildung von (protonierten) Aminen in Cucurbituril-Makrocyclen^[238] (CBs) (Schema 1) ist weitgehend auf Ion-Dipol-Wechselwirkungen zurückzuführen, wie z.B. aus der Abfolge der Stabilitäten mit *n*-Pentan-Derivaten hervorgeht (Schema S9).^[239] Die Bindungsenthalpien bestimmen die Affinitätsunterschiede. Die Stabilitätsmindernden ΔS -Beiträge unterscheiden sich dagegen weniger und sind unter Umständen sogar kleiner bei den stärkeren Komplexen.^[21] Abhängig von den meist sauren Reaktionsbedingungen sind in Gegenwart von Salzen die Harnstoff-Carbonylgruppen der CB-Portale mit Metallionen besetzt, die bei der Komplexbildung mit protonierten Aminen verdrängt werden, bei der mit Alkoholen jedoch coplexierend wirken. Polare Gruppen wie O-, S- oder N-Atome innerhalb der Alkyldiaminkette vermindern die Stabilität der Komplexe, da der Cucurbituril-Hohlraum selber hydrophob ist.^[240]

Solvenseffekte bei Kronenether-Komplexen^[241] sind unter anderem wegen der auch im Komplex noch partiell vorhandenen Ionensolvathülle theoretisch schwierig zu behandeln.^[242] Zahlreiche empirische Solvensparameter wurden benutzt, wie Gutman-Donor-Zahlen,^[243] Größen für die Polarität,^[244a] Permittivität^[244b] und Solvatisierungsstärke^[244c] sowie Kirkwood-Parameter.^[244d] Eine befriedigende Beschreibung umfasst die Betrachtung der einzelnen Energiebeiträge für die Solvatisierung von Kation und Ligand; die gemessenen ΔH -, ΔS - wie auch ΔG -Beiträge für den Transfer von Wasser zu Methanol variieren mit dem Metallion, das auch im Kryptanden noch im Kontakt zum Solvens steht.^[245] Abbildung S7 zeigt für den Komplex aus [18]Krone-6 mit Kaliumionen eine akzeptable Korrelation von $\lg K$ mit a) der freien Energie ΔG_t des Transfers von K^+ von Wasser in verschiedene Solventen sowie b) mit Gutman-Donor-Zahlen des Mediums.^[246]

5.2. Wechselwirkungen zwischen elektroneutralen polaren Gruppen

Multipolare Wechselwirkungen zwischen elektroneutralen polaren Gruppen tragen wesentlich zur Bildung von vielen zwischenmolekularen Assoziaten bei, obwohl sie für sich alleine genommen relativ schwach sind, von anderen Kräften häufig überlagert werden und durch Solventien kompetitiv maskiert sein können.^[3d,247] Solche schwächeren Wechselwirkungen sind daher weitgehend durch systematische Analysen von Kristallstrukturen eruiert worden. Dabei wurden für $C=X\cdots Y$ -Systeme wie $C=O/O=C$, $C=O/CN$, $C=O/NO_2$ und $C=O/RF$ häufig intermolekulare Abstände gefunden, die die Van-der-Waals-Kontakte unterschreiten, meist in Kombination mit einem $C=X\cdots Y$ -Kontaktwinkel nahe 90° . Wie zu erwarten, sind Wechselwirkungen zwischen $C=O$ - und $C=N$ -Dipolen mit Halogenen Hal statistisch signifikant gekennzeichnet durch orthogonale Anordnung des Hal-Atoms über dem $C=X$ -Dipol, unter bevorzugter Annäherung des partiell negativ geladenen Halogens zum elektrophilen Dipolende. Analoge orthogonale Positionierungen findet man auch häufig zwischen benachbarten $C=O$ -Gruppen, bei denen jedoch auch antiparallele, elektrostatisch ebenfalls günstige Dispositionen auftreten.^[248] Solche antiparallelen Orientierungen dominieren auch zwischen stark polaren C-F-Gruppen in Kristallstrukturen. Wechselwirkungen mit den schwächer polaren, jedoch besser polarisierbaren anderen C-Hal-Elementen sind auch durch eher orthogonale Anordnungen begleitet; die hier stärkeren dispersiven Wechselwirkungen (Abschnitt 8) tragen häufig auch zu den anderen hier nur kurz skizzierten intermolekularen Kräften bei. Diese sind zunehmend auch in Proteinen und ihren Komplexen mit Wirkstoffen strukturell charakterisiert worden,^[3d] wobei besonders solche mit Halogenen eine erst neuerdings erkannte Rolle spielen.^[249] Wechselwirkungen zwischen Chalkogenatomen sind jedoch nach MP2-Rechnungen weitgehend durch Van-der-Waals-Kräfte dominiert; demnach sollen nur zwischen sp^3 -hybridisierten Sauerstoffatomen elektrostatische Effekte eine Rolle spielen.^[250]

Die sogenannte **Halogenbindung** zwischen einer Lewis-Base **B** und einem Halogenmolekül **XY** ist ähnlich wie die analoge Wasserstoffbrücke im Wesentlichen auf eine elektrostatische Anziehung zurückzuführen,^[251] bei einem kleineren Beitrag durch Polarisierung der Dihalogenbindung.^[252] Gasphasenuntersuchungen in Kombination mit theoretischen Analysen^[251] zeigen, dass die Geometrie der Halogenbindung derjenigen der Wasserstoffbrücken gleicht. Dies wird bestätigt durch eine systematische Analyse zahlreicher Kristallstrukturdaten.^[253] Dabei ergab sich eine Korrelation zwischen der Verkleinerung des $X\cdots B$ -Abstands und einer Vergrößerung des $Y\cdots X$ -Abstands, ebenso eine Beziehung zwischen Abstandsänderungen und der Stärke der Lewis-Base bzw. den Assoziationsenergien z.B. von Komplexen mit I_2^- . Bei Assoziaten aus 1-Iodperfluorhexan und Tetramethylpiperidin ist der Beitrag von Wasserstoffbrücken geringer als der von $Hal\cdots N$ -Wechselwirkungen; in Abwesenheit von Solventien wurden für diese $\Delta H = 31 \text{ kJ mol}^{-1}$ erhalten.^[254] Besonders Iod kann in Verbindung mit elektronenziehenden Substituenten, etwa im Iodperfluorhexan, eine positive Partialladung

aufbauen, die mit Elektronenpaaren z.B. von Stickstoffatomen eine elektrostatische Anziehung bewirkt. In entsprechend aufgebauten Flüssigkristallen wurden ebenfalls solche $N\cdots I$ -Wechselwirkungen gefunden, wobei Farbverschiebungen als Indiz für schwache Ladungstransferbeiträge interpretiert wurden.^[255] Die Quantifizierung dipolarer Wechselwirkungsenergien basiert häufig auf MO-Rechnungen,^[256] die den überwiegend elektrostatischen Anteil bestätigen. Soweit elektrostatische Effekte bei einsamen Elektronenpaaren eine Rolle spielen, lassen sich diese auf der Basis von Ab-initio-Rechnungen explizit darstellen – auch für Wasserstoffbrücken – und dann in Kraftfelder implementieren.^[257] Für die Gasphase wurden für das Propanon-Dimer mit einer deutlich bevorzugten antiparallelen Anordnung -22 kJ mol^{-1} erhalten,^[248] während andere Rechnungen für die $C=O\cdots C=O$ -Wechselwirkungen erheblich kleinere Werte lieferten,^[258] wie etwa -6 kJ mol^{-1} .^[259] Mithilfe der in Abbildung S8 gezeigten molekularen Torsionswaage ließen sich – allerdings ungenaue – Werte für die Enthalpie $\Delta G_{CF\cdots NCO}$ der Wechselwirkung zwischen einem orthogonalen C-F-Bindungsdipol und der Acetamidgruppe ermitteln.^[260]

Auch viele **Stapelwechselwirkungen** zwischen Aromaten (Abschnitt 8) gehen auf eine elektrostatische Anziehung zurück, sobald die beteiligten π -Systeme gegensätzliche Partialladungen aufweisen.^[261] Dies gilt auch für mögliche Änderungen der Elektronendichteverteilung durch Substituenten, welche unter Umständen durch geeignete Kraftfelder reproduziert wird.^[262] Solche polaren Effekte tragen vermutlich auch zur Stabilität von Komplexen aus Anthracen-haltigen Cleft-Verbindungen^[263] und Nucleobasen durch elektronenarme Heterocyclen bei. Mithilfe eines Doppelmutantenzyklus (Abbildung S9) wurde postuliert, dass der Einfluss von Arensubstituenten zumindest halbquantitativ den berechneten Änderungen der Oberflächenpotentiale entspricht. Die Unterschiede der gemessenen Komplexierungsenergien liegen allerdings im relativ kleinen Rahmen von $+1.5$ bis -3.2 kJ mol^{-1} . Dies und die konformativ auch mögliche direkte Wechselwirkung zwischen Substituenten und gegenüberliegenden Phenylkernen führt zu Unsicherheiten, jedoch zeigen die beobachteten Trendlinien (Abbildung S9) die erwartete Komplexierungsverstärkung mit abnehmender Elektronendichte der substituierten Aromaten.

Die Verwendung von weitgehend perfluorierten Aromaten erlaubt in supramolekularen Komplexen eine verbesserte Stabilisierung durch elektrostatische Anziehung zwischen elektronendefizienten und elektronenreichen Aromaten, eventuell auch durch Wasserstoffbrücken mit den (Aryl)C-F-Bindungen.^[264] Die Wechselwirkung zwischen Perfluorarenen und Benzol im Gaszustand beträgt nach MP2/6-31G**^{*}-Rechnungen etwa $20\text{--}30 \text{ kJ mol}^{-1}$,^[265] bei überwiegend elektrostatischen Kräften.^[266] Im Unterschied zu nicht oder wenig fluorierten Aromaten, die vorzugsweise in V-förmiger Anordnung kristallisieren, überwiegt bei den elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen unsubstituierten und hochfluorierten Aromaten eine Fläche-Fläche-Stapelung.^[267,268] Intramolekulare Wechselwirkungen zwischen aromatischen, verschieden substituierten Ringen in Fläche-Fläche-Anordnung wurden unter anderem mit Triptycenmodellen untersucht, wobei die Anwendung einer molekularen Torsi-

onswaage die Ableitung genauerer Energiewerte ermöglichte.^[269] Dabei zeigen Verbindungen mit stark elektronendefizienten Ringen, z.B. Pentafluorbenzoat, immer große attraktive Kräfte, unabhängig vom Charakter des anderen Arylrestes. Für $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ - und $\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}$ -Gruppen wurden $\Delta H = -7.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $T\Delta S = 4 \pm 1.5$ erhalten. Gegenüber Perfluorbenzoat ($\text{C}_6\text{F}_5\text{CO}$) ist die Reihenfolge der Attraktion $\text{MeNC}_6\text{H}_4 > \text{Me}_3\text{C}_6\text{H}_2 > \text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3 > \text{MeC}_6\text{H}_4 > \text{MeOC}_6\text{H}_4 > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, in Übereinstimmung mit den Donorkapazitäten dieser Gruppen. In Einklang mit elektrostatischen Kräften hängt die Komplexierungsstärke von Sulfonatocalixarenen mit substituierten Phenylderivaten in Wasser nicht von der Hydrophobie der Moleküle ab, sondern ist eine lineare Funktion der Hammett-Substituentenkonstanten σ_p (Abbildung S10).^[270] Aus Doppelmutantenanalysen mit Cleft-Komplexen, die alternativ Phenyl- (Ph-H) und Perfluorphenyleinheiten (Ph-F) enthielten, wurde geschlossen, dass elektronenschiebende Substituenten X an komplementär angeordneten Phenylgruppen zu Stapelwechselwirkungen führen. Diese sind für Phenyl (Ph-H) repulsiv (z.B. für $\text{X} = \text{NMe}_2$ $\Delta\Delta G = 1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ in CDCl_3) und wie erwartet für Perfluorphenyl (Ph-F) attraktiv (z.B. für $\text{X} = \text{NMe}_2$ $\Delta\Delta G = -3.2 \text{ kJ mol}^{-1}$). Für $\text{X} = \text{NO}_2$ wird jedoch eine wenngleich schwächere Attraktion mit Perfluorphenyleinheiten beobachtet ($\Delta\Delta G = -1.0$ bzw. -0.2 kJ mol^{-1}).^[271] Analoge Untersuchungen mit komplementären Phenyleinheiten, die alternativ elektronenziehende oder -schiebende Substituenten X und Y enthalten, ergaben z.B. für $\text{X} = \text{NO}_2$ und $\text{Y} = \text{NMe}_2$ attraktive Beiträge von z.B. $\Delta\Delta G = -4.5 \text{ kJ mol}^{-1}$.^[272] Ein Problem bei diesen Systemen besteht in der Möglichkeit, dass die Substituenten X nicht nur die Elektronendichte der Aromaten ändern, sondern auch direkt mit ihnen wechselwirken. Weiterhin sollten die schon im Abschnitt 3.1 erwähnten Limitierungen bei der Anwendung solcher Mutantenzyklen bezüglich möglicher Strukturänderungen bedacht werden.

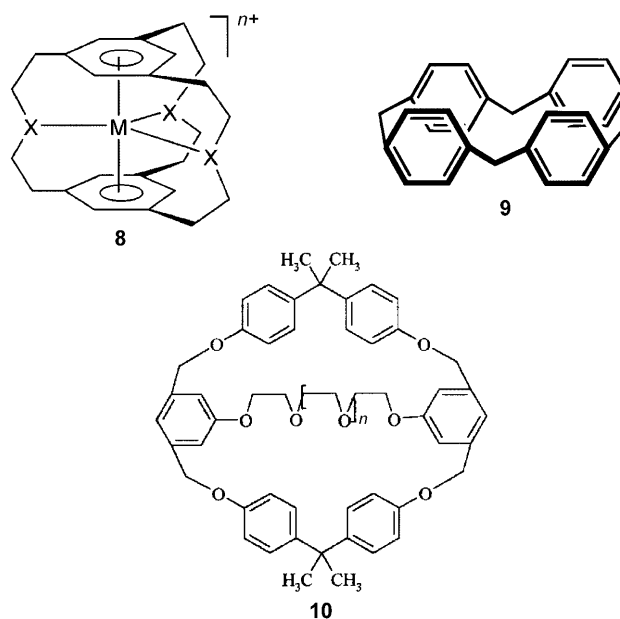
6. Kation- und Anion- π -Wechselwirkungen

6.1. Kationen- π -Komplexe

Die Komplexbildung von aromatischen Partnermolekülen mit Kationen^[273] ist für organische Wirt-Gast-Komplexe häufig dokumentiert worden. Schon früh wurde das Aggregationsverhalten arenhaltiger Micellen auf die Wechselwirkung mit den darin enthaltenen Peralkylammoniumgruppen zurückgeführt;^[274] für entsprechende Naphthylderivate wurde dies durch NMR- und Absorptions-Spektroskopie bewiesen.^[275] Vor allem die Kationen- π -Wechselwirkung wurde bereits in Übersichtartikeln^[273] und auch Monographien^[1] diskutiert, daher wird an dieser Stelle nur ein kurzer Überblick gegeben. Die durch positivierten Wasserstoffatome kompensierte negative Partialladung der π -Wolke von Aromaten kann durch einen Quadrupol dargestellt werden; dadurch ergibt sich eine steilere Abhängigkeit der Anziehung vom Kationen- π -Abstand als bei einer einfachen Pol-Pol-Wechselwirkung. Dass die Stärke der Metallionen- π -Bindung sogar die der Kationen-Hydratisierung übertreffen kann,

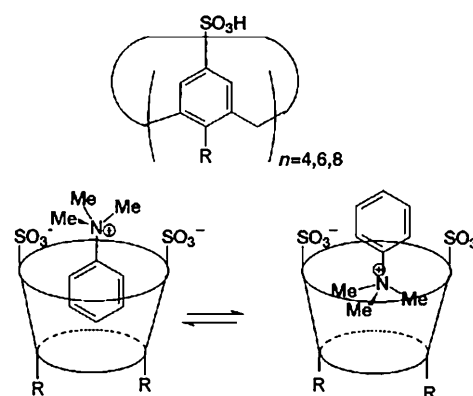
wurde für den Gaszustand schon früh durch Massenspektrometrie und Ionencyclotronresonanz nachgewiesen.^[276] So betragen die ΔG -Werte für $\text{Li}^+ \cdots \text{C}_6\text{H}_6$ 124, für $\text{Li}^+ \cdots \text{H}_2\text{O}$ 114,^[277] für $^+\text{NMe}_4 \cdots \text{C}_6\text{H}_6$ 14 und für $^+\text{NMe}_4 \cdots \text{H}_2\text{O}$ 10 kJ mol^{-1} .^[278] Die Bindungsstärken mit z.B. Benzol nehmen in der Reihenfolge der Ionen $\text{Li} > \text{Na} > \text{K} \gg \text{NMe}_4$ ab,^[273,279] als Folge einer geringeren elektrostatischen Anziehung bei abnehmenden Ladungsdichten. Allerdings zeigen Rechnungen für die Na^+ -Wechselwirkung mit Benzol wie mit Ethylen einen elektrostatischen Anteil von nur etwa 60%; der Rest ginge danach vorwiegend auf einen im π -System durch das Kation induzierten Dipol zurück.^[273] DFT-Rechnungen mit Calix[4]arenen als Wirtverbindung indizieren, dass die Konformation erheblich durch das Metallion verändert wird und dass die Ionen nicht in genau zentroider Lage über den Phenylringen stehen, wie es das vereinfachende Modell einer Quadrupol-Wechselwirkung voraussagen würde. Vor allem für größere Kationen wie K^+ oder Ag^+ tragen dispersive Wechselwirkungen erheblich bei, wie Ab-initio-Simulationen mit unterschiedlichen π -Systemen als Partner nahelegen.^[280] Die Wechselwirkung zwischen Phenyl- und Pyridiniumgruppen variiert stark mit der Orientierung der Ringe.^[281]

Kleinere Cyclophane komplexieren durch den Kation- π -Effekt effektiv Metallionen mit einer Selektivität, die durch die geometrische Passung zwischen Kavität und Kation vorgegeben ist. Der Spheraand **8** bindet vorzugsweise Ag^+ - und Ga^+ -Ionen,^[282] und das Cyclophan **9** besitzt eine optimale Kavität für Cs^+ -Ionen.^[283] Die Bedeutung einer präorganisierten Kavität für eine optimale Kation- π -Wechselwirkung zeigt sich bei dem Cyclophan **10**: Nur wenn eine korbähnliche Anordnung der Phenylringe durch eine Polyoxyethylenbrücke ($n=1$ oder $n=2$) stabilisiert wird, findet man selbst in dem ungünstigen, weil kompetitiven Solvens Chloroform mit Me_4N^+ -Pikrat K -Werte bei 40 M^{-1} .^[284] In Cyclindrophanen mit Heteroatomen X im Hohlraum ($\text{X} = \text{NH}$, O oder S) trägt auch die Wechselwirkung mit diesen signifikant zur Komplexierung von z.B. Ag - oder Cu -Ionen bei.^[285]



Mechanistisch besonders aufschlussreich sind die in Lit. [273] ausführlicher diskutierten Komplexierungen mit den größeren Cyclophanen (Schema S10). Die Bindungsenergien für den wasserlöslichen Komplex und Chinolin bzw. dem N-methylierten Derivat als Gast unterscheiden sich um 10 kJ mol^{-1} ; dies ist im Wesentlichen auf die $^+\text{N}\cdots\text{Phenyl}$ -Wechselwirkung zurückzuführen, da in Chloroform (mit $\text{R} = \text{COOMe}$) wider Erwarten nur das positiv geladene und daher hydrophilere Gastmolekül messbar bindet. Ähnliche Resultate ergeben sich mit Azoniacyclophanen, die in Wasser (mit $\text{X} = ^+\text{NMe}_3$) Naphthalin unerwartet besser binden als die gesättigten und daher lipophileren Derivate (Schema S10). Die Zahl n der möglichen paarweisen $^+\text{N}\cdots\text{Aryl}$ -Wechselwirkungen beträgt bei beiden Makrocyclen etwa vier; damit ergäbe sich für den Beitrag einer einzelnen $^+\text{NMe}_3\cdots\pi$ -Wechselwirkung eine Größenordnung von 2 kJ mol^{-1} . Dieser Wert stimmt näherungsweise mit dem überein, welcher sich aus Messungen mit einfachen Ionenpaaren ergab, in denen die Zahl m der Aromaten systematisch variiert wurde. Trägt man die Assoziationsenergien der entsprechenden Ionenpaare gegen die Zahl m auf, so erhält man nach Abzug von jeweils 5 kJ mol^{-1} pro Salzbrücke (Abschnitt 4) die in Schema S11 gezeigte Korrelation. Die Assoziationskonstanten wachsen etwa von $K = 100$ für $m = 0$ über $K = 180$ für $m = 2$ bis auf $K = 700 \text{ M}^{-1}$ für $m = 4$. Einzelne Komplexe fallen aus der linearen Korrelation durch ihre abweichende Konformation, wie Kraftfeldsimulationen zeigen. Die über die Salzbrücken hinausgehenden Energiebeiträge sind nicht hydrophoben, sondern weitgehend Kationen- π -Beiträgen zuzurechnen: Hydrophobe Beiträge sollten mit gesättigten Partnermolekülen (Schema S11) größer statt wie beobachtet kleiner sein; ferner nimmt die Assoziationskonstante in Gegenwart organischer Lösungsmittel eher zu als ab. Aus der Korrelation ergibt sich ein mittlerer Wert von $\Delta\Delta G = 1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ für eine Phenyl- $^+\text{NMe}_3$ -Wechselwirkung,^[124] in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen makrocyclischen Systemen. Das Solvens spielt bei Kationen- π -Wechselwirkungen eine zunächst unerwartete Rolle: In Wasser als einem wenig polarisierbaren Medium sind Komplexe mit kationischen Substraten besonders stabil, obwohl sie hydrophiler sind und zumindest teilweise desolvatisiert werden müssen. In organischen Medien wie Chloroform können jedoch auch elektro-neutrale aromatische Wirtverbindungen verwendet werden.^[286]

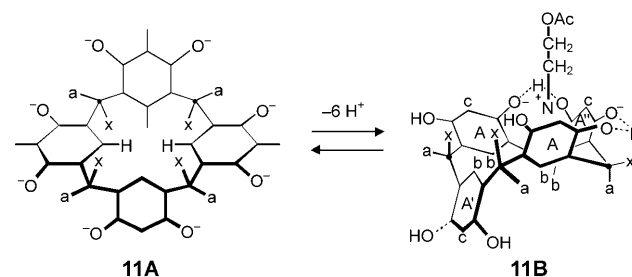
Calixarene und ähnliche Resorcinarene weisen in der Cone-Konformation mehrere Phenylgruppen in konkaver Anordnung auf, welche sie für die Wechselwirkung mit Kationen prädestinieren.^[287] Solche Wirtverbindungen binden daher in Wasser Ammoniumderivate; allerdings können Salzbrücken mit anionischen Funktionen der Wirtmoleküle einen nicht einfach zu unterscheidenden Beitrag leisten. Dies gilt auch für andere Wirtverbindungen, die durch anionische Substituenten wasserlöslich gemacht werden und Acetylcholin und ähnliche kationische Substrate sehr effektiv binden können.^[288] Calixarene mit vier Sulfonsäuregruppen komplexieren Ammoniumderivate wie Acetylcholin mit K -Werten bis über 10^5 M^{-1} , wozu Salzbrücken wesentlich beitragen.^[289] Schema 10 illustriert, wie der pH-Wert den Komplexierungsmodus mit einem Calixaren steuert.^[287] Offen-



Schema 10. Calixaren-Anilinium-Komplexe: Bei pH 0.4 ($\text{R} = \text{OH}$) dominiert für $n = 4$ den Einschluss des Phenylrings, bei pH 7.3 ($\text{R} = \text{O}^-$) ist auch der Komplex mit einer Kationen- π -Wechselwirkung im NMR-Spektrum sichtbar.^[287]

sichtlich steigert das Vorliegen von Phenolat- statt Phenolgruppen die Polarisierbarkeit und Elektronegativität der Elektronenwolke, und die Wechselwirkung der $^+\text{NMe}_3$ -Funktion mit den umgebenden Aromaten nimmt dadurch zu. Die Assoziationskonstante des Calix[4]aren-Derivats mit dem Anilinium-Gastmolekül liegt bei $K = 5600 \text{ M}^{-1}$. Dabei beträgt $\Delta H = -6.2 \text{ kJ mol}^{-1}$; der mit $T\Delta S = -3.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ erhebliche Entropiebeitrag weist auf eine Salzbrücke als wesentliches Element der Bindung hin.

Bei dem Resorcinaren **11** wird durch pH-Erniedrigung der Übergang von einer offenen Konformation **A**, die durch Abstoßung der Phenolatgruppen erzwungen ist, zu einer



halbgeschlossenen Konformation **B** erzielt.^[290] Die Form **B** bietet drei Phenylringe in einer für die Wechselwirkung mit z. B. der $^+\text{NMe}_3$ -Gruppe von Acetylcholin günstigen Position. Obwohl die Negativladung in **B** weit geringer ist als im vollständig deprotonierten Cyclus, bindet das Acetylcholin-Kation nur mit dem Dianion **B** statt mit dem Octaanion **A**. Die Kationen- π -Wechselwirkung lässt sich hier auch zum Schalten der Konformationen durch Zu- oder Abgabe des Gastmoleküls statt durch pH-Änderung nutzen.

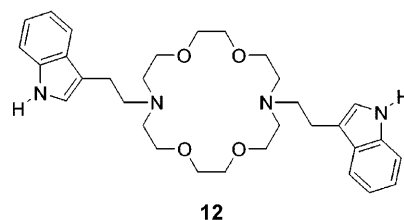
Bindungskonstanten mit aromatischen Wirtverbindungen werden nicht nur durch das Kation, sondern auch durch das komplementäre Anion bestimmt. So zeigen die Assoziationskonstanten K eines Calixaren-Kronenethers mit Tetramethylammoniumsalzen in Chloroform drastische Abhängigkeiten vom Anion: Für Tosylat findet man $K = 30$, für

Chlorid 100, für Trifluoracetat 390 und für Pikrat 2200 M^{-1} .^[291] Besonders in aprotischen Solventien benötigt die zumindest teilweise erforderliche Ionenpaartrennung erhebliche Energie. Rechnungen für Modellkomplexe aus Benzol und Tetramethylammoniumformiat zeigen, dass auch die Ladungsverteilung in größeren Kationen stark vom Anion beeinflusst wird.^[292] Ein anderer Grund für den Anioneneinfluss wird durch die Kavitätsgröße vorgegeben, die oft zu klein ist, um gleichzeitig ein größeres Anion mitaufzunehmen. Die besonders hohe Affinität von Pikrat gegenüber Tosylat zeigt jedoch, dass die Wechselwirkung des Anions mit Calixarenaromaten *außerhalb* der Kavität eine entscheidende Rolle spielt. Neuere Untersuchungen dokumentieren, dass in solchen Komplexen neben den Kationen- π -Wechselwirkungen auch solche mit den Polyoxyethyleinheiten einen – allerdings kleinen – Beitrag leisten.^[293] Eine einfache Quantifizierung des Anion-Effekts wäre durch unterschiedliche Lipophilie der Salze gegeben. Abbildung S11 illustriert, dass – mit Ausnahme von Sulfonaten – die Wirt-Gast-Affinitäten mit der zunehmenden Löslichkeit der Salze in Chloroform tatsächlich näherungsweise linear abnehmen.^[294] Messungen mit Dialkyltrichlorostannaten als größeren Anionen zeigen, dass die Ladungsverteilung des Anions eine entscheidende Rolle spielt. Diese kann durch elektrostatische Potentiale (EP) an der Oberfläche des Ionenpaares, die in Kontakt zur Rezeptor- π -Oberfläche steht, mit DFT-Methoden berechnet werden. Die verschiedenen Komplexkonstanten der $^+\text{NMe}_4$ -Salze werden auf diese Weise gut beschrieben, allerdings wieder mit Ausnahme der Sulfonate (Abbildung S11).^[294] Die Bindung in diesen Komplexen wird laut Van't-Hoff-Analysen nur durch die Enthalpie getrieben, bei entgegengesetzten $T\Delta S$ -Effekten. Auch dies illustriert den elektrostatischen Charakter der Kationen- π -Wechselwirkungen in nichtprotischen Solventien.

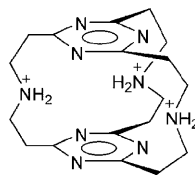
Systematische Analysen von Kristallstrukturen erweisen, dass in Proteinen besonders häufig eine für Kationen- π -Wechselwirkungen günstige Orientierung auftritt, z. B. von Arginin-Seitenketten über dem Indolring des Tryptophans.^[295] Ähnliche Wechselwirkungen werden z. B. für den Na^+ -Phenylalanin-Komplex in der Gasphase gefunden.^[296] Ein Rezeptor mit Assoziationskonstanten bis $K = 10^4 \text{ M}^{-1}$ für His in Methanol wurde unter Ausnutzung von Imidazolium-Phenyl- neben anderen Wechselwirkungen synthetisiert.^[297] NMR-Analysen zeigen die Bedeutung von Kationen- π -Wechselwirkungen bei der Faltung von Peptiden.^[298] Die mögliche Rolle von Kationen- π -Wechselwirkungen beim Transport durch Membrankanäle wurde durch Modelluntersuchungen an Lariatethern vom Typ **12** wahrscheinlich gemacht.^[299] Sowohl im Kristall wie in methanolischer Lösung gehen nur in Gegenwart von K^+ -Ionen die Indolseitenringe von einer offenen Konformation in eine geschlossene über; in dieser wird das Kation sowohl vom Kronenether wie von den Indoleinheiten eingeschlossen.

6.2. Anionen- π -Wechselwirkungen

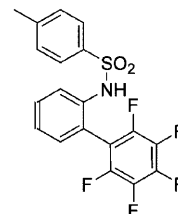
Attraktive elektrostatische Kräfte zwischen Anionen und π -Systemen können sich, abgesehen von $\text{CH}\cdots\text{Anion}$ -Was-



12



13



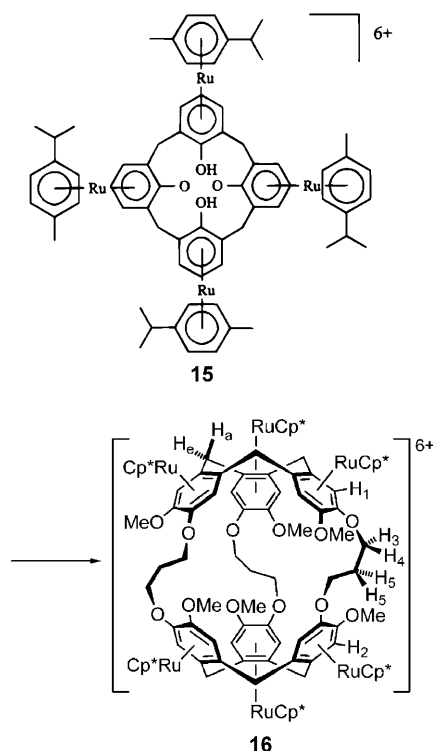
14

serstoffbrücken (Abschnitt 7), naturgemäß nur mit Arenen entwickeln, die ein Elektronendefizit aufweisen. Solche Komplexe sind erst in neuerer Zeit eingehender untersucht worden, wobei auch hier auf kürzlich erschienene Übersichten verwiesen werden kann.^[300] Ein Quadrupol mit elektrostatischer Anziehung gegenüber Anionen kann in Heterocyclen vorliegen, oder durch Substituenten erzeugt werden. Mit Ab-initio-Rechnungen lässt sich zeigen, dass z. B. Trifluorotriazin, 1,3,5-Trinitrobenzol und 1,3,5-Trifluorbenzol mit Chloridanionen weitgehend eine elektrostatische Anziehung erfahren, während in s-Triazin eine durch das Anion produzierte Polarisierung des π -Systems wesentlich beiträgt.^[301,302] Die maßgebenden Wechselwirkungen lassen sich durch Berechnungen der elektrostatischen Potentialoberflächen gut darstellen.^[303] Mit Perfluorderivaten zahlreicher Aromaten induzieren Ab-initio-Rechnungen neben elektrostatischen auch Anteile von Polarisierungs- und Dispersionseffekten,^[304] in Einklang mit Analysen mit einer Reihe anderer π -Systeme.^[305] Neuere Berechnungen von Assoziaten aus fluorierten Aromaten und Anionen legen jedoch eher Wasserstoffbrücken mit den Aryl-CH-Bindungen nahe.^[306] Simulationen mit Benzol-Formiat-Assoziaten als Modell für analoge Aminosäure-Wechselwirkungen zeigen ebenso wie Kristallstrukturen, dass für nicht elektronendefiziente Aromaten eher Wasserstoffbrücken zwischen den C-H-Bindungen und dem Anion bevorzugt sind.^[307] Cylindrophane wie **13**, in denen zwei elektronenarme Hetarene durch Aminoalkylbrücken verbunden sind, sollten nach Ab-initio-Rechnungen Fluoridanionen sowohl durch Ionenpaarbildung mit den protonierten Stickstoffeinheiten wie durch Anionen- π -Wechselwirkungen besonders effektiv binden, mit einer deutlichen Bevorzugung gegenüber Chlorid.^[308]

Im Vergleich zu den nahezu redundanten theoretischen Arbeiten über Anion- π -Assoziate gibt es bisher nur relativ wenige experimentelle Untersuchungen zu solchen Komplexen. Untersuchungen mit aromatischen Ionenpaaren^[124] (vgl. Abbildung S2) wie mit Diphenylmethan- und Ethanderivaten, die alternativ positive und negative Ladungen tragen,^[309] ergaben erstmals Belege für die Anionen- π -Anziehung, und lieferten einen ΔG -Wert von etwa 1.5 kJ mol^{-1} pro Wechselwirkung in Wasser. Für eine Reihe von elektronendefizienten

Molekülen wurden schwache Komplexe ($K = 1\text{--}10\text{M}^{-1}$) mit Bromidanionen – als Prop_4NBr -Salze – in Acetonitril gemessen; dabei traten CT-Banden auf, deren Maxima mit den Reduktionspotentialen der π -Akzeptoren linear korrelieren (Abbildung S12).^[310] Die flexible Wirtverbindung **14** komplexiert, wie durch Elektronendichteberechnungen vorausgesagt und durch Kristallstrukturanalyse wahrscheinlich gemacht, in Chloroform Halogenidanionen mit $K = 20\text{--}30\text{M}^{-1}$; ohne Fluorsubstituenten kommt es wie erwartet zu keiner messbaren Anionenbindung.^[311]

Wenn auf der entgegengesetzten Seite der Anionenkomplexierung ein Kation den Aromaten flankiert, kann es dadurch zu einem genügend großen Elektronendefizit im π -System kommen. Dies zeigen MO-Rechnungen^[312] und Metallkomplexe wie **15**. In einem solchen Calixaren stehen nach Röntgenstrukturanalysen Halogenidanionen im Zentrum der



Kavität. In Wasser werden mit **15** Assoziationskonstanten gefunden, die mit $K = 550\text{M}^{-1}$ für Cl^- , $K = 130\text{M}^{-1}$ für Br^- und $K = 50\text{M}^{-1}$ für I^- die abnehmende Ladungsdichte der Anionen widerspiegeln. Anionen wie OAc^- zeigen aus sterischen Gründen keine messbare Assoziation.^[313] Der sechsfach metallierte Kryptand **16** ($\text{Cp} = \text{Cyclopentadien}$) komplexiert Triflate (CF_3SO_3^-) in CD_3NO_2 mit $K = 3 \times 10^4\text{M}^{-1}$, in CD_2Cl_2 jedoch nur mit $K = 10\text{M}^{-1}$.^[314] Der Unterschied wurde mit der geringeren Solvatisierungskraft des weniger polaren Mediums CD_2Cl_2 interpretiert, kann aber auch mit sterischen Begrenzungen des Solvenszutritts in die Kavität zusammenhängen (Abschnitt 10).

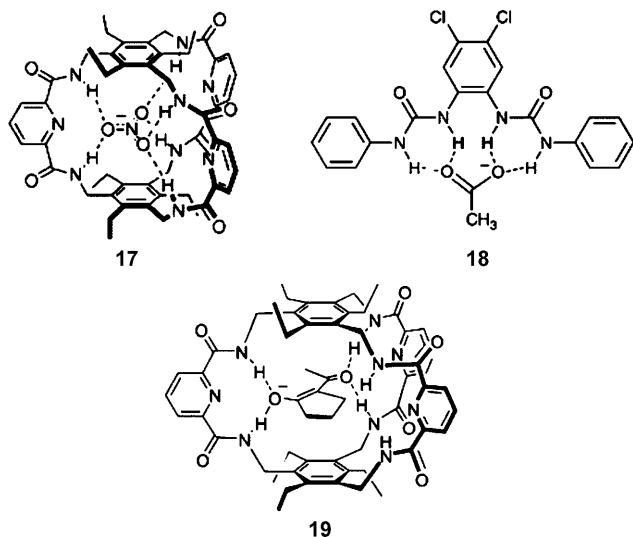
7. Wasserstoffbrücken

7. 1. Grundlagen

Die Wechselwirkung zwischen partiell negativ geladenen Donor- und Akzeptor-Atomen **D** bzw. **A** einerseits und einem zwischen **A** und **D** befindlichen Proton andererseits ist in zahlreichen Monographien^[171,315] und Übersichtsartikeln^[316] behandelt worden, auch in Bezug auf supramolekulare Komplexe,^[317] einschließlich Metallverbindungen,^[318] und auf die Wirkstoffentwicklung.^[319] Daher sollen an dieser Stelle nur die für organische Wirt-Gast-Komplexe wichtigen Prinzipien behandelt werden, wobei sogenannte schwache Wasserstoffbrücken im Vordergrund stehen. Stärkere Brücken haben einen zunehmend kovalenten Charakter und tendieren zu mehr kooperativen Effekten durch gegenseitige Polarisierung der Gruppen.^[320] In schwächeren Komplexen dominiert der elektrostatische Anteil, auch in vielen Brücken mit ionischen Partnern.^[321] Dadurch erklärt sich die relative große Toleranzbreite des Zusammenhangs zwischen Bindungsstärke und Geometrie der $\text{D}\cdots\text{H}\cdots\text{A}$ -Anordnung. Eine optimale Anziehung ist theoretisch für eine lineare $\text{D}\cdots\text{H}\cdots\text{A}$ -Brücke zu erwarten, und tatsächlich ist die Wasserstoffbrücke von allen nichtkovalenten Wechselwirkungen diejenige mit der am stärksten ausgeprägten Richtionalität. Analysen mit der Cambridge-Strukturdatenbank zeigen für Heteroatome als Akzeptoren eine Präferenz der Brücke in Richtung auf deren einsame Elektronenpaare, allerdings abhängig von der Umgebung.^[168] Den einsamen Elektronenpaaren lassen sich rechnerisch explizite Partialladungen zuordnen.^[257] Wasserstoffbrücken mit Hydroxyverbindungen hängen kritisch nicht nur von der Distanz, sondern auch von der Orientierung der Elektronenpaare an Sauerstoffatomen ab.^[322] Molekülmechanische Kraftfelder zeigen oft Defizite bei der Simulation von Wasserstoffbrücken, besonders hinsichtlich Orientierungseffekten.^[323] Mehrere Arbeiten belegen die Existenz von attraktiven Wechselwirkungen auch mit Aromaten, welche allerdings schwache Basen darstellen (Abschnitt 7.6). MP2-Rechnungen indizieren für $\text{OH}\cdots\pi$ - und ebenso für $\text{Ar}\cdots\text{H}\cdots\pi$ eine in der Gasphase relativ starke, barrierefreie Wasserstoffbrücke.^[324] Die in IR-Spektren bei schwachen R-H-Brücken auftretenden Frequenzverschiebungen lassen sich rechnerisch mit R-H-Bindungslängenänderungen korrelieren.^[325]

Die Richtionalität der H-Brücken macht diese zu den wichtigsten Instrumenten für eine selektive molekulare Erkennung. Klassische Beispiele dafür sind synthetische Rezeptoren wie **17** für die selektive Komplexierung von Nitrat.^[326] In DMSO werden durch **18** Carboxylate mit $K > 10^3\text{M}^{-1}$, gebunden, Sulfate oder Halogenide dagegen mit $K < 50\text{M}^{-1}$.^[327] Wasserstoffbrücken können Enolate wie bei **19** so stark komplexieren, dass die Acidität entsprechender 1,3-Dicarbonylverbindungen um bis zu drei pK-Einheiten sinkt.^[328]

Amide oder amidähnliche Gruppen lassen sich in großer Zahl in einen Wirt-Gast-Komplex einbauen, wodurch trotz schwacher singulärer Wechselwirkungen starke Komplexe zu erhalten sind. Das Paradebeispiel für das Erreichen von sogar femtomolaren Stabilitäten durch den Chelateffekt ist der biotechnologisch oft verwendete Komplex aus Biotin und



Streptavidin. In diesem wirken mindestens fünf Brücken der Biotin-Harnstoffeinheit mit, die nach neueren Berechnungen^[329] zudem eine positive Kooperativität aufweisen. Diese kommt weitgehend durch eine induzierte Polarisierung der Biotin-Harnstoffeinheiten zustande, ein Befund, der durch Analysen von Streptavidin-Doppelmutanten^[330] bestätigt wird.

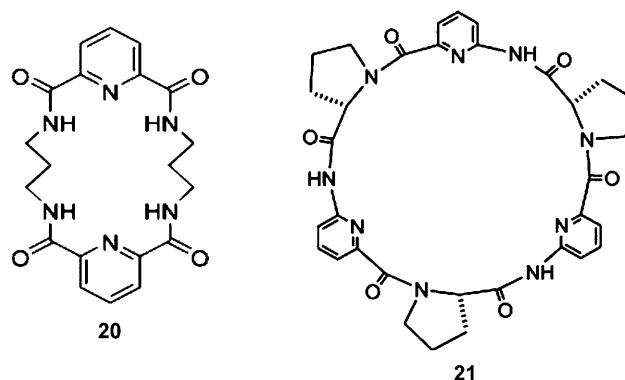
Besonderes starke Brücken sind als Wasserstoffbrücken mit niedriger Barriere (LBHB; low barrier hydrogen bonds) mit etwa 130 kJ mol^{-1} in der Gasphase beschrieben worden; in diesen sind die pK -Werte von **D** und **A** numerisch gleich groß. Bei den daher symmetrischen Potentialen kann es zu einem Verschwinden der Barriere für die Protonenübertragung kommen, einhergehend mit einem besonders kleinen **D**...**A**-Abstand: Statt z. B. $\text{O}(\text{H})\text{O} \approx 2.8 \text{ \AA}$ findet man $\approx 2.3 \text{ \AA}$ sowie auch charakteristische Tieffeld-NMR-Verschiebungen des Brücken-H-Atoms von über 16 ppm.^[315] Als weiteres Indiz gilt die geringere Entschirmung eines Deuteriumions im NMR-Spektrum einer LBHB im Vergleich zum H^+ -Ion, das wegen seiner geringeren Masse eher tunnelt. Die Existenz des LBHB-Effekts ist nicht zwingend nachgewiesen,^[315] wird aber besonders für einige Enzyme geltend gemacht.^[331] Neutronen- und Elektronenbeugungsmessungen in Kombination mit Ab-initio-Rechnungen ergeben für Benzoylacetone als Modell eine LBHB, die ähnlich wie andere starke Wasserstoffbrücken durch kovalente Beiträge stabilisiert ist.^[332]

Schwache Wasserstoffbrücken weisen Energien von 5 bis 20 kJ mol^{-1} auf. Sie können mit DFT-Methoden als elektrostatische Hart-Hart-Wechselwirkungen beschrieben werden, während stärkere ($15\text{--}150 \text{ kJ mol}^{-1}$) im Sinne des HSAB-Prinzips Soft-Soft-Kombinationen darstellen.^[333] Die Stärke einer einzelnen Brücke kann mit der Basizität der Akzeptors und der Acidität des Donors korrelieren, wobei jedoch besonders in Gegenwart von Alkylsubstituenten dispersive Effekte beitragen.^[334] Mittelwert-Inkrementen, die die Stärke zahlreicher **D**- und **A**-Gruppen beschreiben, sind durch Gleichgewichtsmessungen von Tausenden von Assoziaten erhalten worden (Abschnitt 3.1).^[122] Die Gleichgewichtskon-

stanten ergeben sich multiplikativ als $\lg K_{\text{ber.}} = f_1 \alpha \beta + f_2$; dabei sind f_1 und f_2 Konstanten, die sich nach dem verwendeten Referenzsolvens (CHCl_3 oder CCl_4) richten. Tabelle S2 enthält die entsprechenden Donor- und Akzeptorstärken für häufig vorkommende Strukturelemente. Wie in Abschnitt 3.1 erwähnt, können sie zur Planung synthetischer Rezeptoren dienen, nicht nur auf der Basis von Wasserstoffbrücken, sondern auch von z. B. Ionophoren und anderen Komplexen, die auf elektrostatischen Effekten beruhen (vgl. Abbildung S5).

7.2. Wasserstoffbrücken für die Komplexierung von Anionen mit Amiden und Derivaten

Zahlreiche Wirtverbindungen für die selektive Komplexierung von Anionen beruhen auf Wasserstoffbrücken mit den N-H-Donorgruppen von Amiden^[335] oder Derivaten, z. B. mit Harnstoffgruppen.^[336] Thioamide ergeben eine noch stärkere Wechselwirkung, ebenso Thioharnstoffe,^[337] wobei nach MO-Rechnungen solche Gruppen zwar gute Donoren, aber schlechte Akzeptoren für Wasserstoffbrücken sind.^[338] Die passgenaue Einbettung solcher Funktionen in cyclische Systeme führt zu Rezeptoren, die auch in kompetitiven Solventen Anionen selektiv komplexieren. Neben cyclischen Lactamen^[339] wie **20** haben sich Cyclopeptide als besonders



wirksam erwiesen; **21** bindet sogar in wässrigem Medium ($\text{D}_2\text{O}/\text{MeOD}$ 80:20) z. B. Sulfat 20-mal stärker als Chlorid.^[340] Elektronenziehende Substituenten verstärken die Wasserstoffbrücken z. B. in Arylharnstoffderivaten erheblich, in Einklang mit entsprechenden Substituentenkonstanten und mit berechneten Elektronendichten.^[341] Anhand einfacher Systeme sollen zunächst typische Komplexierungsenergien und deren Additivität illustriert werden.

Die in Tabelle 3 gezeigten Wirtverbindungen für die Komplexierung von Halogenidanionen in einem nichtprotischen Solvens unterscheiden sich in Struktur und Konformation;^[342] trotzdem demonstrieren sie, dass die Assoziationsenergien im Wesentlichen nur von der Zahl n der möglichen $\text{RCONH}\cdots\text{Anion}$ -Wechselwirkungen abhängen. Als Mittelwert für eine einzelne Wechselwirkung ergibt sich für $\text{RCONH}\cdots\text{Chlorid}$ $\Delta\Delta G = 5 \pm 1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ und für $\text{RCONH}\cdots\text{Bromid}$ $\Delta\Delta G = 3.5 \pm 1.5 \text{ kJ mol}^{-1}$. Dass die Kom-

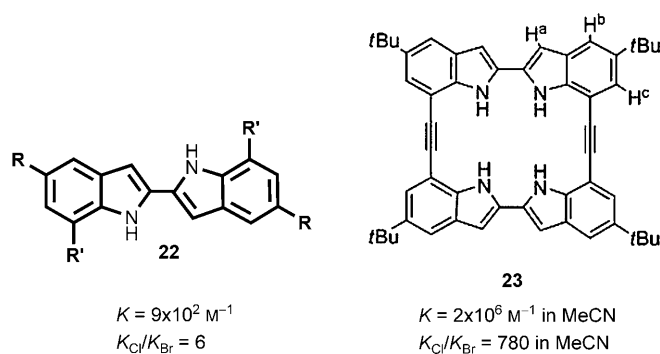
Tabelle 3: Komplexierung von Halogenid-Ionen in Chloroform mit offenkettigen Wirtverbindungen.

	<i>n</i>	ΔG (Cl) [kJ mol ⁻¹]	ΔG (Br) [kJ mol ⁻¹]
	1	5.7	4.6
	2	11.6	7.2
	3	14.2	12.0
	6	18.2	12.6

plexierung von Halogenidanionen in der Reihenfolge $F > Cl > Br > I$ schwächer wird, ist die Folge der abnehmenden Ladungsdichte und wird in entsprechenden Gasphasen-Affinitäten^[343] sichtbar. Diese liegen z. B. für die Assoziation mit Methanol bei 80 (F^-), 42 (Cl^-), 36 (Br^-) und 19 (I^-) (ΔG -Werte in kJ mol⁻¹). Mit zunehmender Zahl *n* der Wechselwirkungen steigt der Unterschied $\Delta\Delta G$ in den Bindungsenergien mit den Gastmolekülen.^[4e] Daher wächst z. B. die Selektivität als Verhältnis der Assoziationskonstanten K_{Cl}/K_{Br} für die in Tabelle 3 gezeigten Beispiele von 1.25 mit Acetamid auf 9.8 mit einem Hexamid. Das Beispiel zeigt, dass selbst mit einfach gebauten, acyclischen Rezeptoren^[344] auf der Basis von Wasserstoffbrücken durch genügend viele Wechselwirkungen relativ hohe Selektivitäten erreichbar sind. Eine verbesserte Vororientierung von Akzeptorfunktionen, wie sie mit Harnstoffgruppen auf der Basis von Steroidgerüsten realisiert wurde,^[345] bringt oft nur wenig Gewinn an Selektivität; so wurde auch hiermit ein maximaler Wert von $K_{Cl}/K_{Br} = 9$ gefunden. Wesentlich höhere Affinitäten und Selektivitäten sind durch Anordnung möglichst zahlreicher Donorfunktionen in einer passgenauen Kavität erreichbar, wie mit makrocyclischen Indolderivaten gezeigt wurde (Schema 11).^[346] Pyrrol- und Indolderivate besitzen zwar geringere NH-Acidität^[347] als z. B. Harnstoff, lassen sich jedoch trotzdem gut zur Anionenkomplexierung verwenden.^[348] Die Komplexierung von Calix[5]pyrrol mit Alkylammoniumchloriden ist in DMSO mit $\Delta G = 17$ kJ mol⁻¹ relativ schwach und mit $T\Delta S = +9.5$ kJ mol⁻¹ eher entropiegetrieben. Demgegenüber findet man in MeCN, MeNO₂ und CH₂Cl₂ erstaunlich ähnliche Werte von $\Delta G = 25$ –29 kJ mol⁻¹ und enthalpiegetriebene Gleichgewichte sowie eine Abhängigkeit vom gewählten Kation.^[349]

7.3. Wechselwirkungen bei Vorliegen mehrerer D/A-Funktionen

Bei vielen Wasserstoffbrücken treten Einheiten auf, in denen **D/A**-Funktionen nahe beieinander stehen und die



Schema 11. Effektivitätssteigerung durch makrocyclische Anordnung von Donorfunktionen zur Anionenbindung.^[345]

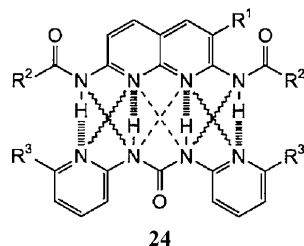
Brücken verstärken oder abschwächen können. Dies ist besonders dann der Fall, wenn sich **D**- und **A**-Funktionen auf der gleichen Seite befinden, d. h. weniger bei normalerweise *transoid* vorliegenden Amidan als bei Lactamen und vor allem bei Nucleobasen und ihren Analoga. Dies wurde schon früh für Watson-Crick-Basenpaare entdeckt: Für die A-T-Kombination wird mit entsprechenden Modellverbindungen eine Assoziationsenergie von 8.5 kJ mol⁻¹ gemessen, für das G-C-Paar jedoch 24.5 kJ mol⁻¹, obwohl die Differenz zunächst nur in entweder zwei (für A-T) oder drei Bindungen (für G-C) liegt (Schema S12). Der Grund für die besonders geringe Stabilität von A-T ist in der Abstoßung zwischen schräg gegenüberliegenden zwei A- bzw. zwei D-Gruppen zu sehen.^[350] Im G-C-Paar tritt diese Abstoßung nur einmal auf, und außerdem führen die nebeneinander liegenden DD- bzw. AA-Dipole hier zu einer verstärkten Anziehung. Die N1...N3-Wasserstoffbrücken in A:U-Basenpaaren der RNA sind allerdings nach NMR-Analysen der Deuteriumisotopeneffekte stärker als die entsprechenden A:T-Paarungen in DNA.^[351] Dies ist im Widerspruch zu entsprechenden Ab-initio-Rechnungen.^[352]

Man kann die Gesamtenergie solcher Kombinationen angeben als Funktion der Zahlen *m*, *n* und *o* der einzelnen Wechselwirkungen [Gl. (4)].^[129c]

$$\Delta G = m \Delta G_p + n \Delta G_{AA} - o \Delta G_{AD} \quad (4)$$

Die Analyse von 58 in Chloroform vermessenen Nucleobase-ähnlichen Kombinationen ergab, dass die Gesamtenergie sich innerhalb von ± 1.8 kJ mol⁻¹ genau darstellen lässt mit einem Wert von $\Delta G_p = 7.9$ kJ mol⁻¹ für die attraktive Primärwechselwirkung zwischen einer gegenüberliegenden NHC=O- und C=ONH-Gruppe, und einem überraschend einheitlichen Wert von 2.9 kJ mol⁻¹ für alle sekundären ΔG_{AA} -, ΔG_{DD} - und ΔG_{AD} -Werte. Dabei sind die AA- und DD-Kombinationen positiv zu rechnen, die AD- bzw. DA-Kombinationen negativ. Dass keine statistisch signifikanten numerischen Unterschiede bestehen zwischen den attraktiven Größen ΔG_{AA} bzw. ΔG_{DD} einerseits und den repulsiven Größen ΔG_{AD} bzw. ΔG_{DA} andererseits, ist in Einklang mit Coulomb-Kräften als Ursache der sekundären Wechselwirkungen, die bei gleicher Partialladung und geometrischer Anordnung in beiden Fällen numerisch gleich groß sein

sollten. Abweichungen von den Inkrementen sind dann zu erwarten, wenn die Acidität oder Basizität der beteiligten Gruppen sich erheblich ändern; dies wurde unter anderem bei verschiedenen DDAD-AADA-Heterodimeren beobachtet.^[353] Generell scheint die Additivität besser gewahrt bei starken Assoziaten; diese lassen sich auch durch stärkere komplexinduzierte NMR-Verschiebungen (CIS) der beteiligten N-H-Protonen erkennen (Schema 12).^[354] Das Vorliegen mehrerer Brücken kann auch zu erhöhter Rigidität und Hinderung von optimalen Kontakten führen.^[355]



Schema 12. Beispiel für einen DAAD-ADDA-Komplex **24** ($R^3 = \text{H}$, $R^1 = \text{CN}$): a) ohne sterische Hinderung ($R^2 = n\text{-Butyl}$) und b) mit sterischer Hinderung ($R^2 = \text{tert-Butyl}$). Die Assoziationsenergien ΔG betragen bei a) 18.6 und bei b) 9.4 kJ mol⁻¹ (berechnet: 17.9). Die komplexinduzierten NMR-Verschiebungen (CIS) der NH-Protonen betragen bei a) 3.7–4.4 ppm und bei b) 0.8–1.5 ppm.^[353]

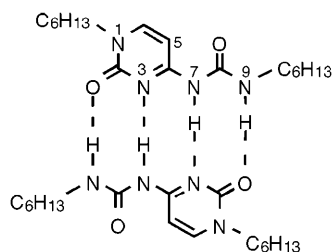
Offenkundig sind homogene Kombinationen wie AA-DD energetisch bevorzugt. Diese lassen sich auch synthetisch realisieren (Beispiele **25–28**),^[356] auch zur Gewinnung von neuartigen Polymeren.^[357] Nucleinsäuren selber dienen als Bausteine für die Konstruktion höhermolekularer Assoziat über zahlreiche D-A-Kombinationen,^[358] auch für die Ent-

wicklung neuer Materialien durch Selbstassoziation.^[359] Auch die Herstellung nanoskaliger Materialien aus DNA-Doppelsträngen und entsprechenden Quadruplexen beruht auf solchen komplementären Wasserstoffbrücken.^[360] Solche D-A-Arrays eignen sich besonders für die nichtkovalente Verbindung von Fullerenen zu Elektronendonoreinheiten in redox- oder photoaktivierbaren Systemen.^[361]

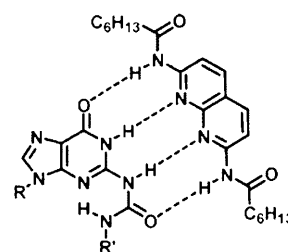
Derivate von Cytosin^[362] oder Guanidin^[363] wie **25** und **26** sind teilweise frei von ungünstigen tautomeren Formen und dimerisieren in Chloroform mit $K > 10^7 \text{ M}^{-1}$. Mit der DAAD-Kombination aus 1,8-Naphthyridinen und Guanosin lässt sich das Problem einer unerwünschten Selbstassoziation einer Komponente umgehen.^[364] Eine besonders hohe Affinität mit $K = 10^9 \text{ M}^{-1}$ wird mit der DADDAD-ADAADA-Kombination **27** erreicht.^[365] Bei konkav geformten Rezeptoren wie **28**^[366] lassen sich mit einem relativ kleinen Gastmolekül hohe Affinitäten erzielen.

Alternierende DA-AD-Kombinationen stabilisieren parallele β -Strang-Konformationen von Peptidmodellen wie **29** (R: Aminosäure-Seitenketten).^[367] Sowohl die Struktur eines Foldamers^[368] um einen $-(\text{CH}_2)_3$ -„Henkel“ mit intramolekularen Brücken wie die daraus gebildeten Dimere mit intermolekularen Bindungen wurden NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die Dimerisierungskonstante in Chloroform wurde auf $K > 10^6 \text{ M}^{-1}$ geschätzt. Solche Wechselwirkungen sind typisch auch für Peptide, die bei Alzheimer- und Prion-Syndromen eine Rolle spielen. Vergleichbare Foldamere wurden sowohl für zahlreiche antiparallele wie parallele Haarnadelpeptide charakterisiert.^[369]

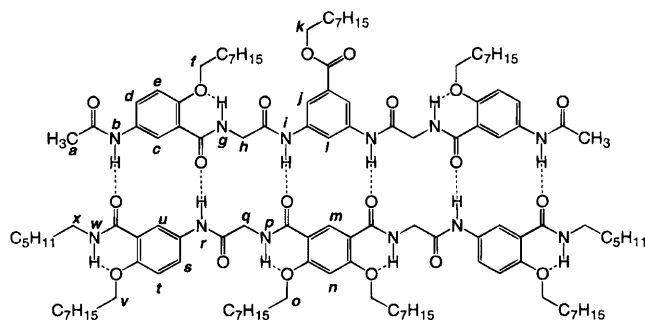
Mehrfachwasserstoffbrücken lassen sich zur Konstruktion makrocyclischer Kapseln nutzen,^[370] wie z.B. für ein Porphyrinderivat gezeigt wurde (Schema S13, siehe auch Abschnitt 10).^[371] Ein Beispiel für die Bindung eines Kations



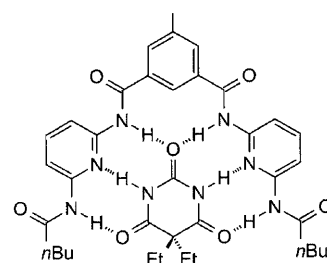
25
AADD-DDAA mit $K > 10^7 \text{ M}^{-1}$



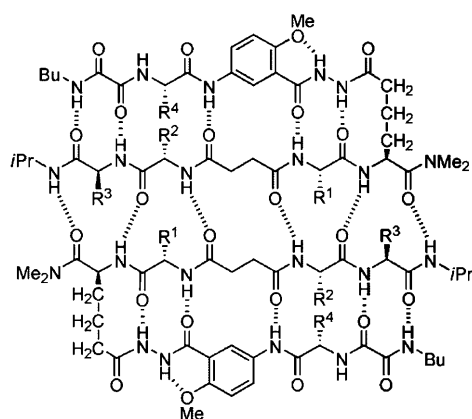
26
DAAD-ADDA mit $K = 5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$



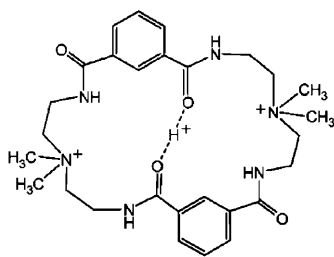
27
DADDAD-ADAADA mit $K = 10^9 \text{ M}^{-1}$



28



29



30

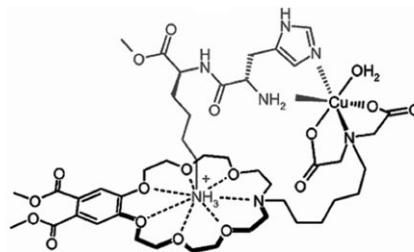
durch Amidgruppen ist der Makrocyclus **30**. Dieser komplexiert – trotz der zwei permanenten positiven Ladungen im Wirt – im Zentrum ein Proton durch doppelte Wasserstoffbrücken mit den Carbonamidgruppen.^[372] Kristallographisch wird im Vergleich zu normalen O-(H)-O-Abständen (ca. 2.8 Å) eine Verkleinerung auf 2.45 Å und gleichzeitig eine Vergrößerung des Amid-C=O-Abstands von normalerweise 1.24 Å auf 1.27 Å gefunden. Dies kann als Indiz für eine LBHB-Brücke betrachtet werden.

7.4. Kronenether-Amin-Komplexe; Solvenseffekte

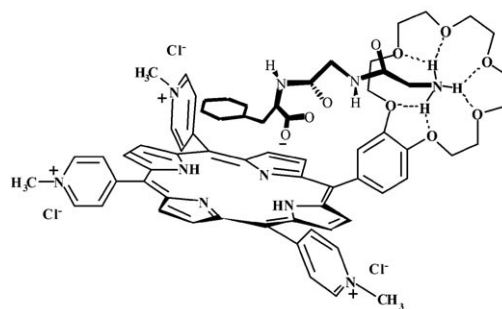
Sauerstoffatome in Kronenethern und verwandten Liganden dienen auch als Wasserstoffbrückenakzeptoren. Dabei können z.B. bei der [18]Krone-6 zu jedem O-Atom jeweils eine oder zwei Brücken auftreten. Neuere IR-Analysen in Kombination mit HF/MP2-Rechnungen zeigen für den Komplex mit H_3O^+ lineare Einfachbrücken,^[373] jedoch wurde auch das Vorliegen neuartiger LBHB-Brücken vorgeschlagen.^[374] In Einklang mit einem elektrostatischen Bindungsmechanismus korreliert die Bindungsstärke von *p*-substituierten Anilinkronenethern mit Bis(4-fluorbenzyl)-ammoniumionen mit σ -Hammett-Substituentenkonstanten.^[375] Rechnungen mit verschiedenen Basissätzen unter Einschluss von Elektronenkorrelation (MP2) zeigen auch Beiträge durch induzierte Ladungsverschiebungen.^[376]

Zu den wichtigsten Anwendungen von Wasserstoffbrücken in Kronenethern gehören stereo-, besonders enantioselektive Komplexierungen,^[377] sowie Systeme, die photochemisch oder pH-gesteuert schaltbar sind.^[378] Die Bindung von protonierten Aminen an Kronenether ist eine häufig ver-

wendete Möglichkeit für selektive Komplexbildungen, unter anderem für die Bildung von Rotaxanen,^[379] oder auch in Kombination mit z.B. Metallzentren^[380] wie bei **31**.^[381] Auch der Rezeptor **32** nutzt Kronenether-Wasserstoffbrücken mit den N-Termini von Peptiden; durch zusätzliche Stapelwechselwirkungen mit der Phenylgruppe des Tripeptids Gly-Gly-Phe wird z.B. eine Bindungsstärke von $\lg K = 4.4$ in Wasser erreicht.^[382]



31



32

Wasserstoffbrücken sind besonders empfindlich gegenüber Medien, die ihrerseits als Donor oder Akzeptor wirken können. Daher sind sie in Wasser nur bei relativ starken Komplexen bzw. bei gleichzeitiger Wirkung anderer Mechanismen wie z.B. einer Metall-Wechselwirkung (siehe **31**) detektierbar. Bei Komplexen von Dicarboxylaten mit Harnstoffderivaten findet man in DMSO exotherme Reaktionen mit ΔS -Werten nahe null. In wässriger Lösung dagegen zeigen Bisguanidinium-Rezeptoren und Dicarboxylate mit zunehmendem Methanolgehalt eher endotherme Assoziationen, deren Entropievorteile durch zunehmende Freisetzung von Solvensmolekülen an den Bindungszentren erklärt wurde.^[383]

Als **Solvensparameter** lassen sich z.B. die oben erwähnten Faktoren^[122] α und β verwenden, die die Donor- und Akzeptorstärken der kompetitiven Lösungsmittel angeben.^[384] Allerdings legen Ab-initio-/DFT-Rechnungen nahe, dass Bindungsstärken kaum mit $\text{p}K$ -Werten von H-Donoren korrelieren.^[385] Abbildung S13 zeigt jedoch, dass $\lg K$ -Werte von Kronenetherkomplexen mit Ammoniumionen eine relativ lineare Funktion der Basizitätsparameter β des Solvens sind.^[386] Diese Kronenether-Assoziationen sind durch Enthalpiebeiträge dominiert, denen halb so große ΔS -Nachteile gegenüberstehen.^[385] Für ein Assoziat aus Perfluor-*tert*-butanol und Tri-*n*-butylphosphinoxid wurde bei Anwendung neu abgeleiteter α - und β -Faktoren die in Abbildung S14 gezeigte lineare Korrelation gefunden, wenn von den α_s - und β_s -Werten der verwendeten Substrate die α_s - und β_s -Werte des jeweili-

gen Mediums abgezogen wurden.^[387] Die geringe Streuung ist die Konsequenz der hier verwendeten speziellen α_s - und β_s -Werte, die mit den gleichen Substraten wie die bei der Korrelation selber erhalten wurden.

7.5. Schwache Donoren und Akzeptoren; Komplexierung von Kohlenhydraten

Schwache D- oder A-Gruppen können durch Kombination mit komplementären stärkeren Gruppen nutzbare Komplexe bilden. Benzol bildet mit mit Wasser Assoziante, deren Stabilität in der Gasphase etwa 10 kJ mol^{-1} beträgt,^[388] in Übereinstimmung mit Ab-initio-Rechnungen von OH- π - und NH₃- π -Komplexen, für die auch signifikante dispersive Beiträge gefunden werden.^[389] Ein Cyclophan zeigt mit einem Diamid durch Wasserstoffbrücken zwischen CONH und Aromaten in Chloroform Assoziationskonstanten, die durch die auch kristallographisch sichtbare Wechselwirkung zwischen den Gast-NH-Protonen und den Wirt-Phenylringen um den Faktor 10^4 höher ist als bei Gastmolekülen ohne die aciden NH-Gruppen.^[390] Dabei spielt allerdings auch die in Amiden erhöhte Basizität der Carbonylgruppe eine Rolle (Schema S14).

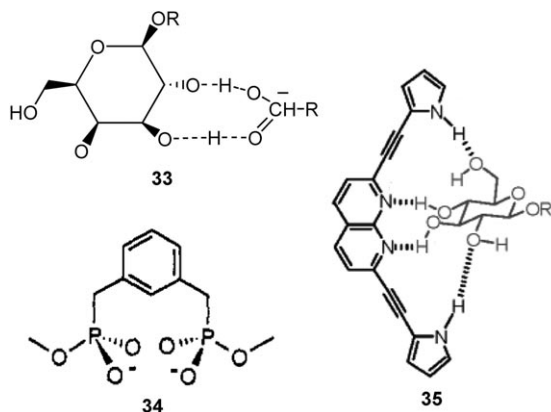
Die Hydroxygruppen in **Kohlenhydraten** lassen sich auf einfache Weise nur in nicht-kompetitiven Medien komplexieren.^[391] Die deshalb vielverwendeten *O*-Alkylglycoside können z.B. durch phenolische Gruppen in Resorcinaren in Solventien wie Chloroform selektiv gebunden werden.^[392] In Wasser bindet z.B. Glucose an einem Resorcinaren dann, wenn dessen phenolische Gruppen deprotoniert und daher bessere Akzeptoren sind; daneben sind auch C-H-Brücken mit dem dann stärker negativ aufgeladenen π -System wirksam.^[393] Die notorisch schwachen Hydroxygruppen-Donoren lassen sich generell besser mit anionischen Akzeptoren zur Reaktion bringen. In einem Cholaphan z.B. werden in Chloroform Fluorid-Ionen durch OH...F-Wasserstoffbrücken selektiv komplexiert.^[394] Die vicinalen OH-Gruppen von Zuckermolekülen werden vorzugsweise mit zwei- oder mehrzähligen Anionen wie Carboxylaten und Phosphaten gebunden,^[395] allerdings nur in nichtprotischen Solventien. Die Effektivität nimmt entsprechend der Ladungsdichte in der Reihenfolge Iodid < Bromid < Chlorid < Fluorid zu und kulminiert durch die hier mögliche zweifache Brücke mit z.B. Benzoat, das 1-Alkylgalactosid (Alkyl-R' = C₁₂H₂₅) in Chlo-

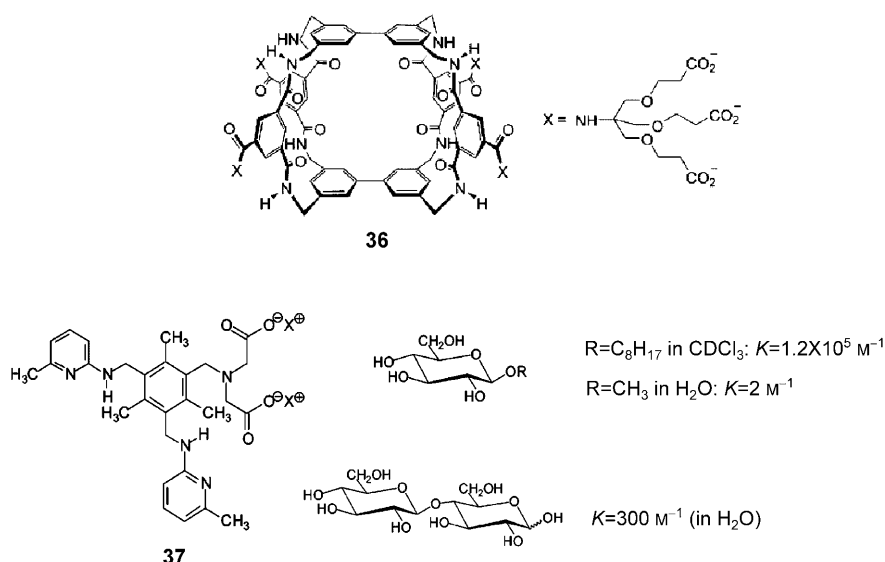
roform mit $K = 10^3 \text{ M}^{-1}$ bindet (**33**). Die relativ hohe Affinität ist, wie in Abschnitt 1.2 (Schema S4) dargestellt, auch auf das Überangebot an OH-Donorgruppen im Vergleich zu den Akzeptorgruppen zurückzuführen. Durch die gleichzeitige Wirkung zweier Phosphonatgruppen in **34** binden 1-Octylpyranoside in Acetonitril mit $K \approx 3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$.^[396] Die Fluoreszenzsonde **35** bindet durch vierfache Wasserstoffbrücken *O*-Octylglucose in Chloroform mit $K = 2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ und Galactose mit $K = 6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, wobei unterschiedliche Cotton-Effekte beobachtet werden.^[397]

Phenolische Gruppen in einem Makrocyclus eignen sich für die Aufnahme von *O*-Octyldisacchariden, die selbst im kompetitiven Solvens MeCN/MeOH (88:12) mit $K = 10^4 \text{ M}^{-1}$ gebunden werden (Schema S15a).^[398] Die chiralen Binaphthyleinheiten erlauben zudem die Differenzierung von Enantiomeren.^[399] In Metalloporphyrinen (Schema S15b) bewirkt die Zn-Lewis-Säure in Kombination mit Wasserstoffbrücken zu Seitengruppen mit z.B. *n*-Octylglucopyranosiden Affinitäten von z.B. 21.5 kJ mol^{-1} für das α - und 25.6 kJ mol^{-1} für das β -Anomere.^[400]

Die schwachen Wechselwirkungen mit gesättigten Hydroxyverbindungen stellen eine besondere Herausforderung für die Entwicklung synthetischer Rezeptoren für Kohlenhydrate im natürlichen Medium Wasser dar.^[401,402] In Protein-Kohlenhydrat-Komplexen spielen neben hydrophoben Wechselwirkungen Wasserstoffbrücken in eher hydrophoben Kavitäten eine Rolle.^[403] Modellrechnungen und auch IR-Analysen zeigen sowohl OH-Aryl-Wasserstoffbrücken wie auch eher dispersive CH-Aryl-Wechselwirkungen als wesentliche Beiträge zur Kohlenhydratbindung in Proteinen.^[404] Mit synthetischen Rezeptoren lassen sich höhere Affinitäten in kompetitiven Solventien dann erzielen, wenn zusätzliche Ionenpaarbindungen mit z.B. Zuckersäuren^[219] oder Aminoglycosiden^[405] vorhanden sind. α -Cyclodextrin komplexiert zumindest nach kalorimetrischen Messungen Monosaccharide in Wasser mit $\Delta G = 7\text{--}12 \text{ kJ mol}^{-1}$, wobei bemerkenswerterweise fast ausschließlich entropische Faktoren eine Rolle spielen.^[406]

Die Konstruktion aufwändigerer Gastmoleküle wie **36** erlaubt auch für neutrale Zucker eine Konkurrenz mit Wasser und führt in Kombination mit CH- π -Wechselwirkungen und besonders der Vielzahl von Carboxylatgruppen zu Bindungskonstanten, die mit Glucose bei $K = 10 \text{ M}^{-1}$ und mit Cellobiose bei $K = 17 \text{ M}^{-1}$ liegen.^[402a] Das Wirtmolekül **37** demonstriert, dass mit der richtigen Wahl und topologischen Anordnung der Bindungselemente auch acyclische effektive Rezeptoren für Zucker zu erhalten sind.^[407] In nichtprotischem Milieu werden mit Glucopyranosid durch vielfache Wasserstoffbrücken hohe Konstanten erreicht, die zudem zwischen den Anomeren Unterschiede mit dem Faktor 6 aufweisen. In Wasser wird ein ungeschütztes Disaccharid bereits beträchtlich gebunden, wozu auch CH- π -Wechselwirkungen mit den aromatischen Teilen des Rezeptors beitragen. Ohne Präsenz von Carboxygruppen im Rezeptor sinken die Assoziationskonstanten um eine Zehnerpotenz, was die Bedeutung der Wasserstoffbrücken unterstreicht. Überwiegend lipophile Wechselwirkungen sind für die bemerkenswert hohen Assoziationskonstanten von Sandwich-Rezeptoren aus zwei verbrückten Porphyrineinheiten verant-





wortlich, die in Wasser von $K \approx 10^3 \text{ M}^{-1}$ für Glucose bis nahezu 10^5 für Maltotriose reichen; auch hier unterscheiden sich Anomere deutlich.^[408] Verschiebungen von IR-Absorptionen von Rezeptor-Amidgruppen zeigen die Beteiligung von Wasserstoffbrücken an.

Kovalent gebundene Halogene sind besonders schwache Akzeptoren. In einer auf Gleichgewichtsmessungen in CCl₄ beruhenden pK_{HB} -Skala finden sich für RHal Werte von 0.0 (Hal = F) bis -0.4 (Hal = I). Im Vergleich dazu sind alle normalen Akzeptoren durch deutlich positive Werte gekennzeichnet, die z.B. über +2.1 für Amine bis +6.0 für Aminoxide reichen.^[409] Bereits 1962 wurde durch Assoziationsmessungen von Phenol mit Cyclohexylhalogeniden in CCl₄ gezeigt, dass entgegen der Badger-Bauer-Korrelation zwischen IR-Frequenzen und Bindungsenthalpien die freie Bindungsenergie in der Reihenfolge RF > RCl > RBr > RI abnimmt, wobei für RF $\Delta G = 13 \text{ kJ mol}^{-1}$ erhalten wurde.^[410] Neuere Messungen von Assoziaten von *p*-Fluorphenol mit z.B. Cyclopentylhalogeniden RHal in CCl₄ als Solvens ergaben als ΔG -Werte (in kJ mol⁻¹) für RF 5.4 (ΔH 10.5), für RCl 3.6 (ΔH 3.6), für RBr 3.7 (ΔH 7.1) und für RI 3.7 (ΔH 5.2), wobei die Enthalpiewerte nach der Van't-Hoff-Methode bestimmt wurden.^[411] Ähnliche Relativwerte, immer mit ΔH - ΔS -Kompensationen, wurden auch für andere Alkylhalogenide beobachtet, wobei die ΔG -Werte mit z.B. Fluoradamantan bis 7.5 kJ mol⁻¹ reichen.

Besondere Aufmerksamkeit hat die Eignung von RF-Gruppen als mögliche Akzeptoren gefunden, bedingt unter anderem durch ihr Auftreten in vielen Pharmaka^[412] oder Festkörpern,^[413] aber auch im Zusammenhang mit der perfekten Eignung eines Fluortoluol-Nucleosids anstelle von Thymin zum vollkommen störungsfreien Einbau in doppelsträngige DNA.^[414,415] Wasserstoffbrücken wurden für fluorhaltige Wirkstoffe postuliert,^[416] jedoch aufgrund von MO-Rechnungen meist negativ beurteilt.^[417] In der Gasphase scheinen Assoziat zwischen den H-C-C-F-Fragmenten von Fluorbenzol und Wasser oder Methanol zu existieren.^[418] Ein systematischer Vergleich von Ammoniumion-Kryptand-Komplexen mit CH- und mit CF-Gruppen im Wirthohlraum

ergab, dass CF...HN-Wasserstoffbrücken entweder abwesend oder sehr schwach sind.^[419] Im Unterschied zu den oben erwähnten spektroskopisch ermittelten Gleichgewichten mit z.B. Fluorphenol kommen viele Autoren zum Schluss von schwachen oder kaum nachweisbaren Brücken mit C-F als Akzeptor,^[420] im Gegensatz zur Koordination mit Metallionen.^[421] Die Analyse von 5947 CF-Fragmenten in Kristallstrukturen ergab nur 37 Strukturen (d. h. 0.6 %), die kleine CF...HX-Abstände (X = O, N) aufweisen.^[422] Dagegen zeigte die Analyse von fluorhaltigen Liganden in der Protein Data Bank, dass bis zu 18 % von ihnen charakteristische Geometrien für Wasserstoffbrücken aufweisen.^[423] In Übereinstimmung mit früheren Re-

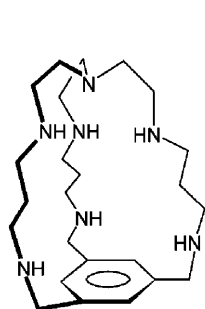
sultaten^[424] erscheint die Brücke stärker bei aliphatischen als bei aromatischen F-Verbindungen. In zahlreichen Kristallstrukturen findet man H-X-Abstände, die in der Reihenfolge RI > RBr > RCl > RF ebenso abnehmen wie mit zunehmender Stärke des beteiligten Donors, wobei Ausnahmen für OH als Donor beobachtet wurden.^[425] Offensichtlich sind Wasserstoffbrücken mit kovalent gebundenem Fluor in Lösung eindeutig messbar, jedoch zu schwach, um sich im Festkörper gegenüber den zahlreichen anderen Wechselwirkungen im Gitter durchzusetzen.

7.6. Brücken mit C-H-Bindungen

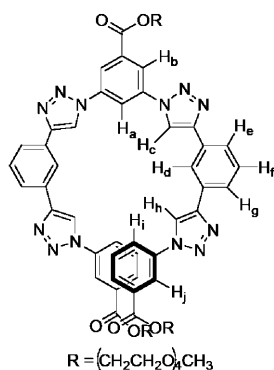
C-H-Bindungen sind besonders schwache Donoren, spielen aber beim Aufbau von Kristallen und, wie erst neuerdings erkannt, auch in Lösung und in biologischen Systemen eine bisher unterschätzte Rolle. Da hierzu verschiedene Übersichten^[426] verfügbar sind, sollen an dieser Stelle nur einige charakteristische Systeme genannt werden. Strukturanalysen von Nucleinsäuren und Proteinen zeigen häufig charakteristisch kurze CH...O-Kontakte.^[427] Die CH...O-Brücken weisen typischerweise H-O-Abstände von 2.1–2.5 Å und C-(H)-Abstände von 3.1–3.5 Å auf. Solche schwache Brücken beruhen weitgehend auf Coulomb-Käften, daher sind die C-H-O-Anordnungen weitgehend linear, und die Wirkung ist sogar weitreichender als bei stärkeren Brücken.^[428]

CH- π -Brücken mit Anionen als Akzeptor sind nach MO-Rechnungen^[429,430] von Modellkomplexen erheblich, und sind auch in Kristallstrukturen sichtbar.^[425] Komplexierungsenthalpien von Chloridanionen in der Gasphase reichen von 15 kJ mol⁻¹ für Methan bis etwa 80 kJ mol⁻¹ für Pyrrol, in Übereinstimmung mit DFT-Rechnungen.^[431] DFT-Rechnungen bestätigen auch, dass die Bindungsstärken, vor allem der elektrostatische Anteil, mit elektronenziehenden Substituenten an den Aromaten zunehmen.^[432] In Dipyrrolyl-1,3-propandion-BF₂-Komplexen unterstützen azide CH-Gruppen die Anionenbindung.^[433] In dem makrocyclischen Azacyclo-

phan **38** führen die gleichzeitig wirkenden N-H- und C-H-Brücken zu einer starken und selektiven Bindung von Fluoridanionen. Größere Anionen erfahren eher eine Abstoßung durch die π -Elektronenwolke des Rezeptors und werden



38



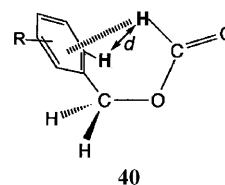
39

schwächer komplexiert.^[434] Ein Cavitand mit vier Imidazolium- und vier Pyreneinheiten bindet das Nucleotid GTP sowohl durch N-H- wie C-H-Brücken.^[435] Auch für andere Anionenrezeptoren wurden Stabilisierungsbeiträge durch C-H-Gruppen nachgewiesen.^[436] Die C-H-Acidität der Pyrazolringe in **39** reicht aus, um Tetrabutylammoniumchlorid in Aceton mit $K = 1.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ zu binden, gleichzeitig erfahren die beteiligten C-H-Protonen eine Entschirmung von etwa 1.5 ppm.^[437]

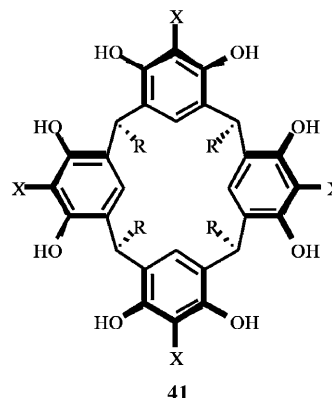
C-H-Brücken mit Aromaten^[438] als Akzeptoren bilden naturgemäß die schwächsten denkbaren Komplexe, wobei Rechnungen einen wesentlichen Beitrag von dispersiven Wechselwirkungen indizieren.^[439] Alkan-C-H-Bindungen wirken mit Aromaten nach Ab-initio-Rechnungen nur durch disperse Mechanismen,^[440] die sogar bei den stärkeren Assoziaten mit Ammoniak oder Wasser signifikante Beiträge liefern sollen.^[441] Selbst Cyclopropan kann wie ein Olefin sowohl als schwach saurer C-H-Donor wie als schwacher π -Akzeptor fungieren.^[442] Quantenchemische Berechnungen von Assoziaten mit π -Systemen als Akzeptoren – meist zu Benzol-Dimeren (Schema S16),^[443,444] aber auch z.B. von Ethylen mit H_2O , NH_3 und HF ^[445] – zeigen generell signifikante disperse Beiträge, und benötigen daher große Basisätze und MP-Methoden zur Berücksichtigung der Elektronenkorrelation. Dafür wurden zahlreiche Verbesserungen vorgeschlagen.^[446] Aus Ab-initio-Rechnungen wurde geschlossen, dass die Wechselwirkung von Aromaten und sp^2 -CH-Bindungen kaum den Charakter typischer Wasserstoffbrücken aufweist,^[447] ein Befund, dem neuere Rechnungen und IR-Analysen zu widersprechen scheinen.^[448] Nach 6-31 + G*-Rechnungen unter Einschluss der Elektronenkorrelation (mit MP2) sind Brücken von OH- oder NH-Donoren mit aromatischen Aminosäuren schwach und nehmen in der Reihenfolge $\text{Trp} > \text{His} > \text{Tyr} \approx \text{Phe}$ ab, wogegen protoniertes His ein genügend starker Donor ist.^[449] Ab-initio-Rechnungen wurden zur Verfeinerung von Kraftfeldern für solche CH- π -Wechselwirkungen genutzt.^[450] Simulationen der Wechselwirkung von Formamid und Benzol als Modell für Wechsel-

wirkungen in Proteinen mit verschiedenen großen Basisätzen und der MP2-Methode sprechen dafür, dass hier nicht nur die NH-Gruppe von Amiden eine Rolle spielt, sondern der gesamte RCONHR-Dipol. Für etwa 100 von 500 Protein-Kristallstrukturen mit Phenyl-Amid-Kontakten wurden Wechselwirkungsenergien von 12–17 kJ mol⁻¹ berechnet.^[451]

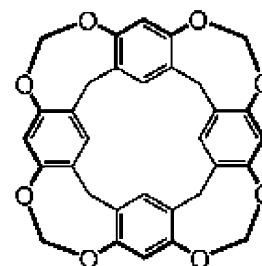
Der klassische Fall von Benzol-Dimeren (Schema S16) als Kante-auf-Fläche-Wasserstoffbrücke wurde in zahlreichen theoretischen und experimentellen Arbeiten als bevorzugte Geometrie gefunden, wobei jedoch der Energieunterschied zur Fläche-auf-Fläche-Konformation (Abschnitt 8) als sehr gering erscheint.^[446] Substituenten und Heteroatome können die Konformationen stark beeinflussen,^[452] wobei es sich meist um direkte Wechselwirkungen der Substituenten mit dem gegenüberliegenden Aromaten handelt.^[453] Die Benzol-Benzol-Assoziation ist sehr schwach, mit $K \approx 1 \text{ M}^{-1}$ in Wasser,^[443a] sodass man oft auf intramolekulare Wechselwirkungen als Modell zurückgreifen muss. Der elektrostatische Mechanismus der CH- π -Wechselwirkung ist sichtbar in Hammett-Korrelationen, die sich bei NOE-Messungen mit substituierten Phenylderivaten **40** ergaben: Hier wurden



40



41



42

durchweg lineare Beziehungen zwischen den NOE-Erhöhungen und den Substituentenkonstanten σ gefunden, mit einer immer negativen Reaktionskonstante ρ .^[454] Bei 1,8-Diarylnaphthalin nimmt die Rotationsbarriere mit der Zahl von Fluorsubstituenten an einem Phenylring zu, da die verminderte Elektronendichte zu einer eher positiven Ladung des aromatischen Quadrupols führt und damit zu stabilerer Fläche-auf-Fläche-Stapelung der Arylreste im Grundzustand (Abschnitt 8).^[455,456] Das Addukt des C-H-aciden Trifluormethans mit Benzol wurde schwingungsspektroskopisch wie auch durch Ab-initio-Rechnungen charakterisiert.^[457]

Die Schwäche der CH- π -Wechselwirkung macht es schwierig, sie bei supramolekularen Komplexen in Lösung eindeutig nachzuweisen. Die Bindungskonstanten K eines

Calix[4]arentetrasulfonats **41** ($R = SO_3^-$, $X = H$) mit substituierten Ammoniumionen R'_4N^+ steigen von $K \approx 1 M^{-1}$ für $R' = H$ bis auf $K = 160 M^{-1}$ für $R' = Me$.^[458] Dies ist auf die zunehmende Wasserstoffbrückenbindung mit den $^+N-C-H$ -Protonen zurückzuführen, die in Alkylammoniumionen bekanntermaßen die eigentlichen Ladungsträger sind. Gasphasen-MS-Messungen zeigen, dass Anionen durch konvergierende C-H-Wasserstoffbrücken in elektroneutralen Cavitanden wie **42** gut gebunden werden.^[459] Obwohl disperse Anteile bei CH- π -Wechselwirkungen beitragen, sprechen die bei Rotameren-Gleichgewichten beobachteten Abhängigkeiten von den Substituenten am Phenylring für eine weitgehend elektrostatisch stabilisierte Wasserstoffbrücke.^[460] In vielen Kristallstrukturen,^[461] unter anderem in Übergangsmetallkomplexen^[462] und in schwerer löslichen Diastereomeren-salzen,^[463] findet man häufig CH- π -Abstände unterhalb der Van-der-Waals-Kontakte, ebenso in Einschlussverbindungen von Fullerenen.^[464] Clathrate beinhalten typischerweise Aromaten, häufig mit signifikanten CH- π -Kontakten; gleiches gilt für zahlreiche Rotaxane und Catenane.^[438c]

Messungen von Konformerengleichgewichten mit einer internen Waage (vgl. Abschnitt 5.2) in Chloroform ergaben für die Kante-auf-Fläche-Wechselwirkung ein Inkrement von 1.0 kJ mol^{-1} , allerdings auch einen unwahrscheinlicherweise noch höheren Wert für die Wechselwirkung eines Phenylrings mit einer *tert*-Butylgruppe.^[121a] Aus Konformerengleichgewichtsmessungen mit einem Cyclophan wurde die Stärke einer *intramolekularen* CH- π -Wechselwirkung auf 35 kJ mol^{-1} berechnet.^[465] Analysen mit Doppelmutantenzyklen ergaben für die intermolekulare Aryl-Aryl-Wechselwirkung in Chloroform $1.4 \pm 0.8 \text{ kJ mol}^{-1}$.^[466a] Neuere Analysen auf der Grundlage von 7,7-Diphenylnorbornanen statt den beweglicheren Diphenylcyclohexanen ergaben jedoch siebenmal kleinere Werte ($\Delta G = -0.2 \pm 0.6 \text{ kJ mol}^{-1}$) für die Kante-auf-Fläche-Wechselwirkung, was auf geringere entropische Nachteile zurückgeführt wurde.^[466b] Die Kombination aus dem schwachen Akzeptor Benzol und gleichfalls schwachen C-H-Donoren führt notwendigerweise zu schwer messbaren Inkrementen. Unsicherheiten stammen vom Lösungsmittel, das unterschiedliche Solvatisierungen bewirken kann. Hinzu kommen die schwer abschätzbaren konformativen Unterschiede zwischen den zugrundeliegenden Partnern. Zuverlässigere Werte sollten zugänglich sein aus Messungen einer Vielzahl von Gleichgewichten, oder aus Analysen in der Gasphase.

In wässrigem Milieu tragen hydrophobe Effekte (Abschnitt 9) wesentlich zu Kohlenhydrat-Wechselwirkungen bei.^[467] Andererseits zeigen entsprechende Kristallstrukturanalysen teilweise besonders kurze CH- π -Kontakte.^[468] Kohlenhydrate können nach MP2/6-31G(d,p)-Rechnungen mit Aromaten signifikante, teilweise disperse Wechselwirkungen eingehen.^[469] Thermodynamische und NMR-spektroskopische Analysen von Saccharidmodifikationen mit Aromaten zeigen eine Zunahme der Wechselwirkungsenthalpie mit der Größe der Aromaten und eine Abnahme bei Substitution der Arylreste mit Fluor.^[470]

8. Dispersive und Stapelwechselwirkungen

8.1. Grundlagen

Dispersive Wechselwirkungen, die in der klassischen London-Eisenschitz-Darstellung auf die Anziehung zwischen fluktuierenden Dipolen und im MO-Konzept auf die Elektronenkorrelation zurückgehen, spielen trotz ihrer für Van-der-Waals-Kräfte typischen relativen Schwäche in zahlreichen supramolekularen Komplexen eine große Rolle. Auch wenn sie häufig von elektrostatischen Effekten überlagert werden, ist es falsch, sie, wie gelegentlich geschehen,^[4b] als vernachlässigbar zu bezeichnen. In Komplexen mit Wirkstoffakzeptoren spielt die Summe der lipophilen Wechselwirkungen sogar häufig eine größere Rolle als polare Effekte wie Wasserstoffbrücken.^[471] Van-der-Waals-Kräfte tragen wesentlich zu Konformation und Bindungsverhalten bei Biopolymeren bei,^[470,472] besonders im Innern von Proteinen^[473] und bei deren Faltung^[125] oder auch z.B. bei der Interkalation von Aromaten in Nucleinsäuren.^[474] Hochaffine Liganden für Prion-Proteine und z.B. deren Tyrosineinheiten bestehen unter anderem aus Triazinderivaten mit mehreren Anthracenresten.^[475] Protein-Nucleinsäure-Wechselwirkungen gelten als mehr durch Van-der-Waals-Kontakte bestimmt als durch Wasserstoffbrücken.^[476] Auch an der Kohlenhydratbindung in Proteinen sind disperse Effekte beteiligt,^[403,477] ebenso bei der Bindung von Alkohol an Proteine.^[478]

Die Berechnung von Van-der-Waals-Komplexen erfordert, wie schon im Abschnitt 3.4 und 7.7 bei der Diskussion von Benzol-Dimeren erwähnt, die Anwendung großer Basissätze und für Elektronenkorrelation bzw. Polarisierungseffekte aufwändige MP-Methoden. Die Slater-Kirkwood-Gleichung [Gl. (5)] beschreibt auf klassischer Grundlage die disperse Wechselwirkungsenergie als Funktion der Polarisierbarkeiten α und der Zahl N der äußeren Elektronen, jeweils bezogen auf die wechselwirkenden Atome i und j im Abstand r_{ij} :

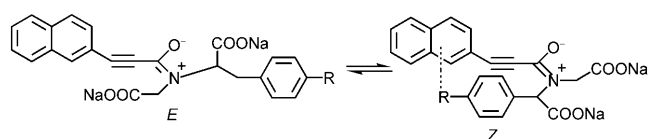
$$E = [\alpha_i \alpha_j r_{ij}^{-6}] / [(a_i N_i)^{1/2} + (\alpha_j N_j)^{1/2}] \quad (5)$$

Offenkundig nehmen daher disperse Kräfte in einer Gruppe des Periodensystems von oben nach unten zu. In Gleichung (5) werden jedoch die Kontaktflächen zwischen den wechselwirkenden Molekülteilen mit scheinbar harten Van-der-Waals-Radien r beschrieben, obwohl leicht polarisierbare Elektronenwolken zugunsten eines optimalen Kontakts deformierbar sind. Als Konsequenz erscheinen daher die nach der Slater-Kirkwood-Gleichung berechneten Wechselwirkungsenergien von z.B. Fluor und Chlor irrtümlicherweise als gleich groß,^[4b] in eklatantem Gegensatz zu experimentellen Ergebnissen (Abschnitt 8.3 und 8.7).

Selbst die Struktur von Cyclophanen als Wirtmolekül wird durch disperse Wechselwirkungen mitbestimmt.^[479] Die Simulation von Cryptophan-Komplexen mit CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ und CCl_4 in der Gasphase und in Chloroform mit üblichen Kraftfeldern führt erst nach Reparametrisierung zu einer richtigen Reihenfolge der experimentell beobachteten Stabilitäten.^[480] Wir behandeln Stapelwechselwirkungen zwi-

schen π -Systemen auch an dieser Stelle, obwohl diese fast immer von elektrostatischen Kräften mitbestimmt werden. Die umfangreiche Literatur zu Benzol-Dimeren ist bereits im Abschnitt 7.5 im Zusammenhang mit den Kante-auf-Fläche-Wasserstoffbrücken erwähnt, ebenso der Einfluss von Substituenten. In Fläche-auf-Fläche-Komplexen sind Aryleinheiten notwendig gegeneinander verschoben (Schema S16), da auf diese Weise die Coulomb-Abstoßung zwischen den beteiligten π -Elektronenwolken reduziert und attraktive Wechselwirkungen mit den positiv geladenen H-Atomen der CH-Gruppen möglich werden. Aus ähnlichen Gründen führt die elektrostatische Wechselwirkung zwischen Heterosubstituenten in der Regel zur Bevorzugung der Konformation (b2) in Schema S16.

Die meist schwachen Stapelwechselwirkungen lassen sich relativ gut durch die Lage des *E-Z*-Gleichgewichts in einem entsprechend substituierten Amid skalieren (Schema 13).^[481]



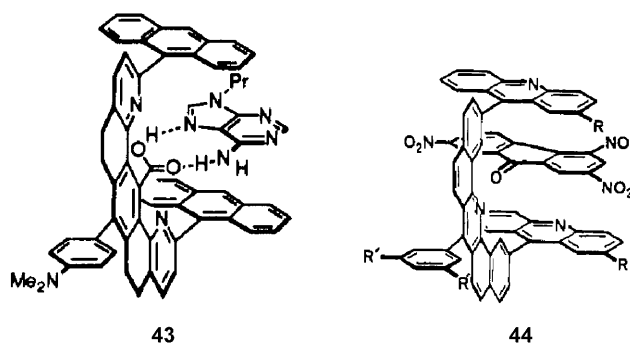
Schema 13. Intramolekulare Stapelwechselwirkungen von Naphthyl-einheiten mit aromatischen Substituenten R.

Für R = H misst man in Wasser (D_2O) die gleiche Bevorzugung der *E*-Konformation, mit der gleichen kleinen $\Delta G_{E/Z}$ -Differenz wie in $CDCl_3$. Erst mit R = Phenyl ist ein Kontakt mit dem gegenüberliegenden Naphthylrest möglich, und das *Z*-Isomer ist bevorzugt. Mit R = Cyclohexyl findet man in Wasser sogar eine geringere Bevorzugung der *Z*-Konformation, was eine hydrophobe Wechselwirkung als treibende Kraft ausschließt. Dispersive Wechselwirkungen sind auch sichtbar in der gleichen Bevorzugung der *Z*-Form mit R = Pyridyl, Pyrimidyl und Chinuclidin. Allerdings sind die Unterschiede mit $-\Delta G_{E/Z} = 0.43$ vs. 0.79 $kJ\ mol^{-1}$ für R = Phenyl oder R = Pyrimidyl relativ klein und können auch durch polare Effekte beeinflusst sein. Stapelwechselwirkungen zwischen Aryleinheiten nehmen mit der Polarität des Lösungsmittels zu.^[482]

8.2. Typische Wirt-Gast-Komplexe, Ladungstransferwechselwirkungen

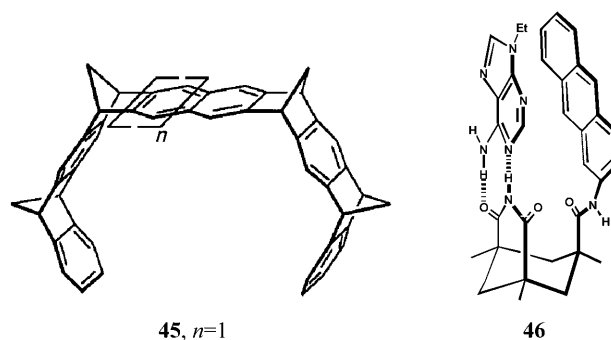
Wie im Abschnitt 5.2 dargestellt, beruhen viele Stapel-Komplexe auf Coulomb-Kräften.^[483] Charakteristisch für solche Komplexe ist die Kombination von elektronenarmen und -reichen Einheiten.

Tweezer-Moleküle wie **43** und **44** komplexieren Nucleobasen durch Stapelwechselwirkungen, aber auch durch Wasserstoffbrücken mit den Carboxygruppen der Wirtverbindung. Mit den Pyrimidinbasen Cytidin und Uridin wird in Chloroform eine Komplexierungsenergie ΔG von 13 bzw. 12 $kJ\ mol^{-1}$ gefunden, für die größeren Purinbasen ergibt sich mit Adenosin 24 $kJ\ mol^{-1}$ und mit Guanosin 20 $kJ\ mol^{-1}$.^[484] Der Beitrag der Wasserstoffbrücke lässt sich durch Vergleich



mit entsprechenden Bindungsenergien z.B. von 9-Propyladenin mit Buttersäure ($\Delta G = 13$ $kJ\ mol^{-1}$) bestimmen. Mit dem Tweezer findet man $\Delta G = 25$ $kJ\ mol^{-1}$, womit sich als Beitrag der Stapelwechselwirkung für den Adeninring etwa 12 $kJ\ mol^{-1}$ ergibt. Die Cleft-Verbindung **44** enthält keine Carboxygruppe und bindet trotzdem größere elektronen-defiziente Aromaten wie Trinitrofluorenon ($\Delta G = 12.5$ $kJ\ mol^{-1}$, in $CDCl_3$), mit Dinitrofluorenon sinkt der Wert auf 10 $kJ\ mol^{-1}$.^[485] Dies macht zwar deutlich, dass die elektrostatische Anziehung zwischen elektronenreichen und -armen Aromaten eine Rolle spielt (Abschnitt 5.2), der große Beitrag dispersiver Kräfte wird jedoch dadurch unterstrichen, dass erhebliche Komplexierungsenergien auch mit den nicht besonders elektronenreichen Anthracen-Wirtverbindungen gefunden werden und dass sie im Wesentlichen von der Größe der gegenüberstehenden Gast-Aromaten bestimmt werden. In ähnlicher Weise wird Adenin in Komplexen, die durch Wasserstoffbrücken unterstützt sind, durch gegenüberstehende Anthrylgruppen mit $K = 70\ M^{-1}$ gebunden, während die Präsenz einer Phenylgruppe nur zu $K = 2\ M^{-1}$ führt.^[486]

Bei Cleftmolekülen wie **45** besitzt, wie im Abschnitt 5.2 dargestellt, das dem Gastmolekül zugewandte π -System eine erhebliche negative Partialladung, wodurch hier die elektrostatischen Effekte stärker ausgeprägt sind. So findet man für *para*-disubstituierte Benzolderivate $C_6H_4R_2$ folgende typische Assoziationskonstanten: für R = OAc $K = 10$, für R = NO_2 $K = 45$, für R = CN $K = 110$ (M^{-1} , in $CDCl_3$).^[487]



In einer klassischen Studie wurde gezeigt, dass die Stabilität eines über Wasserstoffbrücken gebundenen Assoziats wie **46** ihr Maximum mit dem Anthracensubstituenten er-

reicht. Mit Naphthyl-, Phenyl- und Methylsubstituenten sinkt die Komplexierungsenergie um jeweils $\Delta\Delta G = 1.85 \pm 0.15 \text{ kJ mol}^{-1}$ (in CHCl_3 als Solvens) für jede Phenyleinheit.^[488]

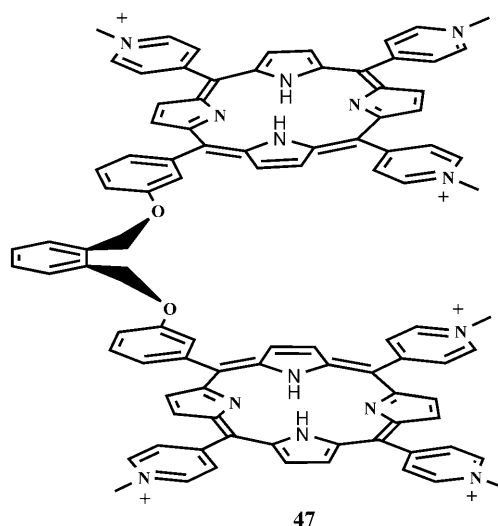
Die Assoziation von elektronenarmen und -reichen Verbindungen wird oft **Ladungstransfer(CT)-Wechselwirkungen**^[489] zugeschrieben. Solche CT-Komplexe sind durch Transfer aus dem HOMO einer elektronenreichen Komponente in das LUMO eines elektronenarmen Moleküls und entsprechende UV/Vis-Banden charakterisiert. Typische CT-Komplexe sind meist so schwach, dass sie nur in konzentrierten Lösungen und daher nur ungenau messbar sind. So zeigt der starke Akzeptor Trinitrobenzol mit dem Donor Hexamethylbenzol in CCl_4 nur $\Delta G = 4.5 \text{ kJ mol}^{-1}$, mit Toluol sinkt der Wert bereits auf kaum messbare Größen.^[490]

8.3. Porphyrinkomplexe

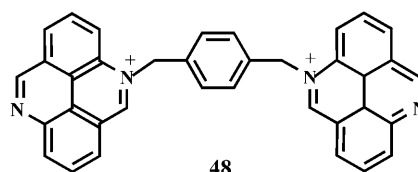
Stapelwechselwirkungen von Porphyrinen spielen eine große Rolle z.B. bei der Entwicklung von neuen Materialien.^[491] Fullerene lassen sich mit Porphyrinen,^[492] Calixarenen und vielen anderen aromatischen Wirtverbindungen effektiv komplexieren.^[493] In photochemisch aktivierbaren Dyaden, die ein Fullerene als Elektronendonator über eine flexible Brücke an Porphyrin enthalten,^[494] kommt es durch Attraktion zwischen den π -Systemen zu einer für den Elektronentransfer günstigen Nachbarschaft.^[495] Die Wechselwirkung zwischen Fulleren und Porphyrin führt in entsprechenden Komplexen zu einer Erhöhung der Assoziationskonstanten um mehrere Größenordnungen.^[496] Porphyrintetramere können Fullerene wie C_{60} mit Assoziationskonstanten von etwa 6×10^3 selbst im kompetitiven Solvens Toluol binden.^[497]

Wasserlösliche Porphyrine tragen meist positiv oder negativ geladene Substituenten in den *meso*-Positionen und entfalten sowohl polare wie lipophile Wechselwirkungen.^[498] Die Dimerisierung von [4-(*N*-Methyl)pyridinium]porphyrinen ist durch große und negative ΔH - und ΔS -Werte gekennzeichnet, was für die Dominanz dispersiver Mechanismen spricht.^[499] Auch die besonders stabilen 1:2-Komplexe aus zwei Heptakis(tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin und Porphyrinen mit ionischen *meso*-Substituenten sind durch ähnliche thermodynamische Werte charakterisiert, wobei die Polarisierung der elektroneutralen CD-Einheit als wesentlicher Beitrag angesehen wurde.^[500]

Das Porphyrinderivat **47** zeigt überraschend ähnliche Komplexierungskonstanten mit mehrfach geladenen Nucleotiden und elektroneutralen Nucleosiden. Mit Adenosin findet man z.B. $\lg K = 4.8$, mit ATP $\lg K = 4.5$ (in Wasser, 0.3 M Puffer). Der überwiegend disperse Charakter kann auch die mit $\Delta \lg K = \pm 0.3$ kaum unterschiedlichen Affinitäten der sich von A, G, C und T ableitenden Nucleotide und Nucleoside erklären.^[501] Ebenso bindet der Bis(phenanthridinium)-Rezeptor **48** Nucleotide und Nucleoside mit wiederum ähnlicher Stärke ($\lg K = 5-6$).^[502] weder mit **47** noch mit **48** findet man eine Abhängigkeit der Affinität von der Ladung des Nucleotids: Trotz der Gegenwart von Ladungen haben diese keinen Einfluss.



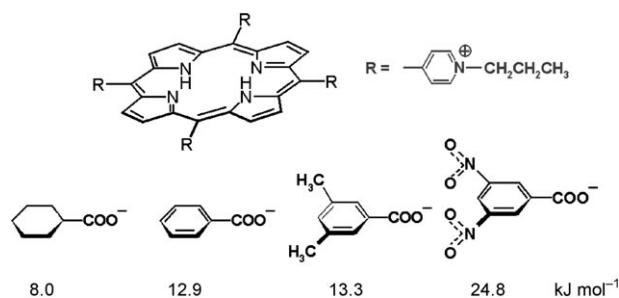
47



48

8.4. Dispersive oder solvophobe Wechselwirkungen?

Die Unterscheidung von solvophoben und dispersiven Wechselwirkungen ist immer problematisch, besonders aber bei Wasser als Solvens. In Wasser entfalten lipophile Moleküle sowohl bei hydrophoben wie bei dispersiven Mechanismen die stärksten Kräfte. Die Analyse verschiedener Porphyrinkomplexen in Wasser hat es möglich gemacht, hydrophobe und Van-der-Waals-Beiträge eindeutig zu differenzieren (Schema 14). Überraschenderweise ist die Affinität von Cyclohexancarboxylat sogar schwächer als die des weniger hydrophoben, nahezu isosterischen Benzoatans; ebenso tragen z.B. zwei Methylsubstituenten kaum zu einer Erhöhung der Bindungsstärke bei. Die bedeutet, dass hydrophobe Beiträge bei solchen Komplexen vernachlässigbar klein sind, und erlaubt, durch Vergleich der Affinitäten von verschiedenen Substraten die Bindungsbeiträge unterschiedlicher Heterogruppen zu skalieren. Der systematische Vergleich



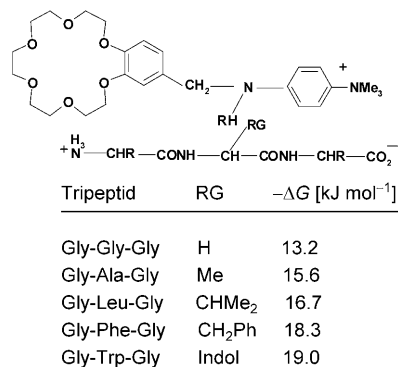
Schema 14. Komplexierungsenergien ausgewählter Substrate mit Tetrapyrroldiporphyrin TPPyP.

zahlreicher mono- und disubstituierter Benzoesäuren zeigte, dass die Beiträge jedes Substituenten weitgehend additiv sind; sie sind auch übertragbar auf aliphatische Systeme: Die Gegenwart einer Nitrogruppe führt bei Aromaten zu einem Beitrag von $\Delta\Delta G = 5 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Schema 14), Nitromethan bindet mit 5.3 kJ mol^{-1} und bei der 3-Nitropropansäure erhöht die Nitrogruppe die Affinität um 4.8 kJ mol^{-1} (Abschnitt 8.8).

8.5. Stapelwechselwirkungen bei Peptiden

Die Faltung von Peptiden wird weitgehend durch Wechselwirkungen zwischen aromatischen Aminosäure-Seitenketten bestimmt.^[503] Peptide in Form von β -Faltblättern (Schema S17) liegen nach Modelluntersuchungen, in allerdings apolaren Medien, weitgehend in der homochiralen Konformation vor, die Stapelwechselwirkungen zwischen den Aminosäureresten R erlaubt.^[504] Heterochirale Anordnungen werden bei basischen Aminosäuren, z. B. bei Polylysin bevorzugt,^[505] wie aufgrund der Abstoßung zwischen den ionischen Gruppen in einer homochiralen Form zu erwarten ist. In Haarnadel-Modellen wurde für die Phe-Phe-Wechselwirkung innerhalb des Peptidstrangs ein Beitrag von etwa 2 kJ mol^{-1} abgeleitet.^[506] Allerdings ergaben Analysen mit Oligomodellopeptiden, die Phenylalanin und Cyclohexylalanin in der Seitenkette tragen, keine Bevorzugung von Kombinationen mit nachbarständigen Phe-Phe-Einheiten.^[507]

Die Wechselwirkung zwischen Aminosäure-Seitenketten RG und aromatischen Einheiten RH einer synthetischen Wirtverbindung (Schema 15) ist eine effektive Strategie zur



Schema 15. Wechselwirkung von Peptid-Seitenketten mit einer Dansylgruppe RH eines synthetischen Rezeptors.

auch sequenzselektiven Erkennung von Peptiden.^[508] Die primären Bindungen des Peptid- $^+\text{NH}_3$ -Terminus mit dem Kronenether und der Salzbrücke zwischen der Peptid- COO^- und der Wirt- $^+\text{NMe}_3$ -Gruppe ergeben in Wasser für Gly-Gly-Gly eine Assoziationskonstante von $K = 210 \text{ M}^{-1}$; für z. B. Gly-Trp-Gly wird mit $K = 2150 \text{ M}^{-1}$ eine zehnfach höhere Konstante erreicht. Aliphatische Reste RH, wie in Ala, Val oder Leu, bewirken trotz ihrer höheren Lipophilie eine geringere Affinität als Phe oder Trp. Dies weist wieder auf dispersive

Stapelwechselwirkungen als wesentlichen Mechanismus hin. In dem großen Hohlraum von Cucurbit[8]uril werden in wässriger Lösung sowohl aromatische Gastmoleküle^[509] wie Dihydroxynaphthalin oder auch Methylviologen simultan komplexiert. Die gleichzeitige Wechselwirkung von Cucurbit[8]uril und Methylviologen erlaubt eine bemerkenswerte Diskriminierung unterschiedlicher Aminosäuren und Peptide, wieder mit einer Präferenz für aromatische Aminosäuren (Schema S18).^[510] Die Affinität ist mit Tryptophan achtmal kleiner als mit Phenylalanin, und mit Tyrosin sogar 19-mal kleiner. Wenn CT-Wechselwirkungen ausschlaggebend wären, sollte man umgekehrt für das elektronenreiche Tyrosin eine höhere Affinität finden. Daher sind auch hier dispersive Kräfte zwischen den aromatischen Einheiten maßgeblich, neben gleichzeitig wirksamen Ionenpaarbindungen besonders bei Peptiden mit N-terminalem Tryptophan. Die Bildung von Rotaxanen und anderen supramolekularen Komplexe mit Cucurbit[8]uril wird oft CT-Wechselwirkungen zugeschrieben,^[511] obwohl sie meist besser durch elektrostatische Effekte zu erklären ist. Die Assoziation von protonierten Aminen in Cucurbituril ist in Einklang mit dominierenden Van-der-Waals-Kräften weitgehend durch ΔH -Werte bestimmt, die bei linearen Alkylaminen bis zur Kettenlänge C_5 zunehmen, mit Inkrementen, die bis zu 9.6 kJ mol^{-1} pro Methylengruppe reichen.^[512] Auch der Einschluss von chiralen Aminen in Cucurbit[7]uril kommt durch Enthalpievorteile zustande, die z. B. mit Phenylalanin enthaltenden Diptiden bis zu 37 kJ mol^{-1} reichen, bei jeweils kleinen $T\Delta S$ -Werten.^[513] Eine Nitrogruppe an einem Phenylrest erhöht durch zusätzliches Stapelwechselwirkungen die Assoziationskonstanten um eine Größenordnung (Schema S18),^[514] in Einklang mit den oben genannten Beobachtungen an Porphyrinkomplexen (Schema 14).

8.6. Calixarenkomplexe

Calixarenkomplexe^[100] weisen neben polaren oft auch Van-der-Waals-Wechselwirkungen auf, die z. B. durch einen dann dominierenden enthalpischen statt entropischen Beitrag charakterisiert sind (Abschnitte 4.2 und 4.3). Ähnlich wie die in Schema 3 (Abschnitt 4.1) besprochenen Resultate zeigt z. B. der Komplex aus Calix[4]arentetrasulfonat mit 2,6-Dimethylpyridin bei pH 7 mit $\Delta H = 48 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $T\Delta S = 26 \text{ kJ mol}^{-1}$ die Charakteristik von Van-der-Waals-Kräften und C-H-Wasserstoffbrücken, während bei pH 2 mit $\Delta H = 39 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $T\Delta S = 14 \text{ kJ mol}^{-1}$ die entropischen Nachteile wegen der dann stärkeren polaren Beiträge geringer sind.^[515] Bei Einschluss von elektronenreichen Substraten in Calixarenen wird eine geringere, mit elektronenarmen Substraten dagegen eine größere Affinität beobachtet. Dies ist ein Hinweis auf hier dominierende elektrostatische Mechanismen.^[516] Komplexe aus Sulfonatocalix[4]arenen und 2,2-sowie 4,4-Dipyridiniumsalzen in Wasser sind weitgehend durch Enthalpie- und nicht wie bei Salzbrücken durch Entropievorteile bestimmt, wieder ein Beleg für Van-der-Waals-Wechselwirkungen.^[517] Deuterium-NMR-Relaxationsmessungen von festen Calixarenkomplexen mit Chloroform als Gast zeigen eine ungewöhnlich große Beweglichkeit des

Gastmoleküls, was als Indiz für disperse Wechselwirkungen gilt.^[518]

Fulleren-Calixaren-Wechselwirkungen sind vor allem durch den Enthalpiegewinn ΔH charakterisiert. Die entropischen $T\Delta S$ -Verluste betragen dabei nur etwa ein Viertel von ΔH , was auf die hohe Beweglichkeit der weitgehend dispersiv gebundenen runden „Buckeyballs“ zu erklären ist.^[519] Calixarene und verwandte Wirtverbindungen komplexieren die elektronendefizienten Fullerene in Abhängigkeit von der Kavitätsgröße und eignen sich deshalb auch für die Trennung solcher Gastmoleküle.^[520] Calixarene mit Naphthalin- statt Phenylringen sind durch die vergrößerte Aromatenfläche prädestiniert für die Komplexierung von Fullerenen.^[521] Bei verbrückten Biscalix[5]arenen bewirkt das Vorliegen zweier Calixeinheiten eine Steigerung der Assoziationskonstanten mit Fullerenen um das etwa 40-fache im Vergleich zum Komplex mit einem Monocalixaren (Schema S19) und erreicht mit C_{70} Werte von $K = 10^5 \text{ M}^{-1}$, mit kleinen Unterschieden in Solventien wie Benzol, Toluol oder CS_2 .^[522] Resorcin[4]aren bindet C_{70} in Wasser kaum, C_{60} jedoch gut.^[523] Die Analyse der CT-Banden ergab, dass im Grundzustand nur sehr wenig Ladungstransfer erfolgt. Die Komplexierung von Fullerenen durch peralkoxysubstituierte Calixarene in Solventien wie CCl_4 ist durch CT-Banden charakterisiert, wobei die CT-Übergangsenergien mit den Elektronenaffinitäten der Akzeptoren korrelieren.^[524] In Einklang mit einem überwiegend dispersiven Bindungsmechanismus nimmt die Affinität von C_{60} -Fullerenen zu substituierten Calix[5]arenen mit zunehmender Polarisierbarkeit sowohl von Substituenten wie des Solvens zu (Schema S20).^[525]

Corannulene weisen eine konkave Struktur auf, die sich Fullerenen gut anpasst (Schema S21); zudem besitzen sie ähnlich wie Tweezer-Gastverbindungen^[236] an der konkaven Oberfläche eine negative Partialladung. Daher werden mit den elektronendefizienten Fullerenen Assoziationskonstanten beobachtet, die mit geeignet substituierten Corannulenen z. B. in CS_2 mit C_{60} bis zu $K = 1300 \text{ M}^{-1}$ reichen.^[526] Mit makrocyclischen Bisporphyrinen lassen sich z. B. mit C_{70} Assoziationskonstanten bis zu $K = 10^7 \text{ M}^{-1}$ erreichen. Metallierung der Porphyrine führt nur im Fall von Rhodium zu erheblichen Steigerungen (Schema S22).^[527] Für die Komplexierung von Fullerenen^[528] wurden außer Calixarenen auch Cyclophane und Cyclodextrine^[529] verwendet. Bei den damit möglichen Komplexierungen auch in Wasser lassen sich disperse wie hydrophobe Kräfte nutzen. Auch einfache, oft heterocyclische Donoren wie Thiafulvalene bilden zumindest in festem Zustand Fulleren-Komplexe.^[530] Ab-initio-Rechnungen von Porphyrin-Fulleren-Komplexen indizieren, dass die Wechselwirkung etwa zur Hälfte auf elektrostatische Kräfte zurückgeht; bei Metallierung der Porphyrine nimmt der elektrostatische Anteil zwar zu, wird aber durch vermehrte Pauli-Abstoßung gemindert.^[531]

8.7. Dispersive Effekte bei Heteroatomen

Der oft unterschätzte^[4c] Einfluss von Heteroatomen auf disperse Wechselwirkungen lässt sich mit den im Abschnitt 8.4 beschriebenen Porphyrinkomplexen skalieren

(Schema 14, Tabelle S3). Er nimmt wie erwartet mit der Polarisierbarkeit deutlich zu, obwohl ungünstigerweise gleichzeitig auch die Van-der-Waals-Abstände größer werden.^[532] Der Vergleich mit bekannten Polarisierbarkeiten (Abbildung 10) zeigt näherungsweise einen linearen Zusammen-

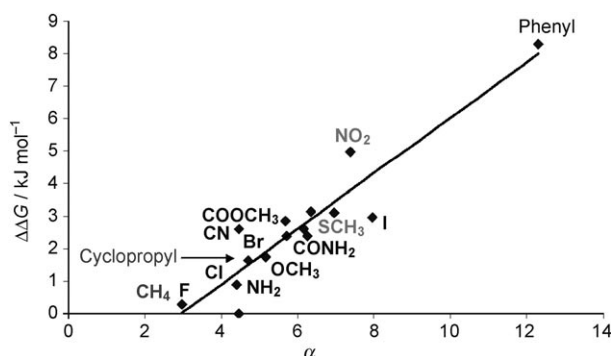


Abbildung 10. Korrelation zwischen den Bindungsenergie-Inkrementen $\Delta\Delta G$ (aus Porphyrinkomplex-Messungen) und molaren Polarisierbarkeiten α der entsprechenden Methylverbindungen CH_3R .

hang. Der Beitrag von Nitrogruppen kommt dem von Phenylnheiten nahe und impliziert, solche Substituenten zur Erhöhung von schwachen Wechselwirkungen zu nutzen (Schema S18b). Bemerkenswert ist der im Vergleich zur OMe-Gruppe hohe Wert der SMe-Gruppe, der biologisch relevant ist.^[125] Der Beitrag der Cyclopropyleinheit spiegelt wider, dass Dreiringe eher olefinischen als aliphatischen Charakter tragen. Dass die durch Mittelung erhaltenen Inkremente für disperse Beiträge einzelner Funktionen übertragbar und additiv sind, wird dadurch dokumentiert, dass mit ihnen alle gemessenen Gleichgewichtskonstanten perfekt übereinstimmen (Schema S23, Abbildung S15).^[532]

Wie aus den Komplexen von Porphyrinen mit Heteroatomhaltigen Gastmolekülen hervorgeht, können auch diese disperse Wechselwirkungen mit π -Systemen entfalten. Wenn ein elektronegatives Heteroatom aus sterischen Zwängen über der Mitte einer Phenylgruppe zu stehen kommt, ist Abstoßung mit der negativen Partialladung des π -Systems zu erwarten. Aus Messungen mit einem Doppelmutantenzzyklus wurde geschlossen, dass Abstoßung zwischen CX_3 -Gruppen und einem Phenylring z. B. von 1.2 kJ mol^{-1} für $\text{X} = \text{Br}$ über 1.5 kJ mol^{-1} für $\text{X} = \text{Cl}$ bis auf 2.8 kJ mol^{-1} zunimmt; allerdings beträgt der angenommene Fehler $\pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$, und die Position der CX_3 -Gruppe kann von einem zum anderen System variieren.^[533] Vor allem wird das Solvens CDCl_3 durch seine hohe Polarisierbarkeit Van-der-Waals-Wechselwirkungen ohnehin maskieren; im Vergleich zur CX_3 -Gruppe des Substrats liegt es im großen Überschuss vor. Eine attraktive Wechselwirkung zwischen C-Hal-Gruppen und Aromaten, wie sie sich in Porphyrinkomplexen manifestiert, ist möglich, wenn das Halogen nicht zentrisch über dem π -System liegt, aber noch Kontakt mit der polarisierbaren π -Elektronenwolke aufweist. Die Analyse von 20000 Kristallstrukturen, welche Halogen- und Arylgruppen in einem entsprechenden Abstand enthalten, ergab nur für einige Hundert der Strukturen eine mit dispersiven Wechselwirkungen kompatible

Anordnung, immer unter Vermeidung der Position über der Mitte des π -Systems. Der Rest war durch Geometrien gekennzeichnet, die für Wasserstoffbrücken mit den (Aryl)C-H-Bindungen sprechen.^[534] Kontakte zwischen C-Cl- und Arylgruppen wurden in Triptycenderivativen^[535] wie auch z. B. in einem Calix[6]pyrroltrichlorethanol-Komplex^[536] gefunden. Wechselwirkungen von Halogenatomen mit aromatischen Systemen wurden vor allem in Festkörpern identifiziert,^[537] sie sind aber häufig durch elektrostatische Effekte bedingt (Abschnitt 5.2). Bei Kontakten zwischen C-Br-Gruppen und Halogenidanionen überwiegen Wasserstoffbrücken-ähnliche Kristallstrukturen.^[538] Besonders die leicht polarisierbaren Iodgruppen zeigen jedoch häufig Kontakte unterhalb der Summe von Van-der-Waals-Radien.^[539] Die Einführung von Bromsubstituenten in Chinolinium-Gastverbindungen erhöht die Affinität zu Cyclophan-Gastmolekülen in wässrigem Medium um etwa 1 kJ mol^{-1} .^[540] Die bereits diskutierten dispersiven Wechselwirkungen von Sauerstoff- und besonders Schwefelgruppen lassen sich durch Messungen der Rotamerengleichgewichte von Triptycenderivaten skalieren, in denen ein Kontakt zwischen den Alkoxyketten und den an der 9-Position substituierten Phenylgruppen möglich ist (Schema S24).^[541] Für nicht-elektronenarme Aromaten wird eine Bevorzugung der *syn*-Konformation gefunden, selbst in dem leicht polarisierbaren Lösungsmittel Chloroform. Elektrostatische Effekte (Abschnitt 6.2) führen bei elektronenziehenden Substituenten X zu einer Verstärkung der *syn*-Konformation, elektronenschiebende ($X = \text{OMe}, \text{NMe}_2$) zu einer Abschwächung.

9. Solvophobe/hydrophobe Wechselwirkungen, Cyclodextrinkomplexe

9.1. Grundlagen

Die durch das Solvens geförderte Assoziation von lipophilen Molekülen oder deren Bestandteilen ist besonders ausgeprägt in Wasser. Hydrophobe Wechselwirkungen spielen vor allem bei biologisch wichtigen Wechselwirkungen eine große Rolle, aber auch bei vielen biomimetischen synthetischen Komplexen. Zu solchen Wechselwirkungen existieren bereits mehrere Monographien^[542–544] und hunderte von Übersichtartikeln, von denen nur einige zitiert werden können.^[545–547] Die Bedeutung des hydrophoben Effekts für Reaktionen in Wasser,^[548] besonders auch für die Entwicklung synthetischer Rezeptoren, ist in eigenen Zusammenfassungen dargestellt worden.^[549] Durch Wechsel des Mediums von hydrophob zu hydrophil lässt sich z. B. bei einem geeigneten Rotaxan eine mechanische Bewegung auslösen.^[232b] Die Bedeutung von dispersiven^[550] oder auch hydrophoben Effekten bei Peptid-Peptid-Wechselwirkungen ist schon im Abschnitt 8 diskutiert worden und spielt eine wesentliche Rolle bei Proteinstrukturen.^[125,551] Die Assoziation kationischer Lipide an DNA ist wie erwartet entropisch begünstigt und eher endotherm; die lipophilen Beiträge sind durch negative Wärmekapazitätsänderungen gekennzeichnet.^[552]

Wasserstruktur und -dynamik sind der Schlüssel zum Verständnis hydrophober Effekte, und auch hierzu kann

weitgehend auf die Literatur verwiesen werden.^[541–548,553] In neuerer Zeit haben MD-Simulationen, aber auch experimentelle Untersuchungen zu einem differenzierten Bild der Wasserstruktur geführt, welches eher durch ein bis zwei stärkere und zusätzliche schwächere Wasserstoffbrücken pro H_2O -Molekül als durch denkbare maximal vier Wasserstoffbrücken charakterisiert ist.^[554] MD-Simulationen und HF-MO-Rechnungen indizieren, dass ein Wassermolekül im Schnitt von 2.8 anderen umgeben ist.^[555] Nichtwasserstoffbrückengebundene Wassermoleküle spielen nach Femtosekunden-IR- und MD-Analysen kaum eine Rolle.^[556] Die Temperaturabhängigkeit des hydrophoben Effekts, der bei der Lösung einer unpolaren Substanz in heißem Wasser zu einer positiven Entropie führt, wurde mit Wasserstoffbrücken-Modellen erklärt.^[557] Bei Erwärmen über Raumtemperatur ändert sich zufolge röntgenspektroskopischer Analysen in Übereinstimmung mit Neutronenbeugungsergebnissen die Koordinationszahl der Wassermoleküle von etwa vier auf nur noch zwei.^[558] Bei der Proteinfaltung scheinen ΔH - und ΔS -Anteile von der Temperatur abzuhängen; bei Raumtemperatur überwiegen die entropischen Beiträge.^[559] Die Hydratisierung kleinerer, harter Substrate führt theoretisch zu kleinen Fluktuationsstörungen der Wasserstruktur mit eher entropiebestimmten Energien, während bei größeren Substraten schon im Subnanometerbereich die Assoziation und Kavitätsbildung in Wasser enthalpiedominiert ist und mit der Wechselwirkung zwischen den solvensexponierten Oberflächen^[560] oder besser durch die Zahl der wechselwirkenden C-H-Bindungen^[561] zu beschreiben ist.

Solvophobe Kräfte sind in Wasser weit stärker als in allen anderen Lösungsmitteln, da die Solvation eines Substrats einerseits eine besonders große Zahl an Solvensmolekülen erfordert, bedingt durch die Kleinheit des Wassermoleküls, und andererseits die Solvensmoleküle durch Wasserstoffbrücken besonders stark strukturiert sind. Das klassische Frank-Evans-Modell beschreibt den hydrophoben Effekt als entropischen Vorteil bei der Assoziation von lipophilen Substraten, welcher durch die dadurch mögliche Freisetzung von Wassermolekülen entsteht. Die Solvation von lipophilen Oberflächen in Wasser soll zu einer höheren Ordnung der Solvathülle führen. Nach Zusammentritt von zwei oder mehr Substraten ist für das entstandene Aggregat eine geringere Zahl von Wassermolekülen notwendig als vorher. Das Frank-Evans-Prinzip ist in neuerer Zeit umstritten, unter anderem kann die Thermodynamik des Transfers von lipophilen Substraten in Wasser mithilfe der Scaled-Particle-Theorie (SPT) auch ohne die Annahme einer speziellen Wasserstruktur erklärt werden.^[562] Neutronenbeugungsexperimente sprechen ebenfalls gegen die Bildung höhergeordneter Wasserstrukturen in Gegenwart von unpolaren Substraten,^[563] in Übereinstimmung mit neueren Simulationen.^[564,565] Weitere Beschreibungen wurden vorgeschlagen, um Inkonsistenzen bei der thermodynamischen Charakterisierung aufzulösen.^[566] Als eine Konsequenz wurde hervorgehoben, dass für die Eigenschaften des Volumenwassers weniger die Zahl der Wasserstoffbrücken als deren Direktionalität eine signifikante Rolle spielt.^[567] Für Edelgase und für Alkane wurde ein negativer enthalpischer Beitrag zum hydrophoben Effekt postuliert, für Aromaten dagegen ein positiver, mit der Größe

des Kohlenwasserstoffs zunehmender Beitrag. Ein eindeutiges Indiz für einen hydrophoben Effekt ist die Änderung ΔC_p der Wärmekapazität, die bei der Hydratisierung von unpolaren Substraten zu- und bei polaren abnimmt.^[568]

Experimentell findet man entropiegetriebene Assoziationen wohl bei Ionenpaaren (Abschnitt 4), aber überraschend selten sogar bei Cyclodextrinkomplexen, für die oft hydrophobe Triebkräfte angenommen wurden. Ein durch Enthalpievorteile dominierter, als **nichtklassisch**^[569] bezeichneter hydrophober Effekt ergibt sich dadurch, dass beim Zusammentreten von Substraten in einer größeren Kavität Wassermoleküle freigesetzt werden, die dann untereinander Wasserstoffbrücken bilden können. Dieser Gewinn lässt sich durch die Kohäsionskräfte γ des Solvens skalieren, die in der Oberflächenspannung zum Ausdruck kommen.^[570] Die Zahl der möglichen Brücken pro Wassermolekül ist bei der Solvation unpolarer Oberflächen eingeschränkt, besonders in Kavitäten wie Cyclodextrin.^[571] Die Freisetzung solcher energiereicher Wassermoleküle, die auch bei Peptiden lokalisierbar sind,^[572] resultiert daher auch in einem Enthalpiegewinn. Sowohl der entropisch wie der enthalpisch bedingte hydrophobe Effekt wird mit der Fläche ΔA zunehmen, die nach einer Assoziation nicht mehr wasserexponiert ist: Die dabei durch Freisetzung von Wassermolekülen gewonnene freie Energie ΔG_{hp} lässt sich mit Gleichung 6 beschreiben.

$$\Delta G_{hp} = \text{const } \gamma \Delta A \quad (6)$$

In oft verwendeten Simulationen differieren die $\Delta\gamma_{hp}$ -Werte für Wasser allerdings erheblich, von 100 bis zu $500 \text{ J mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$,^[1d] Messungen mit 50 verschiedenen Aromaten ergaben einen durchschnittlichen Wert von $430 \text{ J mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$, nahezu unabhängig von der Gegenwart von Heteroatomen.^[573] Neue Analysen führten dagegen zu einem Wert von $200 \text{ J mol}^{-1} \text{ \AA}^{-2}$.^[574] Die aus Transfermessungen mit Kohlenwasserstoffen erhaltenen Werte können bei gleichzeitigem Vorliegen anderer und kooperativer Wechselwirkungen erheblich größer sein.^[575] Thermodynamische Messungen des Transfers eines unpolaren Substrats aus dem Gaszustand oder aus einem unpolaren Solvens wie Hexan in Wasser ergeben ein direktes Maß für den hydrophoben Effekt. Für lineare Kohlenwasserstoffe erhält man als Inkremente für eine CH_2 -Gruppe $\Delta\Delta G = 3.85$, $\Delta\Delta H = 2.75 \text{ kJ mol}^{-1}$, für eine CH_3 -Gruppe $\Delta\Delta G = 8.4$, $\Delta\Delta H = -5.4$ und $T\Delta\Delta S = -13.8 \text{ kJ mol}^{-1}$, d.h. einen bei $-\text{CH}_3$ entropie-dominierten Effekt.^[576] Für die Hydrophobie von Aminosäuren existieren teilweise stark differierende Parameter; entsprechende enthalpischer Beiträge wurden aus Verdünnungsexperimenten gewonnen.^[577]

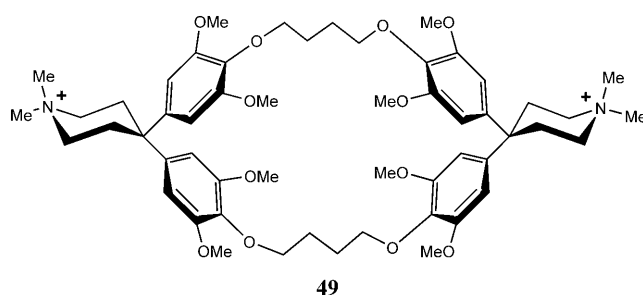
Als Parameter für die Hydrophobie wird meist der Verteilungskoeffizient P einer Substanz zwischen Wasser und einer lipophilen Phase wie n -Octanol verwendet;^[578] die freie Energie des Transfers aus einem Kohlenwasserstoff in Wasser wird als entsprechende thermodynamische Funktion benutzt. Für Alkane ist diese näherungsweise eine Funktion der Größe des Substrats.^[575] Der Einfluss von Substituenten lässt sich als π_X durch Vergleich von P -Werten mit Standardsubstraten verallgemeinern und ist für zahlreiche Substituenten tabelliert [Gl. (7)]:^[579]

$$\pi_X = \lg(P_{RX}/P_{RH}) \quad (7)$$

9.2. Synthetische Komplexe mit dominierend solvophoben Wechselwirkungen

Beispiele für solvensgetriebene Komplexbildungen in anderen Medien als Wasser sind selten. Bisporphyrine, die an Calixaren gebunden sind, zeigen mit Fulleren Assoziationskonstanten, die für C_{60} von $\lg K = 4.4$ in Toluol bis zu $\lg K = 6.6$ in Cyclohexan reichen, wobei die Unterschiede weitgehend enthalpisch bedingt sind. Die Komplexbildungsstärke korreliert invers mit der Fullerenlöslichkeit in Toluol-Acetonitril-Mischungen (Schema S25), was auf die Desolvatisierung der Gastmoleküle als Triebkraft für die Komplexbildung weist.^[580]

Komplexe mit Cyclophanen, Calixarenen und Resorcinaren beruhen häufig auf lipophilen und auf zusätzlichen Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken.^[100,581] Dass in wässrigem Medium die Affinität lipophiler Substrate zu lipophilen Kavitäten ihr Maximum erreicht, und zwar im Sinne des nichtklassischen hydrophoben Effekts überwiegend durch Enthalpiebeiträge, wird bei der Bindung von z.B. Pyren in einem elektroneutralen Hohlraum (**49**) besonders deutlich (Tabelle S4; zur Solvensabhängigkeit siehe Abschnitt 10). Eine ähnliche Charakteristik findet man bei entsprechenden Komplexbildungen mit substituierten Phenylderivaten, die in Wasser Werte von $\Delta G = -15$ bis -28 kJ mol^{-1} und $T\Delta S = -8$ bis -28 kJ mol^{-1} aufweisen.^[582]



Oft verdeutlichen erst kalorimetrische Messungen die unterschiedlichen Bindungsmechanismen. So findet man für die Komplexbildung mit einem Resorcarintetrasulfonat in Wasser für Me_4N^+ $\Delta G = 14 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta H = 5 \text{ kJ mol}^{-1}$, für $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2^+\text{NMe}_3$ den gleichen ΔG -Wert, jedoch $\Delta H = 23 \text{ kJ mol}^{-1}$: Die Nitrogruppe führt zu einer verstärkten Anziehung mit dem elektronenreichen Gastaromaten, unter Verlust von Beweglichkeit und daher Entropie, die bei der Bindung von Me_4N^+ umgekehrt einen positiven hydrophoben Beitrag liefert.^[583] Die Komplexbildung von Uracilderivaten mit Calixarendervaten in wässrigem Medium wurde mit den solvensexponierten Oberflächen der Partnermoleküle korreliert.^[584] Ein Cavitand bindet Substrate wie Cyclohexanon oder Hydroxymethyladamantan weitgehend durch Entropievorteile, mit Werten von $\Delta H = -8$ bis -17 kJ mol^{-1} und $T\Delta S = 12$ bis 23 kJ mol^{-1} .^[585] Häufiger findet man jedoch Entropienachteile, so auch bei der Selbstassoziation einer lipophilen Tweezer-Verbindung.^[586]

Cavitanden und Carceranden schließen Moleküle häufig ohne spezielle Wechselwirkungen mit dem Wirt ein.^[587] Solche Käfig- oder Containerverbindungen (siehe auch Abschnitt 10) ermöglichen die Stabilisierung kinetisch instabiler Moleküle wie Cyclobutadien oder Arin.^[588] Durch Einführung ionischer Gruppen können sie wasserlöslich gemacht werden (wie **50**),^[589] und sie binden z.B. Nucleotide außer durch Ionenpaarbrücken weitgehend durch hydrophobe Wechselwirkungen mit dominierend enthalpischen Beiträgen.^[590] Cavitanden wie **51** bilden in Wasser Dimere, die z.B. ein Androsteron mit einer Assoziationskonstanten von $K = 10^8 \text{ M}^{-1}$ komplexieren, beides als Folge starker hydrophober Effekte.^[591] Ähnliche Komplexe sind mit phosphorylierten Calixarenen zugänglich.^[592] Im Hemicarcerand **52** führen hydrophobe Kräfte in Verein mit CH-Wasserstoffbrücken bei Gastmolekülen wie Naphthalin, *p*-Xylol oder Ferrocen zu Assoziationskonstanten bis über 10^8 M^{-1} .^[593] Einfache Resorcine wie **53** mit lipophilen Substituenten wie $\text{R} = (\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ an der Basis komplexieren in Wasser selbst Diethylether mit $\Delta G = 10 \text{ kJ mol}^{-1}$ oder *n*-Phenylpropanol mit $\Delta G = 16 \text{ kJ mol}^{-1}$.^[594]

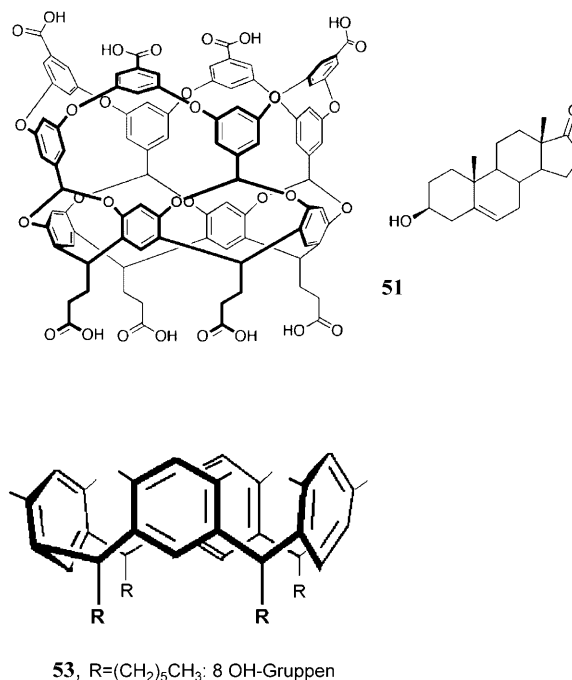
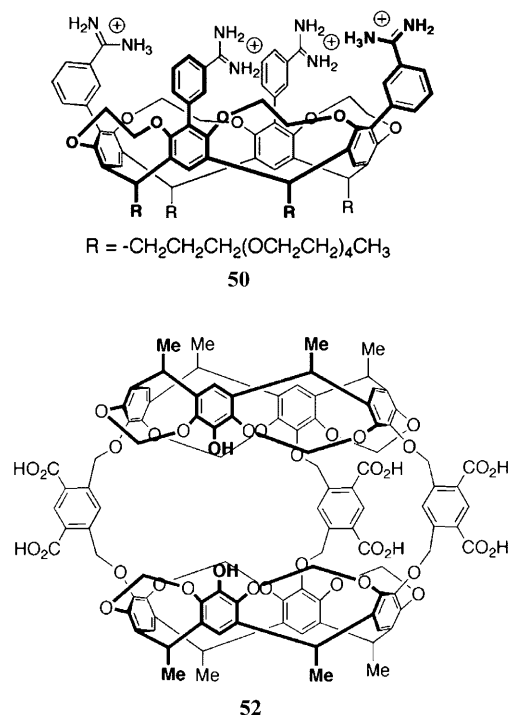
In protischen Solventien erscheinen sowohl Enthalpie- wie Entropiewerte der Verkapselung positiv, was zeigt, dass bei der Komplexierung Solvensmoleküle freigesetzt werden. Die durch Wasserstoffbrücken unterstützte Kapselbildung auch in protischen Medien wird umso stärker, je mehr die Stabilität der Bindung von Substraten innerhalb der Kavität zunimmt. Statt Wasserstoffbrücken als Triebkraft für die Bildung geschlossener Hohlräume kann z.B. unter Verwendung von Pyridyl-substituierten Cavitanden auch die Koordination mit Metallen eingesetzt werden. Die Solvenseffekte sind bei solchen viel stabileren Komplexen naturgemäß viel schwächer. Ein Zusatz von Trimethylamin destabilisiert

jedoch solche Komplexe durch kompetitive Wechselwirkungen, während entsprechende Platin-Kapseln dagegen inert sind.^[595]

9.3. Cyclodextrinkomplexe

Komplexierungen mit Cyclodextrinen^[596] bilden den ökonomisch wahrscheinlich wichtigsten Teil der supramolekularen Chemie.^[597] Ihre Anwendung zur Entwicklung neuer Systeme für die molekulare Erkennung oder z.B. für Rotaxane,^[233,598] als Wirkstofftransportsysteme^[599] oder zur Reaktionssteuerung,^[600] auch in derivatisierter Form,^[601] ist vielfach dokumentiert worden. Wie schon erwähnt, wird als wesentliche Triebkraft für die Komplexbildung meist ein hydrophober Effekt angenommen, obwohl die meisten der sehr zahlreichen Messungen^[602] viel weniger einen entropischen denn einen enthalpischen Beitrag dokumentieren. Röntgenstrukturanalysen zeigen in der Kavität von α -CD zwei, von β -CD sechs bis sieben und von γ -CD etwa zwölf Wassermoleküle,^[603] in Übereinstimmung mit Monte-Carlo-Simulationen.^[604] Die Komplexierung führt jedoch zu Störungen der Wasserassoziate auch außerhalb des Hohlraums. Dominierend enthalpische Beiträge wurden auch bei Komplexen mit Wirtmolekülen gefunden, die drei Cyclodextrineinheiten aufweisen.^[605] Die Hydrophobie der Cyclodextrin-Kavität resultiert daraus, dass die Innenseite durch die axialen C-H-Bindungen der Glucoseeinheiten besetzt ist. Für unterschiedliche Abschätzungen der Hydrophobie auch innerhalb der Kavität sei auf die Literatur verwiesen.^[595,596,603,606]

Oft werden auch Van-der-Waals- und polare Wechselwirkungen als wesentliche Faktoren angenommen, auch aufgrund von neueren Simulationen.^[607] Zu beachten ist bei der



Interpretation thermodynamischer Werte, dass Cyclodextrine zur Bildung nichttrivialer 1:1-Komplexe neigen,^[608] und dass sie, wie im Abschnitt 3.1 schon erwähnt,^[91] häufig das Substrat wider Erwarten außerhalb der Kavität binden.^[609] Bei überwiegend hydrophoben Kräften findet man auch, dass beim „Angebot“ von Gastmolekülen, die verschiedenen große Gruppen tragen, gerade solche Gruppen in einer Kavität binden, die diese nicht ausfüllen,^[610] sondern noch Raum lassen für Wassermoleküle (siehe dazu Abschnitt 10). Die Anwendung von NMR-spektroskopischen Methoden kann die Komplexbildung in Lösung sichern,^[611] besonders einfach bei aromatischen Gastmolekülen.

Wie schon im Abschnitt 3.4 erwähnt, erlauben kraftfeldberechnete Energien unter Einschluss hydrophober Kontakte entsprechend der Solvenskontaktoberfläche die Berechnung von Komplexierungsenergien,^[183,185] auch für die Assoziation von Cyclodextrinen. In zahlreichen theoretischen Arbeiten wurden solche Komplexe unter anderem mit MD- und MO-Methoden berechnet.^[183,185,606] Im einfachsten Fall lassen sich die Affinitäten lipophiler Gastmoleküle mit deren Hydrophobieparametern korrelieren, wie das Beispiel der Komplexierung von Pyrocatecholen mit Aminocyclodextrinen zeigt (Abbildung S16).^[612] Komplexierungen von Kohlenwasserstoffen besonders mit dem großräumigen γ -Cyclodextrin zeigen entsprechend dem oben diskutierten Transfer von Alkanen aus dem Gaszustand in Wasser stark negative ΔC_p -Werte (mit der Konsequenz einer starken Temperaturabhängigkeit von ΔH) und vernachlässigbar kleine Enthalpiebeiträgen, in Einklang mit einem klassischen entropie-dominierten hydrophoben Effekt (Tabelle S5).^[613] Der Einschluss in dem kleineren α -Cyclodextrin erlaubt dagegen auch disperse Wechselwirkungen und ist weitgehend enthalpiebestimmt, mit erheblichen Entropienachteilen. Dies ist umso ausgeprägter, je höher Polarisierbarkeit und Elektromendichte der Gastmoleküle sind, wie z. B. Messungen mit *p*-Nitrophenolat anionen zeigen.^[601,614] Bei weniger polarisierbaren bzw. hydrophoben Substraten wie bei der Komplexierung von Aminosäuren dominieren dagegen entropische Beiträge.^[615]

Die Affinität von homologen Alkoholen und Carbonsäuren $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{X}$ mit α -Cyclodextrin zeigt eine einfache Beziehung zwischen n und ΔG bzw. $\ln K$, ähnlich auch für ΔH und ΔS [Gl. (8)]:^[616]

$$\ln K = -0.375 + 1.19 n \quad (8a)$$

$$\Delta H [\text{kJ mol}^{-1}] = 5.13 - 3.83 n \quad (8b)$$

$$\Delta S [\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}] = 14.1 - 3.0 n \quad (8c)$$

Aus den linearen Korrelationen ergibt sich bei den Alkoholen für eine Methylengruppe $\Delta \Delta G = -3.0$, mit $\Delta \Delta H = -3.83$ und $T \Delta \Delta S = -0.83$ (jeweils kJ mol^{-1}), in relativ guter Übereinstimmung mit entsprechenden Werten für den Gas-Wasser-Transfer von z. B. Hexan. Bei Carbonsäuren sind die Inkremente ähnlich (mit β -Cyclodextrin $\Delta \Delta G = -3.3 \text{ kJ mol}^{-1}$), immer bei stark negativen ΔC_p -Werten. Mit einer Serie von Alkanonen und Hydroxypropyl- β -cyclodextrin wurde ein ähnliches Inkrement von $\Delta \Delta G = -2.3 \text{ kJ mol}^{-1}$

gefunden.^[617] Zu berücksichtigen ist, dass die ΔG - und ΔH -Werte davon abhängen, ob sie sich wie üblich auf molare Konzentrationen oder auf Molfraktionen beziehen (Tabelle S5), und dass die ΔH -Werte hier besonders temperaturabhängig sind. Die Präsenz polarer Gruppen in den Gastmolekülen führt zu einer Herabsetzung des hydrophoben Anteils. Besonders gilt dies für ionische Gruppen, deren Hydrophilie- P -Werte so hoch sind wie die von fünf bis sechs Hydroxygruppen zusammen. So sinkt für Komplexe mit α -Cyclodextrin der $\lg K$ -Wert für Phenol nach Deprotonierung von 2.1 auf 1.2 und der von Anilin nach Protonierung von 1.75 auf 0.36. Ionische Gruppen sind weit stärker hydratisiert als neutrale und komplexieren schwächer. Daher führt die Komplexbildung zu einer Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichts zur neutralen Form, und Säuren und Basen erscheinen durch Komplexierung schwächer.

Cyclodextrinkomplexe mit Aminosäuren, Peptiden, Nucleotiden und Nucleosiden: Zur Verwendung von Cyclodextrinen für die Komplexierung von biologisch wichtigen Substraten sei auf die Literatur verwiesen. Von Interesse ist hier die Verwendung als Peptidtransportsystem^[618] oder für Nucleotide als Genfahre.^[619] Die Aggregation von Alzheimer-typischen Peptiden lässt sich durch persubstituierte Aminocyclodextrine inhibieren.^[620] Besonders erfolgreich ist der Einsatz von modifizierten Cyclodextrinen,^[621] die Zusatzsubstituenten tragen, meist in Form von Aminogruppen, wodurch sich der Anteil an hydrophoben zugunsten von polaren Bindungskräften vermindert. Bei Aminosäuren und Peptiden oder bei chiralen Aminen kann auf diese Weise auch eine erhöhte Enantio- oder Diastereoselektivität erreicht werden.^[622] Charakteristisch für hydrophobe Wechselwirkungen sind dominierend enthalpische Triebkräfte, die z. B. bei der Komplexierung von geschützten Dipeptiden mit nativem γ -CD bis -68 kJ mol^{-1} reichen, welchen dann Entropienachteile in meist gleicher Größenordnung gegenüberstehen.^[623] Bei Benzyloxycarbonyl-Derivaten befindet sich meist der Arylring der Schutzgruppe in der CD-Kavität,^[624] dies ändert sich bei aromatischen Aminosäuren wie Ala-Tyr.^[625] Relativ starke Komplexe von nativen Di- und Tripeptiden mit Monoamino- β -CDs werden nur bei Anwesenheit von lipophilen Aminosäureresten beobachtet, die nach NMR-Analysen in die Kavität eintauchen. Die Selektivität geht bei Verwendung von Heptaamino- β -CD durch die dann dominierenden Salzbrücken weitgehend verloren.^[626] Assoziationskonstanten von Nucleotiden mit Aminocyclodextrinen reichen bis über $K = 10^6 \text{ M}^{-1}$ bei überwiegend durch Salzbrücken stabilisierten Komplexen mit z. B. Heptaamino- β -CD. Wenn diese Assoziationskonstante wie bei Monoamino- β -CD reduziert ist, findet man in Einklang mit stärkeren hydrophoben Beiträgen eine Bevorzugung der größeren Purinderivate AMP oder GMP um etwa eine Größenordnung in Vergleich zu UMP oder CMP.^[194] Komplexe von Bis(guadinium)tetrakis- β -cyclodextrin und Adenosinphosphaten erreichen ähnliche Affinitäten wie die von Heptaamino- β -CD und ATP.^[627]

10. Solvenseffekte, Containermoleküle

10.1. Allgemeine Beschreibung

Der Einfluss des Mediums auf die Komplexbildung spiegelt auch den Bindungsmechanismus wider^[628] und wurde daher bereits in früheren Abschnitten behandelt. An dieser Stelle sollen nur noch einige generelle Grundlagen und Anwendungen bei speziellen supramolekularen Assoziaten diskutiert werden. Die Abhängigkeit von Wirt-Gast-Gleichgewichten lässt sich auch mit der Abhängigkeit von den im Abschnitt 9 erwähnten Verteilungskoeffizienten einzelner Verbindungen in den gewählten Solventien korrelieren. Dazu wurden unterschiedliche Gleichungen vorgeschlagen,^[629] unter anderem in der Form (9):^[630]

$$SP = c + eE + sS + aA + bB + vV \quad (9)$$

In der Gleichung ist die Variable SP z.B. $\lg K$ oder der Verteilungskoeffizient P . Die Parameter beschreiben zunächst Eigenschaften der gelösten Verbindung: E die molare Refraktivität mit einem Koeffizienten e , der die dispersive Wechselwirkung zwischen Substrat und Solvens enthält; S ein Maß für die Dipolarität und Polarisierbarkeit der Verbindung, wobei s die entsprechende Wechselwirkung mit dem Solvens bemisst; A und B sind die im Abschnitt 7.1 diskutierte Akzeptor- bzw. Donor-Konstanten für die Wasserstoffbrückenkapazität der Verbindung, a und b die entsprechenden Eigenschaften des Solvens; V bezieht sich auf die Energie der Solvens-Solvens-Wechselwirkung, die bei Einbringung des Substrats unterbrochen wird. Die Beschreibung der Verteilungsgleichgewichte von Ionenpaaren ist wie die von elektroneutralen Substraten thermodynamisch gut definierbar.^[631] Bei Solvensgemischen ist zu beachten, dass z.B. Polaritätsparameter auch *diskontinuierliche* Abhängigkeiten von den Anteilen der Solventien aufweisen können, wenn es zu gegenseitiger Verstärkung oder Abschwächung der Polarität kommt.^[632] Solvatationsparameter, die bei Anwendung der Kirkwood-Buff-Gleichung für binäre Mischungen die lokalen Wechselwirkungen zwischen z.B. Wasser und Cosolvens charakterisieren, zeigen ebenfalls keinen stetigen Verlauf mit der Zusammensetzung.^[633]

10.2. Solvenseffekte bei supramolekularen Komplexen – empirische Korrelationen

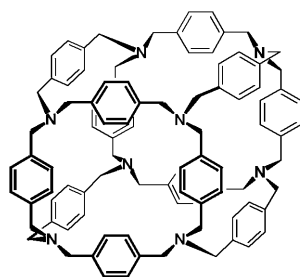
Eine häufig verwendete Beschreibung des Solvenseinflusses auf die Komplexbildung verwendet Polaritätsparameter^[628a] wie E_T ,^[628] die im Prinzip auf polare Wechselwirkungen beschränkt sein sollten. Tatsächlich findet man jedoch häufig lineare Beziehungen zwischen Komplexierungsenergien ΔG oder $\lg K$ -Werten und E_T -Parametern der Solventien, wie in Abbildung S17 für die im Abschnitt 9 erwähnte Wirtverbindung **49** und Pyren als Gastmolekül.^[581] Offensichtlich nimmt die Komplexstärke mit der Polarität zu und mit der Polarisierbarkeit des Mediums ab. Dies weist auf einen nichtklassischen solvophoben Charakter der Bindung, in Einklang mit der beobachteten, weitgehend enthalpischen

Triebkraft (Abschnitt 9). Allerdings zeigen die ΔH -Werte anders als die ΔG -Werte starke Streuungen bei der Korrelation mit E_T -Parametern.

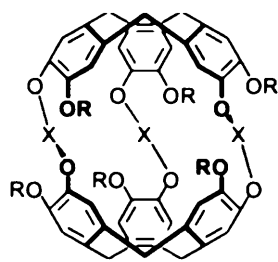
Wenn nicht polare, sondern z.B. hydrophobe Wechselwirkungen dominieren, sollte man weniger gute Beziehungen mit Polaritätsparametern des Mediums erwarten. Tatsächlich findet man für verschiedene supramolekulare Komplexe eine signifikant besser lineare Korrelation mit Solvophobieparametern SP des Mediums, die aus Transferenergien von Kohlenwasserstoffen in verschiedene Medien erhalten wurden,^[634] als mit Polaritätsparametern wie E_T (Abbildung S18).^[120] Abbildung S13^[581] illustriert, dass auch die Komplexbildung in Wasser mit dem Polaritätsparameter E_T beschrieben wird, obwohl polare Wechselwirkungen hier abgeschwächt sein sollten. Der Grund ist, dass in Wasser dispersive wie hydrophobe Kräfte ihr Optimum erreichen, gleichzeitig mit einer maximalen Polarität des Solvens. Alle Parameter bewegen sich beim Solvenswechsel in die gleiche Richtung; diese typische Parameter-Interkorrelation erschwert Rückschlüsse auf den Bindungsmechanismus, erst recht wenn ein Vielparametersatz wie bei Gleichung (9) angewendet werden muss. Trotzdem ist die systematische Untersuchung von Solvenseffekten von oft unterschätztem Wert. Sie erlaubt es in der Regel, zumindest mechanistische Alternativen auszuschließen: So spricht eine Zunahme von Assoziationskonstanten mit dem Wassergehalt eindeutig gegen die Dominanz von Ionenpaarbindung oder allgemein von elektrostatischen Effekten und stattdessen für dispersive oder hydrophobe Bindungen (und umgekehrt). Darüber hinaus erlauben empirische Korrelationen die Extrapolation auf Komplexe, die in einem bestimmten Solvens z.B. aus Gründen mangelnder Löslichkeit oder wegen zu großen oder zu kleinen Affinitäten direkten Messungen methodisch nicht zugänglich sind. Wenn man in Mischungen von Wasser und organischem Cosolvens die ΔG -Werte für Cyclodextrinkomplexe gegen die Molfraktionen des Cosolvens aufträgt, erhält man Korrelationen, deren Anfangsteigung m von der Polarität oder auch Hydrophobie des Cosolvens abhängt. Allerdings ergibt der Vergleich der Anfangsteigung m mit den $\lg P$ -Werten der Cosolventien unter Umständen eine zunächst überraschende Diskontinuität (Abbildung S19); diese wurde so interpretiert, dass einige Solventien dann die Kavität besetzen, wenn ihre Polarität ähnlich oder kleiner ist wie die des Hohlraums selber.^[595]

10.3. Molekulare Container und Kapseln

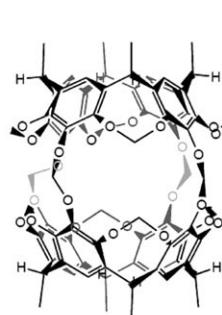
Das Medium innerhalb einer Kavität kann sich von der äußeren Umgebung erheblich unterscheiden. Polaritätsparameter lassen sich durch z.B. Unterschiede in der Fluoreszenzemission I von Farbstoffen wie ANS (1-Anilinonaphthalin-8-sulfonsäure) ermitteln, die z.B. innerhalb einer Käfigverbindung **54** zu beobachten ist.^[635] Durch Vergleich mit der entsprechenden Fluoreszenzemission I in verschiedenen Solventien lassen sich so dem Hohlraum E_T -Werte zuordnen, die wie erwartet mit zunehmender Protonierung der Käfiginnenseite zunehmen. Mit Diphenylamin als Fluoreszenzfarbstoff wurde auf diese Weise für α -Cyclodextrin ein E_T -



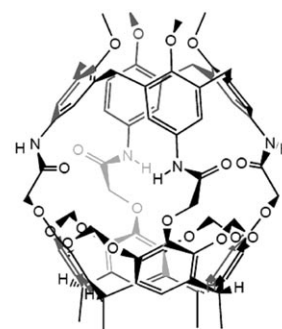
54



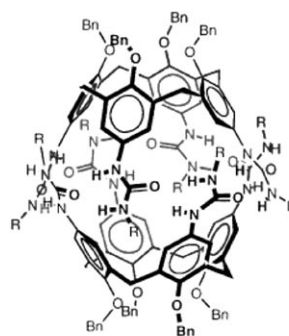
55



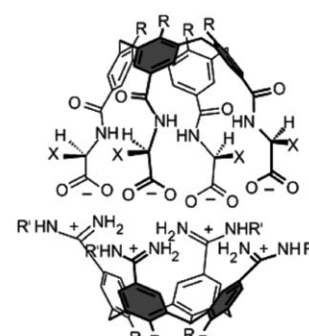
56



57



58



59

Wert von 88, ähnlich dem von Ethanol, gemessen.^[636] Allerdings hängt die Fluoreszenzemission im Wesentlichen auch von der Orientierung des Farbstoffs ab und nicht einfach von der Polarität der Umgebung.^[637]

In einem Cycloveratrylen wie **55** ist eine Komplexbildung mit kleinen Gastmolekülen möglich, wenn entweder die Solvensmoleküle deutlich zu groß für die vorhandenen Portale sind, oder wenn ein Solvens wie Wasser innerhalb der hydrophoben Kavität ungünstig ist.^[638] So komplexiert **55** ($X = (CH_2)_3$, $R = OCH_3$) in Tetrachlorethan als Solvens $CHCl_3$ mit $\Delta G = -15.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta H = -25 \text{ kJ mol}^{-1}$; CH_2Cl_2 wird mit $\Delta G = 12 \text{ kJ mol}^{-1}$, aber mit ΔH nur $+4 \text{ kJ mol}^{-1}$ (endotherm) gebunden, d.h., der Einschluss des kleineren Gastmoleküls ist entropisch bedingt.^[639] Das wasserlösliche Derivat **55** ($R = CH_2COOH$) komplexiert in Wasser Tetramethylammoniumchlorid im kleineren Hohlraum ($X = (CH_2)_3$) mit $\Delta G = -15 \text{ kJ mol}^{-1}$, im größeren ($X = (CH_2)_5$) dagegen mit -20 kJ mol^{-1} , obwohl hier die Kavität so groß ist, dass sie noch zusätzlich Solvensmoleküle aufnehmen kann. Die Beobachtung, dass abweichend vom Prinzip einer möglichst genauen Passung zwischen Wirt und Gast eine optimale Bindungsstärke oft erst bei Gegenwart von genügend solvatisierenden Molekülen erfolgt, ließ sich durch Untersuchungen mit geschlossenen molekularen Kapseln bzw. Carceplexen wie **56–58** erstmalig quantifizieren.^[640] Der Vergleich des Kavitätsvolumens mit den Volumina der eingeschlossenen Gastmoleküle zeigt, dass im Durchschnitt nur $55 \pm 10\%$ des Hohlraums durch die Gastmoleküle besetzt sind, bei Vorliegen spezieller Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken zwischen den eingeschlossenen Molekülen kann der Packungskoeffizient auf etwa 70 % steigen. Ähnliche Packungskoeffizienten von 55 %, abweichend vom einfachen Schlüssel-Schloss-Prinzip, ergaben sich bei den unter Abschnitt 1 erwähnten besonders stabilen Cucurbiturylkomplexen.^[21]

Gastmoleküle in Form von Kapseln lassen sich wie bei **58** durch Wasserstoffbrücken^[641] oder wie bei **59** durch Ionenpaarbildung^[642] zwischen konkav geformten Molekülteilen erzeugen. Die durch vierfache Salzbrücken entstehenden Kapseln binden in Wasser durch vorwiegend hydrophobe Kräfte z.B. Chinuclidiniumsalze. In Kapselhohlräumen^[643] wie auch in Carceranden^[644] können Gastmoleküle mit unterschiedlichen Orientierungen zueinander auftreten. Normalerweise instabile Konformationen z.B. von flexiblen Alkanen lassen sich in solchen Hohlräumen ebenfalls fixieren.^[645]

Spezielle Solvenseffekte sind dann zu erwarten, wenn Komplexbildung nur oder vorwiegend in Dimeren stattfindet, deren Bildung z.B. durch Wasserstoffbrücken erfolgt. Bekannte Beispiele dafür sind aus Resorcinaranen erhaltene Kapseln, deren Stabilität mit zunehmender Fähigkeit des Solvens zur Wasserstoffbrückenbildung abnimmt.^[639, 640a] Jedoch bilden z.B. aus Pyrogallol und Aldehyden erhaltene Makrocyclen Dimere mit eingeschlossenen Ammoniumderivaten selbst in wässrigem Acetonitril; der durch Öffnung und Wiederschließung der Kapseln eintretende Austausch ist langsam auf der NMR-Zeitskala. Der Solvenseinfluss auf die Kapselbildung nimmt wie zu erwarten ab, wenn die verwendeten Gastmoleküle besonders gut innerhalb der Kavität binden.^[646] Die Bildung nichtkovalent gebundener Kapseln wird durch den Templateffekt von Solventien wie Benzol begünstigt, zunächst durch Stabilisierung einer konkaven Konformation, dann durch Einschluss zweier Benzolmoleküle in einer dimeren Kapsel (Schema S26).^[647]

Starke Solvenseinflüsse auf die Bildung supramolekularer Komplexe sind zu erwarten, wenn das Medium alternative Konformationen der Wirtverbindung stabilisiert, die entweder Gastmoleküle binden oder wieder freisetzen. Das klassische Beispiel dafür sind die bereits 1982 beschriebenen Container-Moleküle auf der Grundlage von Resorcinaran-Cavitanden.^[648] Diese können in Konformationen einer geschlossenen Vase und eines offenen „Drachens“ (kite) auftreten, wobei nur die erstere z.B. durch hydrophobe Effekte lipophile Gastmoleküle binden kann (Schema S27). Der Übergang von der Vase zur offenen Form erfordert 40–60 kJ mol^{-1} .^[649] Temperaturerniedrigung führt zur Bevorzugung der offenen Form, erklärbar durch die höhere Solvatisierungsenthalpie dieser Form, die durch deren größere

Oberfläche notwendig ist. Aus dem gleichen Grund lassen sich durch polare Solventien offene Konformationen soweit stabilisieren, dass in protischem Milieu keine Vase und keine supramolekulare Komplexbildung nachweisbar ist.^[650] Resorcin[4]aren-Cavitanden mit vier Chinoxalin- oder auch Pyrazineinheiten zeigen nicht nur durch Temperatur und Solventien schaltbare Konformationen, sondern lassen sich auch durch Zusatz von Säuren oder Metallionen steuern. Wasserstoffbrücken mit den N-Atomen der Heterocyclen begünstigen aus sterischen Gründen die offenen Formen. Die entsprechende Verschiebung zu dieser Form korreliert mit Aciditätsparametern des Mediums.^[587,651] Durch Anknüpfung von größeren Seitengruppen an solche Container können, steuerbar auch durch das Medium, zwischen den Enden der Moleküle Längendifferenzen von 7 Å bis zu 70 Å auftreten (Schema S27). Solche Expansionen bzw. Kontraktionen sind unter anderem in Hinblick auf künstliche Muskeln von Interesse.^[652]

11. Ausblick

Supramolekulare Systeme werden in Zukunft viele Gebiete der Chemie dominieren, wobei die Vielfalt möglicher Anwendungen zunehmend komplexe und große Assoziate erfordern wird. Moderne synthetische, analytische und auch theoretische Methoden werden die Entwicklung solcher Systeme wie auch die von biologisch aktiven Wirkstoffen erheblich beschleunigen. Es ist zu hoffen, dass die meist mit einem beträchtlichen Aufwand hergestellten Wirt-Gast-Komplexe in Zukunft verstärkt mit rigorosen physikalischen Methoden untersucht werden, einschließlich ihrer Funktion in unterschiedlichen Medien. Thermodynamische Werte für die Komplexbildung sollten dabei immer durch Charakterisierung der zugrundeliegenden Struktur ergänzt werden. Die notwendig große Vielfalt intermolekularer Wechselwirkungen in hochkomplexen Systemen stellt an die Aufklärung der zugrundeliegenden Mechanismen besondere Ansprüche. Ihnen gerecht zu werden, ist ebenso eine intellektuelle Herausforderung wie der Schlüssel für zahlreiche neue Anwendungen.

Die im Text erwähnten Publikationen aus meinem Saarbrücker Arbeitskreis wären ohne den engagierten Beitrag zahlreicher Diplomanden, Doktoranden und Gastwissenschaftler undenkbar gewesen. Mein Dank gilt ihnen für ihre unermüdliche und kritische Mitarbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der VW-Stiftung, INTAS und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für jahrzehntelange Förderung.

Eingegangen am 19. Juni 2008

Online veröffentlicht am 4. Mai 2009

- [1] Monographien: a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**; b) F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry: An Introduction*, Wiley, New York, **1993**; c) P. D. Beer, P. A. Gale, D. K. Smith, *Supramolecular Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1999**;

- d) H.-J. Schneider, A. Yatsimirski, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; e) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; f) *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Bde. 1–11* (Hrsg.: J.-M. Lehn, J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon/Elsevier, Oxford, **1996**; g) *Supramolecular Control of Structure and Reactivity* (Hrsg.: A. D. Hamilton), Wiley, New York, **1996**; h) P. Cragg, *A Practical Guide to Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York, **2005**; i) *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Marcel Dekker, New York, **2004**; j) *Functional Synthetic Receptors* (Hrsg.: T. Schrader, A. D. Hamilton), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; k) *Highlights in Bioorganic Chemistry: Methods and Applications* (Hrsg.: C. Schmuck, H. Wennemers), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; l) K. Ariga, T. Kunitake, *Supramolecular Chemistry: Fundamentals and Applications*, Springer, Berlin, **2005**; m) J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Chichester, Wiley, **2007**; n) *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: C. Schalley), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [2] a) *Cation Binding by Macrocycles* (Hrsg.: Y. Inoue, G. Gokel), Marcel Dekker, New York, **1990**; b) *The Supramolecular Chemistry of Anions* (Hrsg.: A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**; c) F. Diederich, *Cyclophanes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**; d) *Modern Cyclophane Chemistry* (Hrsg.: R. Gleiter, H. Hopf), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, dort speziell: F. Diederich, S. 519–546; A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, S. 485–518.
- [3] a) M. Albrecht, *Naturwissenschaften* **2007**, 94, 951; b) G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2366; c) M. Kruppa, B. König, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3520; d) R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1820; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1788; e) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1244; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1210; f) K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Y. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4872; g) J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *Perkin Trans. 1* **2000**, 3155; h) R. W. Saalfrank, H. Maid, A. Scheurer, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8924; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8794.
- [4] a) L. R. Nassimbeni, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 631; b) C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5424; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5310; c) H.-J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 227; d) H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1417; e) H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 263.
- [5] a) H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2644; b) R. R. Arviso, A. Verma, V. M. Rotello, *Supramol. Chem.* **2005**, 17, 155; c) D. H. Williams, E. Stephens, D. P. O'Brien, M. Zhou, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6596.
- [6] F. M. Menger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4818.
- [7] J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*, 2. Aufl., Academic Press, San Diego, **1991**; P. C. Huyskens, W. A. Luck, T. Zeegers-Huyskens, *Intermolecular Forces*, Springer, Berlin, **1991**; M. Rigby, E. B. Smith, W. A. Wakeham, G. C. Maitland, *The Forces between Molecules*, Clarendon, Oxford, **1986**; A. J. Stone, *The Theory of Intermolecular Forces*, Clarendon, Oxford, **1997**; A. Gavezzotti, *Molecular Aggregation Structure Analysis and Molecular Simulation of Crystals and Liquids*, Oxford University Press, Oxford, **2007**; S. Scheiner, *Molecular Interactions. From van der Waals to Strongly Bound Complexes*, Wiley, Chichester, **1997**.

- [8] A. E. Martell, R. D. Hancock, R. J. Motekaitis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 133, 39; Y. X. Sun, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3599, zit. Lit.
- [9] A. Varnek, G. Wipff, V. P. Solov'ev, A. F. Solotnov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, 42, 812.
- [10] V. Vallet, U. Wahlgren, I. Grenthe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14941.
- [11] M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, M. P. Mertes, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2454.
- [12] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1039.
- [13] J. J. Michels, R. Fiammengo, P. Timmerman, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 41, 163.
- [14] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9353; siehe auch Y. Liu, Y. Chen, L. Li, H. Y. Zhang, S. X. Liu, X. D. Guan, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8518.
- [15] J. H. Rao, J. Lahiri, L. Isaacs, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *Science* **1998**, 280, 708; J. H. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2698.
- [16] N. M. Green, *Biochem. J.* **1966**, 101, 774; V. Hegde, C.-Y. Hung, P. Madhukar, R. Cunningham, T. Höpfner, R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 872.
- [17] U. Hahn, M. Elhabiri, A. Trabolsi, H. Herschbach, E. Leize, A. van Dorsselaer, A. M. Albrecht-Gary, J. F. Nierengarten, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5338.
- [18] J. Kerckhoffs, M. G. J. ten Cate, M. A. Mateos-Timoneda, F. W. B. van Leeuwen, B. Snellink-Ruel, A. L. Spek, H. Kooijman, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12697.
- [19] W. L. Mock, *Top. Curr. Chem.* **1995**, 175, 1; J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621; K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 96; J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4844.
- [20] S. M. Liu, C. Ruspici, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15959. Mit Diazapyreniumionen und Cucurbit[8]uril wurden *K*-Werte von ca. 10^6 m^{-1} ermittelt: V. Sindelar, M. A. Cejas, F. M. Raymo, W. Z. Chen, S. E. Parker, A. E. Kaifer, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7054.
- [21] M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, Y. H. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. M. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, K. A. Gilson, K. M. Kim, Y. Inoue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 20737.
- [22] A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, C. Bocchi, F. Ugozzoli, R. J. M. Egberink, H. Struijk, R. Lugtenberg, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 436.
- [23] M. Mammen, S.-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2754; J. D. Badjić, A. Nelson, S. J. Cantrill, W. B. Turnbull, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 723; A. Mulder, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3409.
- [24] Multivalenz bei der Zellerkennung: L. L. Kiessling, J. E. Gestwicki, L. E. Strong, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 696; L. L. Kiessling, L. E. Strong, J. E. Gestwicki, *Annu. Rep. Med. Chem.* **2000**, 35, 321.
- [25] a) Y. C. Lee, R. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321; b) R. T. Lee, Y. C. Lee, *Glycoconjugate J.* **2000**, 17, 543; c) J. J. Lundquist, E. J. Toone, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 555; siehe auch d) *Host-Guest Chemistry. Mimetic Approaches to Study Carbohydrate Recognition* (Hrsg.: S. Penades), Springer, Heidelberg, **2002**.
- [26] R. Roy, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, 6, 692.
- [27] a) T. K. Lindhorst, *Host-Guest Chem.* **2002**, 218, 201; b) S. V. Evans, C. R. MacKenzie, J. Spek, H. Kooijman, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12697.
- [28] G. Ercolani, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16097.
- [29] L. Kovbasyuk, R. Kramer, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3161; M. Takeuchi, M. Ikeda, A. Sugasaki, S. Shinkai, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 865; S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 494; G. D. Reinhart, *Energ. Biol. Macromol.* **2004**, 380, 187.
- [30] H. J. Schneider, D. Ruf, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1159.
- [31] F. Werner, H.-J. Schneider, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2002**, 41, 37 (Sonderheft).
- [32] Siehe z. B. G. H. Czerlinski, *Biophys. Chem.* **1989**, 34, 169.
- [33] P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 502; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486; P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 191; J. M. Mahoney, K. A. Stucker, H. Jiang, I. Carmichael, N. R. Brinkmann, A. M. Beatty, B. C. Noll, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2922; M. Cametti, M. Nissinen, A. D. Cort, L. Mandolini, K. Rissanen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3831; D. M. Rudkevich, J. D. Mercer-Chalmers, W. Verboom, R. Ungaro, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6124; M. D. Lankshear, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2006**, 612; M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1472; T. Nabeshima, T. Saiki, J. Iwabuchi, S. Akine, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5507, zit. Lit.
- [34] J. M. Mahoney, A. M. Beatty, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5847.
- [35] A. Arduini, W. M. McGregor, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6881.
- [36] M. D. Lankshear, I. M. Dudley, K. M. Chan, A. R. Cowley, S. M. Santos, V. Fejix, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2248.
- [37] F. W. Kotch, V. Sidorov, Y. F. Lam, K. J. Kayser, H. Li, M. S. Kaucher, J. T. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15140.
- [38] a) H.-J. Schneider, L. Tianjun, N. Lomadze, *Chem. Commun.* **2004**, 2436; vgl. auch b) Y. Liu, Y. Chen, B. Li, T. Wada, Y. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2528; c) A. Arduini, D. Demuru, A. Pochini, A. Secchi, *Chem. Commun.* **2005**, 645.
- [39] M. H. Abraham, K. Enomoto, E. D. Clarke, G. Sexton, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4782; siehe jedoch dazu auch: C. Ouvrard, M. Lucon, J. Graton, M. Berthelot, C. Laurence, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, 17, 56.
- [40] H. J. Schneider, R. Kramer, I. Theis, M. Q. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 276.
- [41] Dendrimere: a) Monographien: G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules: Concepts, Synthesis Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; G. R. Newkome, C. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons*, Wiley-VCH, New York, **2001**; *Dendrimers and Other Dendritic Polymers* (Hrsg.: J. M. J. Fréchet, D. A. Tomalia), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; Übersichtsartikel: M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 934; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 884; F. Vögtle, S. Gestermann, R. Hesse, H. Schwierz, B. Windisch, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, 25, 987; A. W. Bosman, H. M. Janssen, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1665; S. C. Zimmerman, L. J. Lawless in *Dendrimers*, Vol. 217, **2001**, S. 95–120.
- [42] Siehe z. B. U. Boas, A. J. Karlsson, B. F. M. de Waal, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2136.
- [43] U. Boas, P. M. H. Heegaard, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 43; F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard, *Eur. Polym. J.* **2003**, 39, 1741; R. Esfand, D. A. Tomalia, *Drug Discovery Today* **2001**, 6, 427; „Dendrimers“ (Hrsg.: T. K. Lindhorst), *J. Biotechnol.* **2002**, 90, 158.
- [44] J. F. Eckert, D. Byrne, J. F. Nicoud, L. Oswald, J. F. Nierengarten, M. Numata, A. Ikeda, S. Shinkai, N. Armadori, *New J.*

- Chem.* **2000**, 24, 749; J. F. Nierengarten, L. Oswald, J. F. Eckert, J. F. Nicoud, N. Armaroli, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5681.
- [45] I. Vrasidas, N. J. de Mol, R. M. J. Liskamp, R. J. Pieters, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4685.
- [46] D. Page, D. Zanini, R. Roy, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1949.
- [47] E. Boisselier, C. Ornelas, I. Pianet, J. R. Aranzaes, D. Astruc, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5577.
- [48] I. M. Klotz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 7191.
- [49] A. Vacca, C. Nativi, M. Cacciarini, R. Pergoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16456.
- [50] Siehe Lit. [38]; zur Reaktivität in Nanokapseln siehe T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 247.
- [51] H. A. Clark, R. Kopelman, R. Tjalkens, M. A. Philbert, *Anal. Chem.* **1999**, 71, 4837; R. Kopelman, S. Dourado, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1996**, 2836, 2.
- [52] H.-J. Schneider, K. Kato, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2748; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2694.
- [53] C. X. Guo, P. Boullanger, T. Liu, L. Jiang, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 18765; P. Boullanger, D. Lafont, M. N. Bouchu, L. Jiang, T. Liu, W. Lu, C. X. Guo, J. Li, *C. R. Chim.* **2008**, 11, 43.
- [54] a) A. E. Martell, R. D. Hancock, R. J. Motekaitis, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 133, 39; b) R. D. Hancock, *Prog. Inorg. Chem.* **1989**, 37, 187.
- [55] O. A. Raevsky, V. P. Solov'ev, A. F. Solotnov, H.-J. Schneider, V. Rüdiger, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8113.
- [56] V. P. Solov'ev, N. N. Strakhova, V. P. Kazachenko, A. F. Solotnov, V. E. Baulin, O. A. Raevsky, V. Rüdiger, F. Eblinger, H.-J. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1379.
- [57] A. Cooper, M. Nutley, E. J. MacLean, K. Cameron, L. Fielding, J. Mestres, R. Palin, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1863.
- [58] W. Chen, C. Chang, M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4675.
- [59] H. X. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 123.
- [60] W. P. Reinhardt, M. A. Miller, L. M. Amon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 607.
- [61] Daten bei E. E. Tucker, S. D. Christian, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1942.
- [62] Siehe z. B. W. E. Stites, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1233.
- [63] C. T. Calderone, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6262.
- [64] J. D. Dunitz, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 709.
- [65] D. H. Williams, M. S. Westwell, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 57.
- [66] D. H. Williams, C. T. Calderone, D. P. O'Brien, R. Zerella, *Commun. Commun.* **2002**, 1266.
- [67] Siehe: a) O. Exner, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1973**, 10, 411; b) R. Lumry, S. Rajender, *Biopolymers* **1970**, 9, 1125; c) W. Linert, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 429; d) K. Sharp, *Protein Sci.* **2001**, 10, 661.
- [68] a) Y. Inoue, T. Hakushi, Y. Liu in Lit. [2b]; b) M. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4418; Y. Inoue, Y. Liu, L. H. Tong, B. J. Shen, D. S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10637, zit. Lit.
- [69] A. Cornish-Bowden, *J. Biosci.* **2002**, 27, 121; D. M. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16167.
- [70] a) M. I. Page, *Chem. Soc. Rev.* **1973**, 2, 295; b) W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, 75, 4046; siehe auch Lit. [1d].
- [71] H.-J. Böhm, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1994**, 8, 243; siehe auch M. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10690.
- [72] Siehe z. B. N. F. Burkhalter, S. M. Dimick, E. J. Toone in *Oligosaccharides in Chemistry and Biology: A Comprehensive Handbook* (Hrsg.: B. Ernst), Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [73] P. I. Kitov, D. R. Bundle, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16271.
- [74] M. L. Page, W. P. Jencks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, 68, 1678.
- [75] P. Groves, M. S. Searle, M. S. Westwell, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1519, zit. Lit.
- [76] J. P. Carver, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 763; M. S. Searle, D. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10690; J. Gómez, E. J. Friere, *J. Mol. Biol.* **1995**, 252, 337.
- [77] M. Mammen, E. I. Shakhnovich, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3168.
- [78] G. Ercolani, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3350.
- [79] F. Eblinger, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 826.
- [80] A. Md. Hossain, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1284.
- [81] J. S. Nowick, J. M. Cary, J. H. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5176.
- [82] T. Christensen, D. M. Gooden, J. E. Kung, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7357.
- [83] R. M. Smith, A. E. Martell, *Critical Stability Constants, Bd. 2*, Plenum, New York, **1975**.
- [84] G. W. Gokel, L. J. Barbour, R. Ferdani, J. X. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 878; J. W. Steed, *Chem. Commun.* **2006**, 2637; A. H. M. Elwahy, A. A. Abbas, *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1.
- [85] Siehe z. B. M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 161.
- [86] J. Homola, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 462.
- [87] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1981**, 17, 183; M. A. Winnik, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 491; L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1987**, 22, 1.
- [88] J. Huskens, A. Mulder, T. Auletta, C. A. Nijhuis, M. J. W. Ludden, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6784, zit. Lit.
- [89] Siehe z. B. Y. Liu, J. M. Sturtevant, *Protein Sci.* **1995**, 4, 2559; G. Weber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 7452.
- [90] C. A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, 194, 11; K. A. Schug, W. Lindner, *J. Sep. Sci.* **2005**, 28, 1932; J. S. Brodbelt, D. V. Dearden in *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Bd. 8* (Hrsg.: J. E. D. Davies, J. A. Ripmeester), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 1075; M. Vincenti, *J. Mass Spectrom.* **1995**, 30, 925; M. Vincenti, C. Minero, E. Pelizzetti, A. Secchi, E. Dalcaneale, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1075; Proteinkomplexe: L. Baldini, A. J. Wilson, J. Hong, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5656.
- [91] J. B. Cunniff, P. Vouros, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, 6, 437.
- [92] W. Wang, E. N. Kitova, J. S. Klassen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13630, zit. Lit.
- [93] M. Speranza, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2004**, 39, 147; siehe z. B. A. Filippi, F. Gasparini, M. Pierini, M. Speranza, C. Villani, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11912.
- [94] S. Kramer, R. R. Fuierer, C. B. Gorman, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4367; P. Samori, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 551; K. M. Goeders, J. S. Colton, L. A. Bottomley, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 522.
- [95] T. Auletta, M. R. de Jong, A. Mulder, F. van Veggel, J. Huskens, D. N. Reinhoudt, S. Zou, S. Zapotoczny, H. Schonherr, G. J. Vancso, L. Kuipers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1577.
- [96] R. Eckel, R. Ros, B. Decker, J. Mattay, D. Anselmetti, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 484, zit. Lit.
- [97] Siehe z. B.: K. Lang, P. Curinova, M. Dudic, P. Proskova, I. Stibor, V. St'astny, P. Lhotak, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4469.
- [98] B. L. Poh, C. M. Teem, *Tetrahedron* **2005**, 61, 5123.
- [99] B. L. May, J. Gerber, P. Clements, M. A. Buntine, D. R. B. Brittain, S. F. Lincoln, C. J. Easton, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1481; F. B. De Sousa, A. M. L. Denadai, I. S. Lula, C. S. Nascimento, N. S. G. Fernandes, A. C. Lima, W. B. DeAlmeida, R. D. Sinisterra, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8426.
- [100] Übersicht zu Calixarenen: a) C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**; b) Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens, *Calixarenes*, Kluwer, Dordrecht, **2001**; c) M. H. Filby, J. W. Steed, *Coord.*

- Chem. Rev.* **2006**, 250, 3200; d) S. J. Dalgarno, P. K. Thallapally, L. J. Barbour, J. L. Atwood, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 236; e) A. Pochini, R. Ungaro in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Bd. 2, **1996**, S. 103; f) > A. W. Coleman, A. N. Lazar, E. Da Silva in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Taylor & Francis, New York, **2004**; g) A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Adv. Supramol. Chem.* **2004**, 9, 165; h) L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 254.
- [101] L. Pirondini, E. Dalcaneale, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 695.
- [102] D. Andreotti, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1773; siehe auch F. Maharaj, D. C. Craig, M. L. Scudder, R. Bishop, N. Kumar, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, 59, 17.
- [103] M. T. Messina, P. Metrangolo, S. Pappalardo, M. E. Parisi, T. Pilati, G. Resnati, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3495.
- [104] M. W. Hosseini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 313; M. W. Hosseini, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 157.
- [105] M. J. Hardie, R. Ahmad, C. J. Sumby, *New J. Chem.* **2005**, 29, 1231.
- [106] K. T. Holman, A. M. Pivovar, J. A. Swift, M. D. Ward, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 107.
- [107] A. Collet, J. P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 103.
- [108] H. Stetter, E. E. Roos, *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1390.
- [109] R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 781.
- [110] P. Wald, H.-J. Schneider, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [111] M. Lahiani-Skiba, Y. Boulet, I. Youm, F. Bounoure, P. Verite, P. Arnaud, M. Skiba, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, 57, 211.
- [112] S. Chelli, M. Majdoub, M. Jouini, S. Aeiach, F. Maurel, K. I. Chane-Ching, P. C. Lacaze, *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, 20, 30.
- [113] G. Sicoli, Z. J. Jiang, L. Jicsinsky, V. Schurig, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4161; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4092; G. Sicoli, F. Pertici, Z. J. Jiang, L. Jicsinsky, V. Schurig, *Chirality* **2007**, 19, 391.
- [114] A. K. Shestakova, V. A. Chertkov, H. J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6753.
- [115] A. Mendes, C. Bonal, N. Morel-Desrosiers, J. P. Morel, P. Malfreyt, *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 4516.
- [116] Y. Israëli, G. A. Facey, C. Detellier, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 573.
- [117] Siehe auch M. Baaden, M. Burgard, C. Boehme, G. Wipff, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 1317.
- [118] K. A. Connors, *Binding Constants*, Wiley, New York, **1987**.
- [119] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. D. Evansek, K. N. Houk, F. Diederich, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 2227.
- [120] H.-J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6442.
- [121] a) S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4497; b) E.-I. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11192, zit. Lit.
- [122] a) M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 73; b) O. A. Raevsky, V. Y. Grigoriev, D. B. Kireev, N. S. Zefirov, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1992**, 11, 49; O. A. Raevsky, *Russ. Chem. Rev.* **1990**, 59, 219.
- [123] J. A. Platts, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 973; J. A. Platts, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 3115; siehe auch A. M. Zissimos, M. H. Abraham, A. Klamt, F. Eckert, J. Wood, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, 42, 1320.
- [124] H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7698.
- [125] A. R. Fersht, *Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding*, Freeman, New York, **1999**.
- [126] a) A. E. Mark, W. F. van Gunsteren, *J. Mol. Biol.* **1994**, 240, 167, zu Fehlerquellen siehe auch: b) A. García Martínez, J. O. Barcina, A. de Fresno Cerezo, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1171.
- [127] C. T. Walsh, S. L. Fisher, I. S. Park, M. Prahalad, Z. Wu, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 21; Erklärung dazu: C. C. McComas, B. M. Crowley, D. D. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9314.
- [128] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. C. Morales, E. M. Seward, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1542; C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. G. Vinter, C. Zonta, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9936, zit. Lit.
- [129] a) A. D. Hamilton, *Adv. Supramol. Chem.* **1990**, 1, 1; b) S. C. Zimmerman, T. J. Murray, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1993**, 345, 49; c) R. S. Meissner, J. Rebek, Jr., J. de Mendoza, *Science* **1995**, 270, 1485; d) H.-J. Schneider, R. K. Juneja, S. Simova, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 1211; e) J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1446, zit. Lit.
- [130] H.-J. Böhm, *Methods Princ. Med. Chem.* **2003**, 3; K. Gubernator, H.-J. Böhm, *Methods Princ. Med. Chem.* **1998**, 1; siehe auch B. Testa, L. B. Kier, P.-A. Carrupt, *Med. Res. Rev.* **1997**, 17, 303, zit. Lit.
- [131] Datenbanken zu Protein-Protein-Wechselwirkungen: www.bindingdb.org/bind/index.jsp, T. Liu, Y. Lin, X. Wen, R. N. Jorissen, M. K. Gilson, *Nucleic Acids Res.* **2007**, 35, D198; A. Zanzoni, L. Montecchi-Palazzi, M. Quondam, G. Ausiello, M. Helmer-Citterich, G. Cesareni, *FEBS Lett.* **2002**, 513, 135 (Datenbank: <http://cbm.bio.uniroma2.it/mint/index.html>); Y. M. Dou, P. F. Baisnee, Y. Pecout, J. Nowick, P. Baldi, *Bioinformatics* **2004**, 20, 2767 (ICBS; eine Datenbank über Wechselwirkungen zwischen Proteinketten, vermittelt durch β -Faltblatt-Bildung).
- [132] H.-J. Böhm, G. Klebe, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2750; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2588; K. H. Bleicher, H.-J. Böhm, K. Müller, A. I. Alanine, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 369; G. Schneider, H.-J. Böhm, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 64; H.-J. Böhm, M. Stahl, *Rev. Comput. Chem.* **2002**, 18, 41.
- [133] *3D QSAR in Drug Design: Theory, Methods and Applications* (Hrsg.: H. Kubinyi), Escam, Leiden, **1993**.
- [134] T. Lazaridis, M. Karplus, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, 10, 139; M. Schaefer, H. W. van Vlijmen, M. Karplus, *Adv. Protein Chem.* **1998**, 51, 1.
- [135] R. X. Wang, L. Liu, L. H. Lai, Y. Q. Tang, *J. Mol. Model.* **1998**, 4, 379.
- [136] H.-J. Böhm, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1998**, 12, 309.
- [137] Zur Flexibilität bei Proteinen: R. Baron, J. A. McCammon, *ChemPhysChem* **2008**, 9, 983.
- [138] Zur Verwendung von Gruppenadditivitäten zur Quantifizierung chemischer Eigenschaften: N. Cohen, S. W. Benson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2419; R. M. Rosenberg, *Chemical Thermodynamics*, 5. Aufl., Wiley, New York, **1994**, Kap. 22; P. Gianni, L. Leprot, *J. Solution Chem.* **1996**, 25, 1.
- [139] a) V. Gutmann, *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum, New York, **1978**; b) R. S. Drago, *Structure and Bonding*, Springer, Heidelberg, **1973**, S. 73.
- [140] Siehe z.B.: *Virtual Screening for Bioactive Molecules* (Hrsg.: H.-J. Böhm, G. Schneider), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; G. F. Yang, X. Q. Huang, *Curr. Pharm. Des.* **2006**, 12, 4601.
- [141] A. Cheng, D. J. Diller, S. L. Dixon, W. J. Egan, G. Lauri, K. M. Merz, *J. Comput. Chem.* **2002**, 23, 172.
- [142] X. Chen, Y. M. Lin, M. K. Gilson, *Biopolymers* **2001**, 61, 127.
- [143] F. H. Allen, R. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 463.
- [144] P. Block, C. A. Sotriffer, I. Dramburg, G. Klebe, *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, D522; www.agklebe.de/affinity.
- [145] E. Guney, N. Tuncbag, O. Keskin, A. Gursoy, *Nucleic Acids Res.* **2008**, 36, D662; Z. Keskin, A. Gursoy, B. Ma, R. Nussinov, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1225.

- [146] a) V. P. Solovev, A. Varnek, G. Wipf, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 847; b) A. Varnek, G. Wipf, V. P. Solovev, A. F. Solotnov, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 812.
- [147] a) Z. G. Shi, E. A. McCullough, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *18*, 9; b) A. A. Gakh, B. G. Sumpter, D. W. Noid, R. A. Sachleben, B. A. Moyer, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1997**, *27*, 201.
- [148] Siehe Lit. [133].
- [149] a) A. C. Good, W. G. Richards, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 433; b) M. Wagener, J. Sadowski, J. Gasteiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7769; c) M. Rarey, B. Kramer, T. Lengauer, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **1996**, *261*, 470; d) D. Hoffmann, B. Kramer, T. Washio, T. Steinmetzer, M. Rarey, T. Lengauer, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4422; *Structural Bioinformatics* (Hrsg.: P. E. Bourne, H. Weissig), Wiley-Liss, Hoboken, **2003**; *Bioinformatics. From Genome to Drugs, Bde. I, II* (Hrsg.: T. Lengauer), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [150] R. D. Cramer III, D. E. Patterson, J. D. Bunce, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959.
- [151] R. C. Wade, P. J. Goodford, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 148; C. A. Reynolds, R. C. Wade, P. J. Goodford, *J. Mol. Graphics* **1989**, *7*, 103.
- [152] Siehe auch N. Majeux, M. Scarsi, C. Tenette-Souaille, A. Caflich, *Perspect. Drug Discovery Des.* **2000**, *20*, 145.
- [153] J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151; S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898.
- [154] H. Matter, M. Rarey in *Combinatorial Organic Chemistry* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; B. Linton, A. D. Hamilton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 307.
- [155] I. D. Kuntz, K. Chen, K. A. Sharp, P. A. Kollman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9997.
- [156] D. Neumann, O. Kohlbacher, H. P. Lenhof, C. M. Lehr, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1518.
- [157] Siehe z. B. V. P. Solov'ev, A. Varnek, G. Wipf, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**, *40*, 847.
- [158] H.-J. Schneider, V. Rüdiger, O. A. Raevsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3648.
- [159] Siehe z. B. a) M. H. Abraham, A. M. Zissimos, W. E. Acree, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 3732; b) M. H. Abraham, J. A. Platts, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3484, zit. Lit.
- [160] Siehe z. B. P. R. Ashton, M. C. T. Fyfe, S. K. Hickingbottom, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2117; L. Liu, Q. X. Guo, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1999**, *39*, 133.
- [161] L. Liu, Q. X. Guo, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 3461.
- [162] W. Chen, C.-E. Chang, M. K. Gilson, *Biophys. J.* **2004**, *87*, 3035; A. R. Katritzky, D. C. Fara, H. F. Yang, M. Karelson, T. Suzuki, V. P. Solov'ev, A. Varnek, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 529; E. Estrada, I. Perdomo-Lopez, J. J. Torres-Labandeira, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 1561; T. Suzuki, M. Ishida, W. M. F. Fabian, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2000**, *14*, 669; siehe auch S. Alcaro, D. Battaglia, F. Ortuso, *Arkivoc* **2004**, 107.
- [163] C. T. Klein, D. Polheim, H. Viernstein, P. Wolschann, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2000**, *36*, 409.
- [164] Z. Dauter, K. S. Wilson in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Bd. 8 (Hrsg.: J. E. D. Davies, J. A. Ripmeester), Pergamon/Elsevier, Oxford, **1996**, S. 1.
- [165] *The Crystal As a Supramolecular Entity*, Bd. 2 (Hrsg.: G. R. Desiraju), Wiley, Chichester, **1996**; M. D. Ward, *Chem. Commun.* **2005**, 5838, zit. Lit.
- [166] A. M. Davis, S. J. Teague, G. J. Kleywegt, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2822; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2718.
- [167] G. A. Jeffrey, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1992**, *65*, 217; G. A. Jeffrey, S. Takagi, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 264.
- [168] I. J. Bruno, J. C. Cole, J. P. M. Lommerse, R. Scott Rowland, R. Taylor, M. L. Verdonk, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1997**, *11*, 525.
- [169] J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2000**, *56*, 697; G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijck, P. Erk, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt, P. Verwer, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2005**, *61*, 511; S. L. Price, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 117; A. Benedix, C. M. Becker, B. L. de Groot, A. Caflich, R. A. Böckmann, *Nat. Methods* **2009**, *6*, 3.
- [170] I. Dance, *New J. Chem.* **2003**, 27, 22.
- [171] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford, **1999**; G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, **1994**; T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.
- [172] P. Seiler, L. Isaacs, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1047.
- [173] H. Shiozawa, R. Zerella, B. Bardsley, K. L. Tuck, D. H. Williams, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1359.
- [174] Siehe z. B. B. I. Csöregi, E. Weber, S. Finge, *Cryst. Eng.* **2002**, *5*, 59.
- [175] Siehe z. B. K. Müller-Dethlefs, P. Hobza, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143.
- [176] K. B. Lipkowitz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 555.
- [177] „Intermolecular Forces and Clusters“: K. Szalewicz, K. Patkowski, B. Jeziorski, *Struct. Bonding (Berlin)* **2005**, *116*, 43.
- [178] G. Chalasinski, M. M. Szczesniak, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4227; S. K. Min, E. C. Lee, H. M. Lee, D. Y. Kim, D. Kim, K. S. Kim, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1208; S. K. Min, E. C. Lee, H. M. Lee, D. Y. Kim, D. Kim, K. S. Kim, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1208.
- [179] S. Grimme, M. Steinmetz, M. Korth, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2118; M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851, zit. Lit.
- [180] A. D. Becke, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 024101; A. D. Becke, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 154101.
- [181] O. Lukin, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6775.
- [182] K. Brandhorst, J. Grunenberg, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1453, zit. Lit.
- [183] Zur Berechnung von Cyclodextrin-Komplexen: K. B. Lipkowitz, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1829.
- [184] C. Chang, W. Chen, M. K. Gilson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 1534, zit. Lit.
- [185] W. Chen, C.-E. Chang, M. K. Gilson, *Biophys. J.* **2004**, *87*, 3035.
- [186] P. Comba, *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *123*, 1; P. Comba, T. W. Hambley, *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*, Wiley-VCH, Weinheim, 2. Aufl., **2001**, S. 439–442, 457–465, 643–650; R. Deeth, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Bd. 2, Elsevier, Dordrecht, **2003**.
- [187] W. L. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 184; P. Kollman, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2395; M. R. Reddy, M. D. Erion, A. Agarwal, *Rev. Comput. Chem.* **2000**, *16*, 217; *Free Energy Calculations in Rational Drug Design* (Hrsg.: M. Rami Reddy, M. D. Erion), Kluwer/Plenum, New York, **2001**; J. Aqvist, V. B. Luzhkov, B. O. Brandsdal, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 358; N. Foloppe, R. Hubbard, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3583.
- [188] J. G. Chen, R. X. Wang, M. Taussig, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3021.

- [189] I. Gitlin, J. D. Carbeck, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3022; M. Garcia-Viloca, J. Gao, M. Karplus, D. G. Truhlar, *Science* **2004**, *303*, 186.
- [190] J. S. Albert, M. D. Goodman, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1143; M. W. Pecuh, A. D. Hamilton, J. Sanchez-Quesada, J. de Mendoza, T. Haack, E. Giralt, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9327; siehe auch O. Hayashida, N. Ogawa, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13698 (Histonkomplexe).
- [191] M. W. Pecuh, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2479.
- [192] L. Pu, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1687; R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419; P. D. Beer, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419; Lit. [33].
- [193] E. García-España, P. Díaz, J. M. Llinares, A. Bianchi, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2952; M. W. Hosseini, A. J. Blacker, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3896.
- [194] A. V. Eliseev, H. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6081; siehe auch P. Schwinté, R. Darcy, F. O'Keeffe, *Perkin Trans. 2* **1998**, 805.
- [195] „Anion Sensing“: R. J. T. Houk, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *255*, 199; M. D. Best, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 3; K. A. Schug, W. Lindner, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 67; B. P. Orner, A. D. Hamilton, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, *41*, 141; C. Seel, A. Galan, J. de Mendoza, *Top. Curr. Chem.* **1995**, *175*, 101; P. Blondeau, M. Segura, R. Pérez-Fernández, J. de Mendoza, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198.
- [196] *Functional Synthetic Receptors* (Hrsg.: T. Schrader, A. D. Hamilton), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 48–164; M. Wehner, T. Schrader, P. Finocchiaro, S. Failla, G. Consiglio, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 605; S. Kolusheva, O. Molt, M. Herm, T. Schrader, R. Jelinek, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10000, zit. Lit.
- [197] G. S. Manning, *Biopolymers* **2003**, *69*, 137, zit. Lit.
- [198] Ausführliche Darstellungen: a) J. O'M. Bockris, A. K. N. Reddy, *Modern Electrochemistry*, Plenum, New York, **1970**; b) J. E. Gordon, *The Organic Chemistry of Electrolyte Solution*, Wiley, New York, **1975**; c) A. Marcus, *Ion Solvation*, Wiley, Chichester, **1986**; d) K. Burger, *Solvation, Ionic and Complex Formation Reactions in Non-Aqueous Solvents*, Elsevier, Amsterdam, **1983**; e) *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions* (Hrsg.: M. Szwarc), Wiley, New York, **1972**; f) *Polyelectrolytes; Science and Technology* (Hrsg.: M. Hara), Marcel Dekker, New York, **1993**; Y. Marcus, G. Hefter, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4585.
- [199] W. L. Jorgensen, *Science* **2004**, *303*, 1813.
- [200] K. P. Jensen, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 1820, zit. Lit.
- [201] a) A. de Robertis, C. De Stefano, C. Foti, O. Giuffrè, S. Sammartano, *Talanta* **2001**, *54*, 1135; b) C. De Stefano, O. Giuffrè, S. Sammartano, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, *94*, 2395, zit. Lit.
- [202] M. I. Nelen, A. V. Eliseev, *Perkin Trans. 2* **1997**, 1359.
- [203] Lit. [1m] und a) E. García-España, P. Díaz, J. M. Llinares, A. Bianchi, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2952; b) A. Bencini, A. Bianchi, M. I. Burguete, P. Dapporto, A. Doménech, E. García-España, S. V. Luis, P. Paoli, J. A. Ramírez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 569; zur Thermodynamik des Ionentransports in Solvensgemischen: G. Hefter, Y. Marcus, W. E. Waghorne, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2773.
- [204] A. Md. Hossain, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1284.
- [205] M. Kaul, D. S. Pilch, *Biochemistry* **2002**, *41*, 7695.
- [206] M. Rekharsky, Y. Inoue, S. Tobey, A. Metzger, E. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14959.
- [207] Siehe: a) T. Liljefors, P. O. Norrby, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1052; b) A. P. Lyubartsev, L. Nordenskiöld, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 4335; c) J. L. Hecht, B. Honig, Y. K. Shin, W. L. Hubbell, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 7782; d) T. Asada, K. Nishimoto, *Mol. Simul.* **1996**, *16*, 307; e) A. D. J. Haymet, *J. Mol. Liq.* **1995**, *65–66*, 139; f) Y. Marcus, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3880; g) G. S. Manning, *Rev. Biophys.* **1975**, *14*, 2137; h) J. P. Bond, C. F. Anderson, M. T. Record, *Biophys. J.* **1994**, *67*, 825.
- [208] NIST Standard Reference Database 69, **2005** Release; <http://webbook.nist.gov>; M. W. Chase, NIST-JANAF Thermochemical Tables, 4. Aufl., *J. Phys. Chem. Ref. Data Monograph* **9** **1998**, 1–1951.
- [209] Siehe z.B. N. Isaacs, *Physical Organic Chemistry*, 2. Aufl., Longmans, **1995**, S. 56.
- [210] J. W. Jones, H. W. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7001.
- [211] S. MacMillar, Y. R. Fang, K. C. Westaway, O. Matsson, P. Beronius, *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 237.
- [212] C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, L. Borsari, C. Giorgi, B. Valtancoli, C. Anda, A. Llobet, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4257.
- [213] H. J. Schneider, T. Blatter, B. Palm, U. Pfingsttag, V. Rüdiger, I. Theis, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7704.
- [214] Siehe auch: H. Abe, Y. Mawatari, H. Teraoka, K. Fujimoto, M. Inouye, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 495.
- [215] G. Arena, A. Casnati, A. Contino, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 738.
- [216] S. Le Gac, M. Luhmer, O. Reinaud, I. Jabin, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10721.
- [217] P. Schwinté, A. Holohan, R. Darcy, F. O'Keeffe, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **1999**, *35*, 657.
- [218] C. Schmuck, M. Schwegmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3373.
- [219] C. Schmuck, M. Schwegmann, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3517.
- [220] C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 709.
- [221] W. Zielenkiewicz, A. Marcinowicz, S. Cherenok, V. I. Kalchenko, J. Poznanski, *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 167.
- [222] M. H. Filby, T. D. Humphries, D. R. Turner, R. Katak, J. Kruusma, J. W. Steed, *Chem. Commun.* **2006**, 156.
- [223] V. D. Jadhav, F. P. Schmidtchen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2329.
- [224] B. Honig, A. Nicholls, *Science* **1995**, *268*, 1144.
- [225] Übersichten: G. W. Gokel, W. M. Leeve, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723; K. R. Sharma, Y. K. Agrawal, *Rev. Anal. Chem.* **2004**, *23*, 133; J. W. Steed, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *215*, 171; J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 338.
- [226] X. X. Zhang, A. V. Bordunov, X. L. Kou, N. K. Dalley, R. M. Izatt, J. H. Mangum, D. Li, J. S. Bradshaw, P. C. Hellier, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2586.
- [227] M. Lazzarotto, M. M. Francisco, F. F. Nachtigall, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 765.
- [228] V. P. Solov'ev, N. N. Strakhova, V. P. Kazachenko, A. F. Solov'nov, V. E. Baulin, O. A. Raevsky, V. Rüdiger, F. Eblinger, H. J. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1379.
- [229] Siehe auch: X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, A. V. Bordunov, V. N. Pastushok, R. M. Izatt, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *278*, 6.
- [230] N. N. P. Moonen, A. H. Flood, J. M. Fernandez, J. F. Stoddart, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *262*, 99, zit. Lit.
- [231] V. Balzani, M. Gomez-Lopez, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 405.
- [232] a) S. Saha, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 77; b) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 72; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72; c) „Molecular Machines and Motors“ (Hrsg.: J.-P. Sauvage): *Struct. Bonding* **2001**, *99*; d) V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, M. Venturi, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1135; e) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 26, zit. Lit.
- [233] G. Wenz, B.-H. Han, A. Müller, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782; A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 456; A. Harada, Y. Takashima, H. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 875; G. Gattuso, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959.
- [234] J. O. Jeppesen, M. B. Nielsen, J. Becher, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5115.
- [235] K. A. Nielsen, W. S. Cho, J. O. Jeppesen, V. M. Lynch, J. Becher, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16296.

- [236] F. G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919.
- [237] M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, F. G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477.
- [238] J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4922; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844; J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621.
- [239] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4706, zit. Lit.
- [240] H. J. Buschmann, L. Mutihac, K. Jansen, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2005**, *53*, 281; H. J. Buschmann, L. Mutihac, E. Schollmeyer, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2008**, *61*, 343.
- [241] Daten siehe z.B.: a) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721; R. M. Izatt, J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. D. Lamb, J. J. Christensen, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 271; Lit. [2a].
- [242] G. Wipff, L. Troxler in *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: G. Wipff), Kluwer, Dordrecht, **1991**.
- [243] A. Rouhollahi, M. Shamsipur, M. K. Amini, *Talanta* **1994**, *41*, 1465; siehe auch: M. Jozwiak, *J. Chem. Thermodyn.* **2007**, *39*, 433; I. S. Zaitseva, S. V. El'tsov, E. N. Kabakova, N. V. Bondarev, *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 1021, zit. Lit.
- [244] a) T. Kuokkanen, A. Haataja, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 872; b) H. Piekarski, S. Taniewska-Osinska, J. F. Biernat, *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *124*, 115; c) Y. Takeda, Y. Ohyagi, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3381; d) E. Lada, A. Koczorowska, X. Lei, M. K. Kalinowski, *Pol. J. Chem.* **1993**, *67*, 211.
- [245] M. H. Abraham, A. F. Danil De Namor, R. A. Schulz, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1980**, *76*, 869; siehe auch: M. H. Abraham, H. C. Ling, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 469; E. Buncel, H. S. Shin, R. A. B. Bannard, J. G. Purdon, B. G. Cox, *Talanta* **1984**, *31*, 585.
- [246] V. P. Solov'ev, N. N. Strakhova, O. A. Raevsky, V. Rüdiger, H. J. Schneider, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5221.
- [247] O. Hassel, *Science* **1970**, *170*, 497; P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386, zit. Lit.
- [248] F. H. Allen, C. A. Baalham, J. P. M. Lommerse, P. R. Raithby, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1998**, *54*, 320.
- [249] P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof, P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16789.
- [250] C. Bleiholder, D. B. Werz, H. Koppel, R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666.
- [251] A. C. Legon, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2686; P. Metrangolo, G. Resnati, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2511; P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114.
- [252] E. R. Waclawik, J. M. A. Thumwood, D. G. Lister, P. W. Fowler, A. C. Legon, *Mol. Phys.* **1999**, *97*, 159, zit. Lit.
- [253] C. Ouvrard, J.-Y. Le Questel, M. Berthelot, C. Laurence, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2003**, *59*, 512.
- [254] E. Corradi, S. V. Meille, M. T. Messina, P. Metrangolo, G. Resnati, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1782.
- [255] H. L. Nguyen, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, A. C. Legon, D. W. Bruce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16.
- [256] Siehe z.B. J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor, F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3108.
- [257] P. Cieplak, J. Caldwell, P. Kollman, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 1048.
- [258] A. Gavezzotti, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4319.
- [259] F. H. Allen, J. P. M. Lommerse, V. J. Hoy, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1997**, *53*, 1006.
- [260] F. R. Fischer, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8270.
- [261] C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 651.
- [262] G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, M. J. Packer, J. G. Vinter, C. Zonta, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2860.
- [263] S. C. Zimmerman, W. M. Wu, Z. J. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 196.
- [264] K. Kasai, M. Fujita, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3089.
- [265] a) K. Reichenbacher, H. I. Suss, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 22; b) P. West, S. Mecozzi, D. A. Dougherty, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 347.
- [266] J. Hernandez-Trujillo, F. Colmenares, G. Cuevas, M. Costas, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265*, 503; siehe auch: S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 295.
- [267] F. Cozzi, S. Bacchi, G. Filippini, T. Pilati, A. Gavezzotti, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7177.
- [268] M. Gdaniec, W. Jankowski, M. J. Milewska, T. Polonski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3903.
- [269] B. W. Gung, X. W. Xue, Y. Zou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2469.
- [270] N. Kon, N. Ki, S. Miyano, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 751.
- [271] S. L. Cockroft, C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8594.
- [272] F. J. Carver, C. A. Hunter, D. J. Livingstone, J. F. McCabe, E. M. Seward, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2847.
- [273] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303; D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163.
- [274] M. Almgren, F. Grieser, J. K. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 279; siehe auch: J. H. Fendler, E. J. Fendler, G. A. Infante, P. S. Shih, L. K. Patterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 89.
- [275] K. Viaene, A. Verbeeck, E. Gelade, F. C. De Schryver, *Langmuir* **1986**, *2*, 456.
- [276] J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 1814.
- [277] R. W. Taft, F. Anvia, J.-F. Gal, S. Walsh, M. Capon, N. C. Holmes, K. Hosn, G. Oloumi, R. Cvasamwala, S. Yazdani, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 17.
- [278] M. Meot-Ner, C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 469.
- [279] *Advances in Gas Phase Ion Chemistry*, Bd. 1 (Hrsg.: N. G. Adams, L. M. Babcock), JAI, Greenwich, **1992**; Bd. 2, **1996**.
- [280] Siehe auch: D. Kim, S. Hu, P. Tarakeswar, K. S. Kim, J. M. Lisy, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1228; G. K. Fukin, S. V. Linderman, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8329; S. Mecozzi, A. P. West, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2307.
- [281] M. J. Rashkin, R. M. Hughes, N. T. Calloway, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13320.
- [282] J. Gross, G. Harder, F. Vögtle, H. Stephan, K. Gloe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 523; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 481.
- [283] F. Inokuchi, Y. Miyahara, T. Inazu, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1364.
- [284] A. Dalla Cort, M. Nissinen, D. Mancinetti, E. Nicoletti, L. Mandolini, K. Rissanen, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 425.
- [285] M. Mascal, J.-L. Kerdelhué, A. J. Blake, P. A. Cooke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1968; M. Mascal, J.-L. Kerdelhué, A. J. Blake, P. A. Cooke, R. J. Mortimer, S. J. Teat, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 485.
- [286] K. Araki, H. Shimizu, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1993**, 205.
- [287] P. Lhoták, S. Shinkai, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 273.
- [288] J. M. Harrowfield, W. R. Richmond, A. N. Sobolev, A. H. White, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, *5*; R. Meric, J. M. Lehn, J. P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 579; J. M. Lehn, R. Meric, J. P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, Z. Asfari, J. Vicens, *Supramol. Chem.* **1995**, *5*, 97, zit. Lit.
- [289] J. M. Lehn, R. Meric, J. P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard, Z. Asfari, J. Vicens, *Supramol. Chem.* **1995**, *5*, 97.

- [290] H. J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6449.
- [291] V. Böhmer, A. Dalla Cort, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1900.
- [292] P. O. Norrby, T. Liljefors, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2303.
- [293] S. Bartoli, G. De Nicola, S. Roelens, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8149.
- [294] S. Bartoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8307.
- [295] L. Brocchieri, S. Karlin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 9297; S. Karlin, M. Zuker, L. Brocchieri, *J. Mol. Biol.* **1994**, *239*, 227.
- [296] A. Gapeev, R. C. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8360.
- [297] T. Grawe, T. Schrader, P. Finocchiaro, G. Consiglio, S. Failla, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1597.
- [298] M. A. Anderson, B. Ogbay, R. Arimoto, W. Sha, O. G. Kisselev, D. P. Cistola, G. R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7531; E. V. Pletneva, A. T. Laederach, D. B. Fulton, N. M. Kostic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6232; R. M. Hughes, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6518.
- [299] G. W. Gokel, L. J. Barbour, R. Ferdani, J. X. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 878; siehe auch: G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2723.
- [300] B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68; B. P. Hay, V. S. Bryantsev, *Chem. Commun.* **2008**, 2417; O. B. Berryman, A. C. Sather, B. P. Hay, J. S. Meisner, D. W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10895.
- [301] D. Quinonero, A. Frontera, C. Garau, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2487; C. Garau, A. Frontera, D. Quinonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 1344.
- [302] C. Garau, D. Quinonero, A. Frontera, D. Escudero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *438*, 104; A. Frontera, D. Quinonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 556; G. Gil-Ramírez, E. C. Escudero-Adan, J. Benet-Buchholz, P. Ballester, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4182; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4114.
- [303] M. Mascal, A. Armstrong, M. D. Bartberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6274.
- [304] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593.
- [305] D. Kim, P. Tarakeswar, K. S. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1250; C. Garau, A. Frontera, D. Quinonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9423.
- [306] H. Schneider, K. M. Vogelhuber, F. Schinle, J. M. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13022.
- [307] M. R. Jackson, R. Beahm, S. Duvvuru, C. Narasimhan, J. Wu, H. N. Wang, V. M. Philip, R. J. Hinde, E. E. Howell, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 8242.
- [308] M. Mascal, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2956; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2890.
- [309] H.-J. Schneider, F. Werner, T. Blatter, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 590.
- [310] Y. S. Rosokha, S. V. Lindeman, S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4750; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4650.
- [311] O. B. Berryman, F. Hof, M. J. Hynes, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2006**, 506.
- [312] D. Quinonero, A. Frontera, D. Escudero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1182.
- [313] M. Staffilani, K. S. B. Hancock, J. W. Steed, K. T. Holman, J. L. Atwood, R. K. Juneja, R. S. Burkhalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6324.
- [314] R. M. Fairchild, K. T. Holman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364.
- [315] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**; *The Hydrogen Bond – Recent Developments in Theory and Experiments, Bde. I–III* (Hrsg.: P. Schuster), North-Holland, Amsterdam, **1976**; S. Scheiner, *Hydrogen Bonding: A Theoretical Prospective*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [316] F. Hibbert, J. Emsley, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 255; C. L. Perrin, J. B. Nielson, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 511; P. Gilli, L. Pretto, V. Bertolasi, G. Gilli, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 33.
- [317] G. Cooke, V. M. Rotello, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 275; K. H. Choi, A. D. Hamilton, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 101; L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382; C. Schmuck, W. Wienand, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4363; D. C. Sherrington, K. A. Taskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 83; R. Custelcean, *Chem. Commun.* **2008**, 295.
- [318] D. Natale, J. C. Mareque-Rivas, *Chem. Commun.* **2008**, 425; N. V. Belkova, E. S. Shubina, L. M. Epstein, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 624; C. B. Aakeröy, J. Desper, J. Valdés-Martínez, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 413; V. Balamurugan, W. Jacob, J. Mukherjee, R. Mukherjee, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 396.
- [319] M. H. Abraham, A. Ibrahim, A. M. Zissimos, Y. H. Zhao, J. Comer, D. P. Reynolds, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 1056.
- [320] Neuere theoretische Arbeiten: M. Ziolkowski, S. J. Grabowski, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 6514; C. Pak, H. M. Lee, J. C. Kim, D. Kim, K. S. Kim, *Struct. Chem.* **2005**, *16*, 187; A. M. Pendas, M. A. Blanco, E. Francisco, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*; S. J. Grabowski, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 18; I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 163; M. J. Calhorda, *Chem. Commun.* **2000**, 801; B. P. Hay, T. K. Firman, B. A. Moyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1810; S. J. Grabowski, W. A. Sokalski, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 779; J. Sponer, P. Jurecka, P. Hobza, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10142; P. Hobza, Z. Havlas, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4253 (Nucleobasen); I. Hyla-Kryspin, G. Haufe, S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3411.
- [321] M. Meot-Ner(Mautner), *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 213.
- [322] A. Ranganathan, G. U. Kulkarni, C. N. R. Rao, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 6073.
- [323] A. V. Morozov, T. Kortemme, K. Tsemekhman, D. Baker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 6946; siehe auch: J. Ireta, J. Neugebauer, M. Scheffler, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5692.
- [324] S. J. Grabowski, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13537; Y. Zhao, O. Tishchenko, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19046, zit. Lit.
- [325] J. Joseph, E. D. Jemmis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4620.
- [326] M. D. Best, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 3.
- [327] S. J. Brooks, P. R. Edwards, P. A. Gale, M. E. Light, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 65.
- [328] Z. K. Zhong, B. J. Postnikova, R. E. Hanes, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2385.
- [329] J. DeChancie, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5419.
- [330] D. E. Hyre, I. Le Trong, E. A. Merritt, J. F. Eccleston, N. M. Green, R. E. Stenkamp, P. S. Stayton, *Protein Sci.* **2006**, *15*, 459.
- [331] W. W. Cleland, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *382*, 1; P. A. Frey, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 511; W. W. Cleland, P. A. Frey, J. A. Gerlt, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 25529; L. Hedstrom, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4501.
- [332] B. Schiott, B. B. Iversen, G. K. H. Madsen, F. K. Larsen, T. C. Bruice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12799.
- [333] S. A. S. Özen, F. De Proft, V. Aviyente, P. Geerlings, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5860, zit. Lit.
- [334] S. M. Kone, B. Illien, J. Graton, C. Laurence, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11907, zit. Lit.
- [335] a) V. Amendola, L. Fabbri, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 343; b) K. Bowman-James, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 671; c) F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609; d) F. P.

- Schmidtchen, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 255, 1; S. O. Kang, R. A. Begum, K. Bowman-James, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7882; siehe auch: A. Kovacs, Z. Varga, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 710.
- [336] L. Pescatori, A. Arduini, A. Pochini, F. Uguzzoli, A. Secchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 109, zit. Lit.
- [337] M. A. Hossain, S. O. Kang, J. M. Llinares, D. Powell, K. Bowman-James, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5043; D. E. Gómez, L. Fabbri, M. Licchelli, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1495; Y. Inoue, T. Kanbara, T. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5167; K. Shigemori, S. Nishizawa, T. Yokobori, T. Shioya, N. Teramae, *New J. Chem.* **2002**, 26, 1102.
- [338] H. J. Lee, Y. S. Choi, K. B. Lee, J. Park, C. J. Yoon, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 7010.
- [339] A. Szumna, J. Jurczak, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 3760.
- [340] S. Kubik, R. Goddard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 5127.
- [341] C. S. Wilcox, E. Kim, D. Romano, L. H. Kuo, A. L. Burt, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1995**, 51, 621.
- [342] F. Werner, H. J. Schneider, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 465.
- [343] NIST Standard Reference Database Number 69, **2005** Release; <http://webbook.nist.gov>.
- [344] M. M. G. Antonisse, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **1998**, 443.
- [345] J. P. Clare, A. J. Ayling, J. B. Joos, A. L. Sisson, G. Magro, M. N. Perez-Payan, T. N. Lambert, R. Shukla, B. D. Smith, A. P. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10739; A. P. Davis, D. N. Sheppard, B. D. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 348, zit. Lit.
- [346] K.-J. Chang, D. Moon, M. S. Lah, K.-S. Jeong, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7926.
- [347] Siehe auch: T. Ghosh, B. G. Maiya, M. W. Wong, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 11249.
- [348] M. Albrecht, Triyanti, S. Schiffrers, O. Osetka, G. Raabe, T. Wieland, L. Russo, K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2850; J. Chang, B. N. Kang, M. H. Lee, K. S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12214.
- [349] J. L. Sessler, D. E. Gross, W. S. Cho, V. M. Lynch, F. P. Schmidtchen, G. W. Bates, M. E. Light, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12281; vgl. auch: P. Plitt, D. E. Gross, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1374.
- [350] a) W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2008; b) J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2810.
- [351] L. Vakonakis, A. C. LiWang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5688.
- [352] A. Pérez, J. Sponer, P. Jurecka, P. Hobza, F. J. Luque, M. Orozco, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5062.
- [353] S. Brammer, U. Lüning, C. Köhl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054.
- [354] U. Lüning, C. Köhl, A. Uphoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4063.
- [355] A. Oliva, J. Bertran, J. J. Dannenberg, *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 1765.
- [356] Weitere vierfache Wasserstoffbrückensysteme: R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2003**, 5; F. H. Beijer, R. P. Sijbesma, H. Kooijman, A. L. Spek, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6761; H. Sun, J. Steeb, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2820; cyclische Pentamere und Hexamere: H. M. Keizer, J. J. Gonzalez, M. Segura, P. Prados, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4602, zit. Lit.
- [357] L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071; B. Gong, *Polym. Int.* **2007**, 56, 436; *Supramolecular Polymers* (Hrsg.: A. Ciferri), Marcel-Dekker, New York, **2000**.
- [358] J. T. Davis, G. P. Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 296; S. Sivakova, S. J. Rowan, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 9; J. L. Sessler, C. M. Lawrence, J. Jayawickramarajah, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 314.
- [359] D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229; S. C. Zimmerman, P. S. Corbin, *Struct. Bonding (Berlin)* **2000**, 96, 63; M. Krische, J.-M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* **2000**, 96, 3; C. Schmuck, W. Wienand, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4363; T. Park, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14236; N. Yamada, T. Komatsu, H. Yoshinaga, K. Yoshizawa, S. Edo, M. Kunitake, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5496.
- [360] a) N. C. Seeman, *Nature* **2003**, 421, 427; b) N. C. Seeman, *Trends Biochem. Sci.* **2005**, 30, 119; N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3408; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3220; D. Ho, D. Garcia, C. M. Ho, *J. Nanoscience. Nanotechnol.* **2006**, 6, 875; B. Samorì, G. Zuccheri, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1190; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1166; N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1547; J. Wengel, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 277.
- [361] L. Sánchez, N. Martin, D. M. Guldi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5374.
- [362] V. G. H. Lafitte, A. E. Aliev, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, K. Bala, P. Golding, H. C. Hailes, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6544.
- [363] T. Park, S. C. Zimmerman, S. Nakashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6520.
- [364] T. Park, E. M. Todd, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18133.
- [365] H. Zeng, R. S. Miller, R. A. Flowers, B. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2635.
- [366] S. Brammer, U. Lüning, C. Köhl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054.
- [367] S. Levin, J. S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13043.
- [368] a) S. Hecht, I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 173; c) K. D. Stigers, M. J. Soth, J. S. Nowick, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 714; d) M. S. Cubberley, B. L. Iverson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 650; e) D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893; f) A. R. Sanford, B. Gong, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1649; g) G. Licini, L. J. Prins, P. Scrimin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 969; h) J. M. Davis, L. K. Tsou, A. D. Hamilton, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 326; i) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3219.
- [369] Simulationen: V. Kräutler, A. Aemissegger, P. H. Hünenberger, D. Hilvert, T. Hansson, W. F. van Gunsteren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4935.
- [370] L. C. Palmer, J. Rebek, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 3051; R. M. McKinlay, G. W. V. Cave, J. L. Atwood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 5944; A. X. Wu, P. Mukhopadhyay, A. Chakraborty, J. C. Fetting, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10035; A. Shivanyuk, M. Saadioui, F. Broda, I. Thondorf, M. O. Vysotsky, K. Rissanen, E. Kolehmainen, V. Böhmer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2138; F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, E. Chierici, G. Faimani, F. Uguzzoli, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6204; K. Kobayashi, K. Ishii, S. Sakamoto, T. Shirasaka, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10615; J. Kerckhoffs, F. W. R. van Leeuwen, A. L. Spek, H. Kooijman, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5717; J. Elemans, R. R. J. Slangen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 41, 65, zit. Lit.
- [371] C. M. Drain, R. Fischer, E. G. Nolen, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **1993**, 243; siehe auch: S. D. Starnes, D. M. Rudkevich, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4659.
- [372] V. W. Day, A. Hossain, S. O. Kang, D. Powell, G. Lushington, K. Bowman-James, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8692.
- [373] M. Buhl, R. Ludwig, R. Schurhammer, G. Wipff, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 11463.
- [374] E. S. Stoyanov, C. A. Reed, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 907.

- [375] S. H. Chiu, K. S. Liao, J. K. Su, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 213.
- [376] S. Tsuzuki, H. Houjou, Y. Nagawa, M. Goto, K. Hiratani, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4255.
- [377] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009; X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3313; E. Weber, F. Vögtle in *Host-Guest Complex Chemistry-Macrocycles* (Hrsg.: F. Vögtle, E. Weber), Springer, Berlin, **1985**, S. 1–41; E. J. Bang, J. W. Jung, W. J. Lee, D. W. Lee, W. T. Lee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1685.
- [378] P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Gomez Lopez, S. E. Lawrence, M. V. Martinez Diaz, M. Montalti, A. Piersanti, L. Prodi, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10641.
- [379] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Struct. Chem.* **1999**, 10, 243.
- [380] Lit. [3c]; K. D. Johnstone, K. Yamaguchi, M. J. Gunter, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3008.
- [381] M. Kruppa, C. Mandl, S. Miltschitzky, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3362; siehe auch: C. P. Mandl, B. König, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 670.
- [382] M. Sirish, H. J. Schneider, *Chem. Commun.* **1999**, 907; M. Sirish, V. A. Chertkov, H. J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1181.
- [383] B. R. Linton, M. S. Goodman, E. Fan, S. A. van Arman, A. D. Hamilton, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7313.
- [384] M. H. Abraham, J. C. Dearden, G. M. Bresnen, *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 242.
- [385] T. K. Ghanty, S. K. Ghosh, *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 7062.
- [386] V. Rüdiger, H. J. Schneider, V. P. Solov'ev, V. P. Kazachenko, O. A. Raevsky, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1284.
- [387] J. L. Cook, C. A. Hunter, C. M. R. Low, A. Perez-Velasco, J. G. Vinter, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3780; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3706.
- [388] A. Courty, M. Mons, I. Dimicoli, F. Piuze, M.-P. Gageot, V. Brenner, P. de Pujo, P. Millié, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 6590.
- [389] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimarui, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11450.
- [390] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, N. J. Osborne, *Chem. Commun.* **1996**, 2529; C. Allott, H. Adams, P. L. Bernad, Jr., C. A. Hunter, C. Rotger, J. A. Thomas, *Chem. Commun.* **1998**, 2449.
- [391] Übersichten: A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2978; Y. Aoyama, *Trac-Trends Anal. Chem.* **1993**, 12, 23.
- [392] Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5397.
- [393] R. Yanagihara, Y. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9725.
- [394] S. Ghosh, A. R. Choudhury, T. N. G. Row, U. Maitra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1441.
- [395] J. M. Coteron, F. Hacket, H. J. Schneider, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1429.
- [396] G. Das, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11139.
- [397] J.-M. Fang, S. Selvi, J.-H. Liao, Z. Slanina, C.-T. Chen, P. T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3559.
- [398] U. Neidlein, F. Diederich, *Chem. Commun.* **1996**, 1493.
- [399] S. Droz, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 2243.
- [400] T. Mizutani, T. Kurahashi, T. Murakami, N. Matsumi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8991.
- [401] *Host-Guest Chemistry (Top. Curr. Chem. 218)* (Hrsg.: S. Penadés), Springer, Berlin, **2002**; B. A. Armitage, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* **2002**, 98, 503; Kohlenhydraterkennung durch kovalente Bindung an Borsäuren: T. D. James, S. Shinkai, *Top. Curr. Chem.* **2002**, 218 159; D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2038; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1910; S. Striegler, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 81.
- [402] Neuere Arbeiten zu synthetischen Zuckerrezeptoren: a) E. Klein, M. P. Crump, A. P. Davis, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 302; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 298; b) M. Mazik, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 935; c) A. Vacca, C. Nativi, M. Cacciarini, R. Pergoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16456; d) G. Gupta, C. R. Lowe, *J. Mol. Recognit.* **2004**, 17, 218.
- [403] Übersichten: R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, 18, 347; C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321; J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, F. J. Canada, A. Poveda, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, 9, 549; R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683; K. Lindhorst, *Host-Guest Chem.* **2002**, 218, 201; H. J. Gabius, *Pharm. Res.* **1998**, 15, 23; Lectin-Komplexe: H. Lis, N. Sharon, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637; V. Spiwok, P. Lipovova, T. Skalova, E. Vondrackova, J. Dohnalek, J. Hasek, B. Kralova, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2005**, 19, 887; M. S. Sujatha, Y. U. Sasidhar, P. V. Balaji, *Biochemistry* **2005**, 44, 8554; A. Laederach, P. J. Reilly, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2005**, 60, 591.
- [404] J. Screen, E. C. Stanca-Kaposta, D. P. Gamblin, B. Liu, N. A. Macleod, L. C. Snoek, B. G. Davis, J. P. Simons, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3644.
- [405] S. Tamaru, M. Yamamoto, S. Shinkai, A. B. Khasanov, T. W. Bell, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5270.
- [406] A. F. Danil de Namor, P. M. Blackett, M. C. Cabaleiro, J. M. A. Al Rawi, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, 90, 845.
- [407] M. Mazik, H. Cavga, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2957; siehe auch: M. Mazik, M. Kuschel, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1517; M. Mazik, M. Kuschel, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2405; M. Mazik, A. C. Buthe, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1558, zit. Lit.
- [408] V. Kral, O. Rusin, F. P. Schmidtchen, *Org. Lett.* **2001**, 3, 873.
- [409] C. Laurence, M. Berthelot, *Perspect. Drug Discovery Des.* **2000**, 18, 39.
- [410] R. West, D. L. Powell, L. S. Whatley, M. K. T. Lee, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3221.
- [411] C. Ouyard, M. Berthelot, C. Laurence, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, 14, 804.
- [412] D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645.
- [413] K. Reichenbacher, H. I. Suss, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 22.
- [414] E. T. Kool, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 936; E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 990; E. T. Kool, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1473.
- [415] T. A. Evans, K. R. Seddon, *Chem. Commun.* **1997**, 2023.
- [416] E. Carosati, S. Sciabola, G. Cruciani, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5114.
- [417] X. Wang, K. N. Houk, *Chem. Commun.* **1998**, 2631; L. Shimoni, J. P. Glusker, C. W. Bock, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 1194.
- [418] P. Tarakeshwar, K. S. Kim, B. Brutschy, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 8501; K. Buchhold, B. Reimann, S. Djafari, H. D. Barth, B. Brutschy, P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 1844.
- [419] H. Plenio, R. Diodone, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 633.
- [420] H. Plenio, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3363.
- [421] H. Plenio, *ChemBioChem* **2004**, 5, 650.
- [422] J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, 5, 614; J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 89.
- [423] E. Carosati, S. Sciabola, G. Cruciani, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5114.
- [424] J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12613.
- [425] L. Brammer, E. A. Bruton, P. Sherwood, *Cryst. Growth Des.* **2001**, 1, 277.
- [426] Lit. [171]; R. D. Green, *Hydrogen Bonding by C-H Groups*, Wiley, New York, **1994**; R. K. Castellano, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 845.

- [427] M. C. Wahl, M. Sundaralingam, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, 22, 97.
- [428] S. Scheiner, S. J. Grabowski, T. Kar, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 10607; siehe auch: F. M. Raymo, M. D. Bartberger, K. N. Houk, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9264.
- [429] Z. M. Loh, R. L. Wilson, D. A. Wild, E. J. Bieske, A. Zehnacker, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 9559; K. Hiraoka, S. Mizuse, S. Yamabe, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 147, 174; L. Pedzisa, B. P. Hay, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2554.
- [430] C. H. Lee, H. K. Na, D. W. Yoon, D. H. Won, W. S. Cho, V. M. Lynch, S. V. Shevchuk, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7301; C. A. Ilioudis, D. A. Tocher, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12395.
- [431] D. W. Yoon, D. E. Gross, V. M. Lynch, J. L. Sessler, B. P. Hay, C. H. Lee, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5038.
- [432] V. S. Bryantsev, B. P. Hay, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5031; V. S. Bryantsev, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8282.
- [433] C. Fujimoto, Y. Kusunose, H. Maeda, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2389; siehe auch: H. Maeda, Y. Kusunose, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5661; H. Maeda, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5313.
- [434] C. A. Ilioudis, D. A. Tocher, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12395.
- [435] S. K. Kim, B. S. Moon, J. H. Park, Y. Seo, H. S. Koh, Y. J. Yoon, K. D. Lee, J. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6617.
- [436] I. E. Vega, P. A. Gale, M. E. Light, S. J. Loeb, *Chem. Commun.* **2005**, 4913; S. Ghosh, A. R. Choudhury, T. N. G. Row, U. Maitra, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1441; C. H. Lee, H. K. Na, D. W. Yoon, D. H. Won, W. S. Cho, V. M. Lynch, S. V. Shevchuk, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7301.
- [437] H. Juwarker, J. M. Lenhardt, D. M. Pham, S. L. Craig, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 3800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3740.
- [438] a) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH- π -Interaction*, Wiley-VCH, New York, **1998**; b) M. Nishio, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6923; c) M. Nishio, *CrystEngComm* **2004**, 6, 130; d) Y. Umezawa, M. Nishio, *Biopolymers* **2005**, 79, 248.
- [439] P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Mol. Struct.* **2002**, 615, 227; J. J. Novoa, F. Mota, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 318, 345.
- [440] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 10163; S. Tsuzuki, A. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 2584.
- [441] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11450.
- [442] L. Joris, P. v. R. Schleyer, R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 327; F. H. Allen, J. P. M. Lommerse, V. J. Hoy, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1996**, 52, 734.
- [443] a) H. J. Neusser, H. Krause, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1829; b) P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1767; c) J. Grant Hill, J. A. Platts, H. J. Werner, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, 8, 4072; d) M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 10656; e) T. Janowski, P. Pulay, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, 447, 27; f) E. C. Lee, D. Kim, P. Jurecka, P. Tarakeshwar, P. Hobza, K. S. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 3446; g) W. Z. Wang, M. Pitonak, P. Hobza, *ChemPhysChem* **2007**, 8, 2107; siehe auch: h) W. B. Jennings, B. M. Farrell, J. F. Malone, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 885.
- [444] V. Spirko, O. Engvist, P. Soldan, H. L. Selzle, E. W. Schlag, P. Hobza, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 572; R. Jaffe, G. D. Smith, *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 1780; Molekularstrahlmethoden: P. M. Felker, P. M. Maxton, M. W. Schaeffer, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1787.
- [445] P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Mol. Struct.* **2002**, 615, 227.
- [446] Siehe z. B. P. Hobza, J. Sponer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3247; I. C. Lin, A. von Lilienfeld, M. D. Coutinho-Neto, I. Tavernelli, U. Röthlisberger, *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 14346; S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, C. Muck-Lichtenfeld, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 741; M. R. Shirts, D. L. Mobley, J. D. Chodera, V. S. Pande, *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 13052; H. Yuki, Y. Tanaka, M. Hata, H. Ishikawa, S. Neya, T. Hoshino, *J. Comput. Chem.* **2007**, 28, 1091; T. Thonhauser, A. Puzder, D. C. Langreth, *J. Chem. Phys.* **2006**, 124, 164106; A. D. Becke, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2006**, 124, 014104; A. Hesselmann, G. Jansen, M. Schutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11730; J. Hooper, V. R. Cooper, T. Thonhauser, N. A. Romero, F. Zerilli, D. C. Langreth, *ChemPhysChem* **2008**, 9, 891.
- [447] P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 18790.
- [448] J. J. Noioa, F. Motar, *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 318, 345.
- [449] S. Scheiner, T. Kar, J. Pattanayak, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1325.
- [450] A. T. Macias, A. D. MacKerell, *J. Comput. Chem.* **2005**, 26, 1452.
- [451] P. Duan, V. H. Smith, D. F. Weaver, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 4521.
- [452] Substituenteneffekte bei Aryl-Aryl-Wechselwirkungen: A. L. Ringer, M. O. Sinnokrot, R. P. Lively, C. D. Sherrill, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3821; E. C. Lee, B. H. Hong, J. Y. Lee, J. C. Kim, D. Kim, Y. Kim, P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4530; S. A. Annunziata, C. D. Sherrill, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 2646.
- [453] S. E. Wheeler, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10854.
- [454] M. Hirota, K. Sakaibara, H. Suezawa, T. Yuzuri, E. Ankai, M. Nishio, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 620; siehe auch: F. J. Carver, C. A. Hunter, D. J. Livingstone, J. F. McCabe, E. M. Seward, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2847.
- [455] F. Cozzi, F. Ponzini, R. Annunziata, M. Cinquini, J. S. Siegel, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1092; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1019.
- [456] H. Adams, J. L. J. Blanco, G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. M. Sanderson, J. G. Vinter, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3494.
- [457] J. C. López, W. Caminati, J. L. Alonso, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 290.
- [458] K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Aoyama, *Supramol. Chem.* **1993**, 2, 133; siehe auch: K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kikuchi, H. Toi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2648.
- [459] S. S. Zhu, H. Staats, K. Brandhorst, J. Grunenberg, F. Gruppi, E. Dalcane, A. Luetzen, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 788.
- [460] M. Hirota, K. Sakaibara, H. Suezawa, T. Yuzuri, E. Ankai, M. Nishio, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 620.
- [461] M. Nishio, *CrystEngComm* **2004**, 6, 130.
- [462] H. Suezawa, T. Yoshida, Y. Umezawa, S. Tsuboyama, M. Nishio, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3148.
- [463] H. Suezawa, S. Ishihara, Y. Umezawa, S. Tsuboyama, M. Nishio, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4816.
- [464] H. Suezawa, T. Yoshida, S. Ishihara, Y. Umezawa, M. Nishio, *CrystEngComm* **2003**, 5, 514.
- [465] J. W. Xu, W. L. Wang, Y. H. Lai, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9248.
- [466] a) H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, J. C. Morales, E. M. Seward, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1542; b) A. G. Martínez, J. O. Barcina, A. D. Cerezo, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1171.
- [467] R. U. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 373.
- [468] T. Steiner, W. Saenger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2087; T. Steiner, K. Gessler, *Carbohydr. Res.* **1994**, 260, 27.
- [469] M. D. Fernandez-Alonso, F. J. Canada, J. Jimenez-Barbero, G. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7379.
- [470] M. I. Chávez, C. Andreu, P. Vidal, N. Aboitiz, F. Freire, P. Groves, J. L. Asensio, G. Asensio, M. Muraki, F. J. Canada, J. Jimenez-Barbero, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7060.
- [471] A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 778; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 736.
- [472] S. T. Wang, S. Bhosale, G. Li, J. H. Fuhrhop, *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 498; R. A. Friedman, B. Honig, *Biopolymers* **1992**, 32,

- 145; aromatische Wechselwirkungen bei Peptiden: A. M. Davis, M. L. Waters, *Biopolymers* **2004**, 76, 435.
- [473] R. Malham, S. Johnstone, R. J. Bingham, E. Barratt, S. E. V. Phillips, C. A. Laughton, S. W. Homans, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17061; S. Marsili, R. Chelli, V. Schettino, P. Procacci, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 2673, zit. Lit.
- [474] „DNA Intercalating Agents“: L. P. Wakelin, M. J. Waring in *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Hrsg.: C. Hansch), Elsevier, New York **1990**, S. 703; „DNA Binding Agents“: D. S. Johnson, D. L. Boger in *Comprehensive Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: Y. Murakami), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 73; U. Pindur, M. Jansen, T. Lemster, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2805; P. B. Dervan, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 2215; W. D. Wilson, K. Li, *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 73; A. Zahn, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1087; V. R. Cooper, T. Thonhauser, A. Puzder, E. Schroder, B. I. Lundqvist, D. C. Langreth, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1304; D. Reha, M. Hock, P. Hobza, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3587; J. Sponer, K. E. Riley, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 2595, zit. Lit.
- [475] E. N. Soto Renou, G. Gupta, D. S. Young, D. V. Dear, C. R. Lowe, *J. Mol. Recognit.* **2004**, 17, 248.
- [476] S. Jones, D. T. A. Daley, N. M. Luscombe, H. M. Berman, J. M. Thornton, *Nucleic Acids Res.* **2001**, 29, 943.
- [477] V. Spiwok, P. Lipovova, T. Skalova, E. Vondrackova, J. Dohnalek, J. Hasek, B. Kralova, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2005**, 19, 887; M. S. Sujatha, Y. U. Sasidhar, P. V. Balaji, *Biochemistry* **2005**, 44, 8554; L. Guan, Y. L. Hu, H. R. Kaback, *Biochemistry* **2003**, 42, 1377; Lit. [468].
- [478] R. Malham, S. Johnstone, R. J. Bingham, E. Barratt, S. E. V. Phillips, C. A. Laughton, S. W. Homans, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17061.
- [479] S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3423.
- [480] A. Varnek, S. Helissen, G. Wipff, A. Collet, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 820; zu Parametrisierung mit Ab-initio-Methoden: A. J. Bordner, C. N. Cavasotto, R. A. Abagyan, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 9601.
- [481] R. R. Gardner, L. S. Christianson, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5041.
- [482] W. R. Carroll, P. Pellechia, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3547.
- [483] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525; C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 23, 101.
- [484] S. C. Zimmerman, W. M. Wu, Z. J. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 196.
- [485] S. C. Zimmerman, C. M. Vanzyl, G. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1373.
- [486] V. M. Rotello, E. A. Viani, G. Deslongchamps, B. A. Murray, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 797.
- [487] M. Kamieth, U. Burkert, P. S. Corbin, S. J. Dell, S. C. Zimmerman, F. G. Klärner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2741.
- [488] J. Rebek, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 245.
- [489] a) *Organic Charge-Transfer Complexes* (Hrsg.: R. Foster), Academic Press, New York, **1969**; b) *Molecular Complexes* (Hrsg.: R. Foster), Crane, Russak, **1973**; c) A. V. Vasilyev, S. V. Lindeman, J. K. Kochi, *New J. Chem.* **2002**, 26, 582.
- [490] Siehe z. B. P. H. Emslie, R. Foster, I. Horman, J. W. Morris, D. Twiselto, *J. Chem. Soc. B* **1969**, 1161, zit. Lit.
- [491] D. M. Guldi, A. Rahman, V. Sgobba, C. Ehli, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 471; T. Ishi-i, S. Shinkai, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 258, 119; C. C. You, R. Dobrawa, C. R. Saha-Moller, F. Würthner *Top. Curr. Chem.* **2005**, 258, 39; J. Weiss, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2001**, 40, 1; I. Goldberg, *CrystEngComm* **2002**, 4, 109; S. George, S. Lipstman, S. Muniappan, I. Goldberg, *CrystEngComm* **2006**, 8, 417.
- [492] P. D. W. Boyd, C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 235.
- [493] J. L. Atwood, G. A. Koutsantonis, C. L. Raston, *Nature* **1994**, 368, 229; T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1994**, 699; S. Kunsagi-Mate, K. Szabo, I. Bitter, G. Nagy, L. Kollar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1387; J. C. Iglesias-Sanchez, A. Fragos, J. de Mendoza, P. Prados, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2571; P. E. Georgiou, A. H. Tran, S. S. Stroud, D. W. Thompson, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2036; S. A. Mizyed, E. Al-Jarrah, D. Marji, M. Ashram, *Spectrochim. Acta Part A* **2007**, 68, 1274, zit. Lit.
- [494] K. D. Jordan, M. N. Paddon-Row, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 395; M. R. Wasielewski, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 435; D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 40; F. D'Souza, O. Ito, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1410.
- [495] F. D'Souza, E. Maligaspe, P. A. Karr, A. L. Schumacher, M. El Ojaimi, C. P. Gros, J. M. Barbe, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 674.
- [496] N. Solladie, M. E. Walther, H. Herschbach, E. Leize, A. Van Dorsselaer, T. M. F. Duarte, J. F. Nierengarten, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1979; F. Nierengarten, N. Solladie, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2005**, 9, 760.
- [497] Y. Kubo, A. Sugasaki, M. Ikeda, K. Sugiyasu, K. Sonoda, A. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Org. Lett.* **2002**, 4, 925.
- [498] Siehe z. B. H. J. Schneider, T. Liu, M. Sirish, V. Malinowski, *Tetrahedron* **2002**, 58, 779.
- [499] K. Kano, H. Minamizono, T. Kitae, S. Negi, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 6118; siehe auch: K. Kano, K. Fukuda, H. Wakami, R. Nishiyabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7494.
- [500] K. Kano, R. Nishiyabu, T. Asada, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9937; siehe auch: K. Sasaki, H. Nakagawa, X. Y. Zhang, S. Sakurai, K. Kano, Y. Kuroda, *Chem. Commun.* **2004**, 408.
- [501] M. Sirish, H. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5881.
- [502] M. Žinić, J.-P. Vigneron, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1073.
- [503] S. M. Butterfield, P. R. Patel, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9751; siehe auch: G. Duan, V. H. Smith, D. F. Weaver, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 4521.
- [504] D. M. Chung, J. S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3062.
- [505] J. H. Fuhrhop, M. Krull, G. Buldt, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 707; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 699.
- [506] C. D. Tatko, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9372; S. E. Kiehna, Z. R. Laughrey, M. L. Waters, *Chem. Commun.* **2007**, 4026.
- [507] D. M. Chung, Y. Dou, P. Baldi, J. S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9998, siehe auch: E. G. Hutchinson, R. B. Sessions, J. M. Thornton, D. N. Woolfson, *Protein Sci.* **1998**, 7, 2287.
- [508] M. A. Hossain, H. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11208.
- [509] K. Kim, N. Selvapalam, Y. H. Ko, K. M. Park, D. Kim, J. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 267, zit. Lit.
- [510] E. Meghan, N. D. Bouley, A. R. Urbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14511.
- [511] Übersicht: Y. H. Ko, E. Kim, I. Hwang, K. Kim, *Chem. Commun.* **2007**, 1305.
- [512] M. V. Rekharsky, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *Supramol. Chem.* **2007**, 19, 39.
- [513] M. V. Rekharsky, H. Yamamura, C. Inoue, M. Kawai, I. Osaka, R. Arakawa, K. Shiba, A. Sato, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14871.
- [514] M. Wehner, D. Janssen, G. Schäfer, T. Schrader, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 138.
- [515] Y. Liu, Y. H. Ma, Y. Chen, D. S. Guo, Q. Li, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6468, zit. Lit.
- [516] N. Kon, N. Iki, S. Miyano, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 751.
- [517] Y. Liu, D. S. Guo, E. C. Yang, H. Y. Zhang, Y. L. Zhao, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 162.
- [518] F. Benevelli, A. Bond, M. Duer, J. Klinowski, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 3977.

- [519] A. Ikeda, M. Kawaguchi, Y. Suzuki, T. Hatano, M. Numata, S. Shinkai, A. Ohta, M. Aratono, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2000**, 38, 163.
- [520] J. L. Atwood, G. A. Koutsantonis, C. L. Raston, *Nature* **1994**, 368, 229; T. Suzuki, K. Nakashima, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1994**, 699; P. D. W. Boyd, C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 235; J. C. Iglesias-Sanchez, A. Fragosó, J. de Mendoza, P. Prados, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2571; S. A. Mizyed, E. Al-Jarrah, D. Marji, M. Ashram, *Spectrochim. Acta Part A* **2007**, 68, 1274; S. Kunsagi-Mate, K. Szabo, I. Bitter, G. Nagy, L. Kollar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1387.
- [521] P. E. Georgiou, A. H. Tran, S. S. Stroud, D. W. Thompson, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2036.
- [522] T. Haino, M. Yanase, Y. Fukazawa, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1044; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 997.
- [523] A. Saha, S. K. Nayak, S. Chattopadhyay, A. K. Mukherjee, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 8223.
- [524] S. Bhattacharya, S. K. Nayak, S. Chattopadhyay, M. Banerjee, A. K. Mukherjee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 2292.
- [525] T. Haino, M. Yanase, Y. Fukazawa, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 288; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 259.
- [526] P. E. Georgiou, A. H. Tran, S. Mizyed, M. Bancu, L. T. Scott, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6158.
- [527] Y. Zheng, K. Tashiro, Y. Hirabayashi, K. Kinbara, K. Saigo, T. Aida, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1857.
- [528] F. Diederich, M. Gomez-Lopez, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 263.
- [529] F. Giacalone, F. D'Anna, R. Giacalone, M. Gruttadauria, S. Rielà, R. Noto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8105; Y. Yu, Z. Q. Shi, Y. J. Zhao, Y. S. Ma, M. Xue, J. C. Ge, *Supramol. Chem.* **2008**, 20, 295, zit. Lit.
- [530] D. V. Konarev, R. N. Lyubovskaya, N. V. Drichko, E. I. Yudanov, Y. M. Shul'ga, A. L. Litvinov, V. N. Semkin, B. P. Tarasov, *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 803.
- [531] Y. B. Wang, Z. Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6072.
- [532] T. J. Liu, H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1418; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1368.
- [533] H. Adams, S. Cockroft, C. Guardigli, C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, S. E. Spey, C. J. Urch, R. Ford, *ChemBioChem* **2004**, 5, 657.
- [534] D. Swierczynski, R. Luboradzki, G. Dolgonos, J. Lipkowski, H. J. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1172.
- [535] I. Csöregi, E. Weber, T. Hens, M. Czugler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2733.
- [536] B. Turner, A. Shterenberg, M. Kapon, K. Suwinska, Y. Eichen, *Chem. Commun.* **2001**, 13.
- [537] M. H. Aprison, E. Galvez-Ruano, D. H. Robertson, K. B. Lipkowitz, *J. Neurosci. Res.* **1996**, 43, 372; M. Ibba, P. Kast, H. Hennecke, *Biochemistry* **1994**, 33, 7107; D. V. Soldatov, P. R. Diamante, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5660.
- [538] R. D. Willett, F. Awwadi, R. Butcher, S. Haddad, B. Twamley, *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3, 301.
- [539] R. B. Walsh, C. W. Padgett, P. Metrangola, G. Resnati, T. W. Hanks, W. T. Pennington, *Cryst. Growth Des.* **2001**, 1, 165; J. M. A. Robinson, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, D. Philp, *Perkin Trans. 2* **1998**, 2459.
- [540] P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9907.
- [541] B. W. Gung, Y. Zou, Z. G. Xu, J. C. Amicangelo, D. G. Irwin, S. Q. Ma, H. C. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 689.
- [542] A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interactions*, Plenum, New York, **1980**.
- [543] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1980**.
- [544] *Water, A Comprehensive Treatise, Bde. 1–7* (Hrsg.: F. Franks), Plenum, New York, **1973–1982**.
- [545] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1610; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1545; J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *Chem. Commun.* **2001**, 1701.
- [546] a) B. Widom, P. Bhimalapuram, K. Koga, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 3085; b) L. R. Pratt, A. Pohorille, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2671; c) T. Lazaridis, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 931; d) J. A. Schellman, *Biophys. J.* **1997**, 73, 2960; e) G. Hummer, S. Garde, A. E. Garcia, M. E. Paulaitis, L. R. Pratt, *J. Phys. Chem. B* **1998**, 102, 10469; f) G. Hummer, S. Garde, A. E. Garcia, L. R. Pratt, *Chem. Phys.* **2000**, 258, 349.
- [547] a) G. I. Makhatadze, P. L. Privalov, *Adv. Protein Chem.* **1995**, 47, 307; b) N. Muller, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 23; c) N. Muller, *Trends Biochem. Sci.* **1994**, 17, 459; d) I. O. Sutherland, *Chem. Soc. Rev.* **1986**, 15, 63, zit. Lit.
- [548] *Organic Synthesis in Water* (Hrsg.: P. A. Grieco), Thomson Science, London, **1998**; C.-J. Li, T. H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **1997**; C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68.
- [549] Lit. [3b]; „Hydrophobic Effects“: H.-J. Schneider in *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. W. Steed), Marcel Dekker, New York, **2003**.
- [550] Siehe auch: J. P. Schneider, J. W. Kelly, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2169; P. Chitnumsub, W. R. Fiori, H. A. Lashuel, H. Diaz, J. W. Kelly, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 39.
- [551] N. Prabhu, K. Sharp, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 1616; A. K. Dill, *Biochemistry* **1990**, 29, 7133, zit. Lit.
- [552] D. Matulis, I. Rouzina, V. A. Bloomfield, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7331.
- [553] L. R. Pratt, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2002**, 53, 409; L. R. Pratt, A. Pohorille, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2671; R. Schmid, *Monatsh. Chem.* **2001**, 132, 1295; K. A. Dill, T. M. Truskett, V. Vlachy, B. Hribar-Lee, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2005**, 34, 173; B. Widom, P. Bhimalapuram, K. Koga, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 3085.
- [554] I. Ohmine, S. Sato, *Acc. Chem. Res.* **199**, 32, 741.
- [555] D. Xenides, B. R. Randolph, B. M. Rode, *J. Mol. Liq.* **2006**, 123, 61.
- [556] J. D. Eaves, J. J. Loparo, C. J. Fecko, S. T. Roberts, A. Tokmakoff, P. L. Geissler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 13019.
- [557] H. F. Xu, K. A. Dill, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 23611.
- [558] P. Wernet, D. Nordlund, U. Bergmann, M. Cavalleri, M. Odelius, H. Ogasawara, L. A. Naslund, T. K. Hirsch, L. Ojamae, P. Glatzel, L. G. M. Pettersson, A. Nilsson, *Science* **2004**, 304, 995.
- [559] K. A. Dill, *Biochemistry* **1990**, 29, 7133; P. L. Privalov, S. J. Gill, *Adv. Protein Chem.* **1988**, 41, 191.
- [560] C. Hansch, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 147; S. Rajamani, T. M. Truskett, S. Garde, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 9475, zit. Lit.
- [561] J. Kyte, *Biophys. Chem.* **2003**, 100, 193; siehe auch: J. Kyte, *Structure in Protein Chemistry*, Garland, New York, **1995**, S. 179.
- [562] M. J. Kodaka, *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 5592, zit. Lit.
- [563] J. Turner, A. K. Soper, J. L. Finney, *Mol. Phys.* **1992**, 77, 411.
- [564] K. A. T. Silverstein, A. D. J. Haymet, K. A. Dill, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8037.
- [565] A. J. Bagno, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, 94, 2501; G. J. Graziano, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1998**, 94, 3345.
- [566] Siehe z. B. M. Jozwiak, H. Piekarski, *J. Mol. Liq.* **2002**, 95, 313; B. N. Solomonov, I. A. Sedov, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 9298.
- [567] K. A. Dill, T. M. Truskett, V. Vlachy, B. Hribar-Lee, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2005**, 37, 173.
- [568] K. A. Dill, *Science* **1990**, 250, 297; P. L. Privalov, S. J. Gill, *Adv. Protein Chem.* **1988**, 39, 191; K. R. Gallagher, K. A. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9853, zit. Lit.
- [569] W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw Hill, New York, **1989**.

- [570] O. Sinanoglu in *Molecular Associations in Biology* (Hrsg.: B. Pullman), Academic Press, New York, **1968**, S. 427.
- [571] T. Steiner, S. A. Mason, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6184, zit. Lit.
- [572] I. R. Karle, P. Balaram, *Biochemistry* **1990**, *29*, 6747.
- [573] J. L. Cohen, K. A. Connors, *J. Pharm. Sci.* **1970**, *59*, 1271.
- [574] K. A. Sharp, A. Nicholls, R. F. Fine, B. Honig, *Science* **1991**, *252*, 106.
- [575] D. H. Williams, B. Bardsley, *Perspect. Drug Discovery Des.* **1999**, *17*, 43.
- [576] M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2085.
- [577] B. Palecz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6003.
- [578] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525; MD/FEP-Berechnungen von $\lg P$: S. A. Best, K. M. Merz, C. H. Reynolds, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 714.
- [579] C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **1979**.
- [580] A. Hosseini, S. Taylor, G. Accorsi, N. Armaroli, C. A. Reed, P. D. W. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15903.
- [581] F. Diederich, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 362.
- [582] D. B. Smithrud, T. B. Wyman, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5420.
- [583] G. Arena, A. Contino, T. Fujimoto, D. Sciotto, Y. Aoyama, *Supramol. Chem.* **2000**, *11*, 279.
- [584] O. Kalchenko, A. Marciniowicz, J. Poznanski, S. Cherenok, A. Solovyov, W. Zielenkiewicz, V. Kalchenko, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 578.
- [585] R. J. Hooley, H. J. Van Anda, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13464.
- [586] F. G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831.
- [587] A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931; R. Warmuth, Y. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95; siehe auch: J. Sherman, *Chem. Commun.* **2003**, 1617.
- [588] D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [589] S. M. Biros, J. Rebek, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 93; E. Mave-rick, D. J. Cram in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 367.
- [590] L. Sebo, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 93; siehe auch: X. Gui, J. C. Sherman, *Chem. Commun.* **2001**, 2680.
- [591] C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11408.
- [592] R. Zadnarm, M. Junkers, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6511.
- [593] E. L. Piatnitski, R. A. Flowers, K. Deshayes, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 999.
- [594] H.-J. Schneider, U. Schneider in *Calixarenes* (Hrsg.: J. Vicens), Kluwer, Dordrecht, **1994**; H.-J. Schneider, U. Schneider, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *19*, 67; U. Schneider, H.-J. Schneider, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2455.
- [595] E. Menozzi, M. Busi, R. Ramingo, M. Campagnolo, S. Geremia, E. Dalcanale, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3136; E. Menozzi, M. Busi, C. Massera, F. Ugozzoli, D. Zuccaccia, A. Macchioni, E. Dalcanale, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2617; L. Pirondini, F. Bertolini, B. Cantadori, F. Ugozzoli, C. Massera, E. Dalcanale, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4911, zit. Lit.
- [596] K. A. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325.
- [597] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743; J. Szejtli in *Comprehensive Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon/Elsevier, Oxford, **1996**; *Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications* (Hrsg.: H. Dodziuk), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1787.
- [598] C. J. Easton, S. F. Lincoln, *Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*, Imperial College Press, London, **1999**; S. O. Fakayode, M. Lowry, K. A. Fletcher, X. D. Huang, A. M. Powe, I. M. Warner, *Curr. Anal. Chem.* **2007**, *3*, 171; F. Sallas, R. Darcy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 957 (amphiphile Cyclodextrine).
- [599] Siehe z. B. K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045; D. C. Bibby, N. M. Davies, I. G. Tucker, *Int. J. Pharm.* **2000**, *197*, 1; G. Wenz, *Clin. Drug Invest.* **2000**, *19*, 21.
- [600] K. Takahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013.
- [601] E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147, zit. Lit.
- [602] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875.
- [603] Lit. [596]; W. Saenger in *Inclusion Compounds*, Bd. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. Davies, D. D. McNicol), Academic Press, New York, **1984**.
- [604] W. Linert, P. Margl, F. Renz, *Chem. Phys.* **1992**, *161*, 327, zit. Lit.
- [605] V. H. Soto Tellini, A. Jover, J. C. Garcia, L. Galantini, F. Meijide, J. V. Tato, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5728.
- [606] F. W. Lichtenthaler, S. Immel, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **1996**, *25*, 3; F. W. Lichtenthaler, S. Immel, *Liebigs Ann.* **1996**, 27.
- [607] K. B. Lipkowitz, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1829; M. I. El-Barghouthi, C. Jaime, N. A. Al-Sakhen, A. A. Issa, A. A. Abdoh, M. M. Al Omari, A. A. Badwan, M. B. Zughul, *J. Mol. Struct.* **2008**, *853*, 45; A. Karpfen, E. Liedl, W. Snor, H. Viernstein, P. Weiss-Greiler, P. Wolschann, *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 363; B. Sellner, G. Zifferer, A. Kornherr, D. Krois, U. H. Brinker, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 710; I. Maestre, I. Bea, P. M. Ivanov, C. Jaime, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *117*, 85; P. Weininger, P. Weiss-Greiler, W. Snor, H. Viernstein, P. Wolschann, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2007**, *57*, 29; J. E. H. Köhler, M. Hohla, M. Richters, W. A. König, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 119; M. Oana, A. Tintaru, D. Gavrilu, O. Maior, M. Hillebrand, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 257, zit. Lit.
- [608] N. Funasaki, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, *50*, 43.
- [609] M. M. T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 1091.
- [610] H. J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1996.
- [611] H. J. Schneider, F. Hackett, V. Rüdiger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755.
- [612] A. K. Yatsimirsky, A. V. Eliseev, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1769.
- [613] A. Wishnia, S. J. Lappi, *J. Mol. Biol.* **1974**, *82*, 77; E. E. Tucker, S. D. Christian, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1942.
- [614] Siehe z. B. V. Rüdiger, A. Eliseev, S. Simova, H. J. Schneider, M. J. Blandamer, P. M. Cullis, A. J. Meyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2119.
- [615] H. J. Buschmann, E. Schollmeyer, L. Mutihac, *Thermochim. Acta* **2003**, *399*, 203.
- [616] J. N. Spencer, J. Degarmo, I. M. Paul, Q. He, X. M. Ke, Z. Q. Wu, C. H. Yoder, S. Y. Chen, J. E. Mihalick, *J. Solution Chem.* **1995**, *24*, 601; M. V. Rekharsky, F. P. Schwarz, Y. B. Tewari, R. N. Goldberg, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 10282.
- [617] O. S. Tee, A. A. Fedortchenko, P. G. Loncke, T. A. Gadosy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1243.
- [618] T. Irie, K. Uekama, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *36*, 101.
- [619] E. Redenti, C. Pietra, A. Gerloczy, L. Szenté, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *53*, 235.
- [620] J. X. Yu, L. Bakhos, L. Chang, M. J. Holterman, W. L. Klein, D. L. Venton, *J. Mol. Neurosci.* **2002**, *19*, 51.
- [621] Methoden: A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977; M. Junge, W. A. König, *J. Sep. Sci.* **2003**, *26*, 1607.

- [622] K. Kano, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 286; M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 813, zit. Lit.
- [623] M. V. Rekharsky, H. Yamamura, M. Kawai, Y. Inoue, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5228.
- [624] H. Yamamura, M. V. Rekharsky, Y. Ishihara, M. Kawai, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14224.
- [625] C. Kahle, R. Deubner, C. Schollmayer, J. Scheiber, K. Baumann, U. Holzgrabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1578.
- [626] F. Hackett, S. Simova, H.-J. Schneider, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 159.
- [627] S. Menuel, R. E. Duval, D. Cuc, P. Mutzenhardt, A. Marsura, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 995.
- [628] Monographien: a) C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; b) Y. Marcus, *The Properties of Solvents*, Wiley, Chichester, **1998**; c) Y. Marcus, *Solvent Mixtures – Properties and Selective Solvation*, Marcel Dekker, New York, **2002**; E. Buncl, R. Stairs, H. Wilson, *The Role of the Solvent in Chemical Reactions*, Oxford University Press, Oxford, **2003**; siehe auch Lit. [4a].
- [629] M. J. Kamlet, R. M. Doherty, J.-L. M. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Pharm. Sci.* **1986**, *75*, 338.
- [630] M. H. Abraham, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 73; W. E. Acree, Jr., M. H. Abraham, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2006**, *81*, 1441.
- [631] Y. Marcus, *Ion Properties*, Marcel Dekker, New York, **1997**; für einzelne Kationen: C. Kalidas, G. Heft, Y. Marcus, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 819; für Anionen: Y. Marcus, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3880.
- [632] H. Langhals, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 739; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 724.
- [633] Y. Marcus, *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 1387.
- [634] M. H. Abraham, P. L. Grellier, R. A. McGill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 339.
- [635] Y. Murakami, J. Kikuchi, Y. Hiseada, T. Ohno in *Frontiers in Supramolecular Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1991**, S. 145.
- [636] A. Heredia, G. Requena, F. G. Sanchez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1814; G. S. Cox, P. J. Hauptman, N. J. Turro, *Photochem. Photobiol.* **1984**, *39*, 597; Anwendung bei Zeolithen: V. Ramamurthy, D. F. Eaton, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 300.
- [637] E. M. Kosower, *An Introduction to Physical Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1968**.
- [638] A. Collet, J. P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 103; A. Collet in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Bd. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Elsevier, Dordrecht, **1996**, S. 325–365.
- [639] J. Canceill, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, L. Lacombe, B. Lozach, C. Pascard, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1249; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1246.
- [640] S. Mecozzi, J. Rebek, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016.
- [641] a) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488; b) F. Corbellini, F. W. B. van Leeuwen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 243; c) M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161; d) D. P. Weimann, C. A. Schalley, *Supramol. Chem.* **2008**, *20*, 117.
- [642] F. Corbellini, R. M. A. Knechtel, P. D. J. Grootenhuys, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 298.
- [643] J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2104; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068.
- [644] P. Timmerman, W. Verboom, F. Vanveggel, J. P. M. Vandenhooven, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2345.
- [645] J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2007**, 2777.
- [646] A. Shivanyuk, J. C. Fries, S. Doring, J. Rebek, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6489.
- [647] Y. Tokunaga, D. M. Rudkevich, J. Santamaria, G. Hilmerston, J. Rebek, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1449.
- [648] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826.
- [649] D. J. Cram, H.-J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7748.
- [650] Übersicht: V. A. Azov, A. Beeby, M. Cacciarini, A. G. Cheetham, F. Diederich, M. Frei, J. K. Gimzewski, V. Gramlich, B. Hecht, B. Jaun, T. Latychevskaia, A. Lieb, Y. Lill, F. Marotti, A. Schlegel, R. R. Schlittler, P. J. Skinner, P. Seiler, Y. Yamakoshi, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 147.
- [651] P. Roncucci, L. Pirondini, G. Paderni, C. Massera, E. Dalcanele, V. A. Azov, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4775.
- [652] V. A. Azov, A. Schlegel, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4635.