

Aromatische Ringe in chemischer und biologischer Erkennung: Energien und Strukturen

Laura M. Salonen, Manuel Ellermann und François Diederich*

Stichwörter:

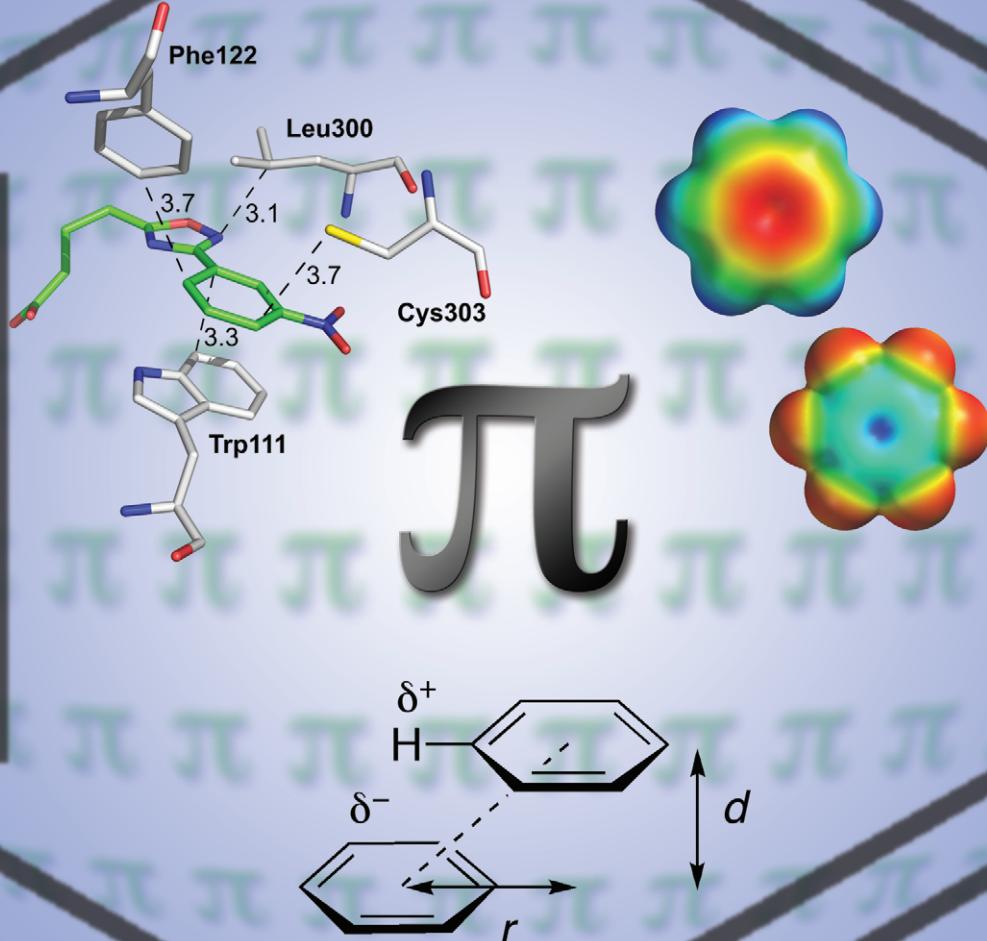
Arene · Biologische Komplexierung ·

Molekulare Erkennung ·

Nichtkovalente Wechsel-

wirkungen · Rezeptoren ·

Wirt-Gast-Systeme

Professor Klaus Müller gewidmet

Dieser Aufsatz beschreibt Phänomene der molekularen Erkennung von aromatischen Ringen in chemischen und biologischen Systemen in einem multidimensionalen Ansatz. Neue Ergebnisse aus der Wirt-Gast-Chemie, biologischen Affinitätsassays und Biostrukturanalysen, Datenbanksuchen in der Cambridge Structural Database (CSD) und der Protein Data Bank (PDB) und hochentwickelten Rechnungen, die seit dem Erscheinen eines früheren Aufsatzes in 2003 veröffentlicht wurden, sind hier zusammengefasst. Die Themen Aren-Aren-, Perfluoraren-Aren-, Schwefel-Aren-, Kation- π - und Anion- π -Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken zu aromatischen Systemen werden behandelt. Das gewonnene Wissen kommt besonders der strukturbasierten Hit-zur-Leitstruktur-Entwicklung und der Leitstrukturoptimierung sowohl in der pharmazeutischen als auch in der Pflanzenschutzindustrie zugute. Zudem erleichtert es die Entwicklung neuer Materialien und supramolekularer Systeme und soll zu weiteren Anwendungen von Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen zur Kontrolle des stereochemischen Verlaufs chemischer Umsetzungen inspirieren.

1. Einleitung

Nichtkovalente inter- und intramolekulare Wechselwirkungen, die aromatische Ringe involvieren, sind ubiquitär in chemischen und biologischen Prozessen. Wir haben die verschiedenen Arten von Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen hinsichtlich ihrer Häufigkeit, Energien und bevorzugten Geometrien 2003 in einem Aufsatz analysiert.^[1] Seitdem wurden viele Fortschritte sowohl im Experimentellen als auch im Theoretischen erzielt, und daher wurde ein nachfolgender Übersichtsartikel für die breite, interessierte Leserschaft überfällig. Das Ziel dieses Aufsatzes ist das Zusammenfassen und Analysieren der neuesten Rechnungen und experimentellen Entwicklungen in Bezug auf das Verständnis und die Anwendung nichtkovaler Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen, mit Fokus auf deren Quantifizierung in Lösung mithilfe biologischer und chemischer Modellsysteme. Die verschiedenen Abschnitte beginnen generell mit einer kurzen Zusammenfassung wichtiger Resultate und Trends, die bereits im vorherigen Aufsatz diskutiert wurden, und gehen anschließend auf neue Resultate seit 2003 ein. Manche Abschnitte enthalten auch einen kurzen Überblick über Anwendungen von aromatischen Wechselwirkungen als Steuerelement in der organischen Synthese.

Der Aufsatz beginnt mit Aren-Aren-Wechselwirkungen (Abschnitt 2), ein Thema von enormem Interesse in der Literatur. Dadurch mussten wir uns in der Diskussion und den präsentierten Beispielen beschränken. Besondere Aufmerksamkeit gilt den Substituenteneffekten, die zunehmend in den Fokus der theoretischen und experimentellen Arbeiten geraten. Abschnitt 3 diskutiert Wechselwirkungen zwischen Arenen und Perfluorarenen und hebt besonders den Nutzen des Perfluoraren-Aren-Synthons für die Konstruktion von Kristallen und als Element zur Selektivitätskontrolle in der organischen Synthese hervor. Wasserstoffbrücken zu

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4909
2. Aren-Aren-Wechselwirkungen	4909
3. Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen	4917
4. Wasserstoffbrücken zu aromatischen Systemen	4921
5. Schwefel-Aren-Wechselwirkungen	4922
6. Kation-π-Wechselwirkungen	4925
7. Anion-π-Wechselwirkungen	4931
8. Zusammenfassung	4935

π -Oberflächen ist das Thema des kürzeren Abschnitts 4. Abschnitt 5 beschreibt neue Einblicke in die Schwefel-Aren-Wechselwirkung, die umfassend im früheren Aufsatz diskutiert wurden. Zahlreiche neue Rechnungen und Studien über Kation- π -Wechselwirkungen in biologischen und Modellsystemen sind erschienen (Abschnitt 6). Schlussendlich werden Anion- π -Wechselwirkungen in Abschnitt 7 diskutiert, die im früheren Aufsatz nicht besprochen, jedoch in den letzten Jahren beträchtlichen Untersuchungen unterzogen wurden.

2. Aren-Aren-Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen sind allgegenwärtig in chemischen und biologischen Systemen, beginnend von molekularer Erkennung über Selbstorganisation bis hin zu Katalyse und Transport.^[1] Alle drei Geometrien des Benzoldimers, die parallel verschobene, Face-to-Face- und T-förmige Geometrie (Abbildung 1 a–c), wurden auf hoher Ebene der Theorie berechnet und sind von anziehender Natur mit einer Präferenz für die parallel verschobenen und T-förmigen Geometrien. Diese Präferenz wurde auch bei Suchen in der CSD und PDB gefunden und durch Studien in der Gasphase und in Lösung bestätigt.^[1] Quantifizierungen in Modellsystemen, die erste Analysen von Substituenteneffekten in Aren-Aren-Wechselwirkungen (Abbil-

[*] L. M. Salonen,^[+] Dr. M. Ellermann,^[+] Prof. Dr. F. Diederich
Laboratorium für Organische Chemie, Departement Chemie und
Angewandte Biowissenschaften, ETH Zürich
Hönggerberg, HCI, 8093 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-632-1109
E-Mail: diederich@org.chem.ethz.ch

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu diesem Aufsatz beige-
tragen.

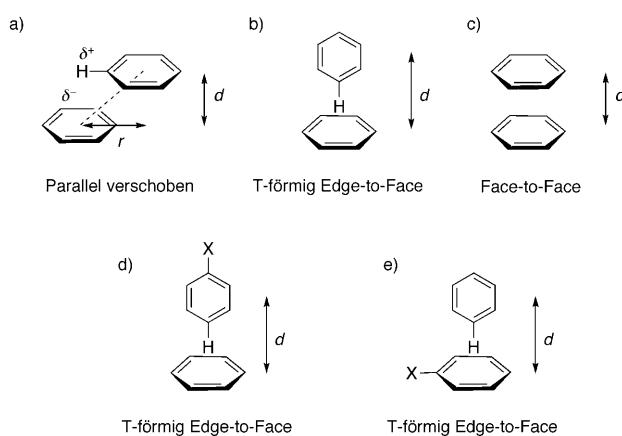


Abbildung 1. a–c) Wechselwirkungsgeometrien des Benzoldimers. d, e) Substituenteneffekte auf Aren-Aren-Wechselwirkungen.

dung 1d,e) enthalten, lieferten Freie-Enthalpie-Inkremeante ($\Delta\Delta G$) von bis zu ca. -1 kcal mol^{-1} für diese Wechselwirkungen. Stapelbildung zwischen aromatischen Heterocyclen findet oft in der Face-to-Face-Geometrie statt, besonders wenn eine günstige Überlagerung der δ^+ - und δ^- -polarisierten Atome der Wechselwirkungspartner vorliegt. Arene und Heteroarene bilden auch Stapel- und Edge-to-Face-Wechselwirkungen mit ausgedehnten Wasserstoffbrücken-Anordnungen.

2.1. Biologische Systeme

Wechselwirkungen zwischen aromatischen und heteroaromatischen Ringen tragen in großem Ausmaß zu Proteinstruktur und Protein-Ligand-Komplexierung bei.^[2] Zudem bestimmen sie die Struktur von Nukleinsäuren, wie die Basenpaarstapelung in Duplex-DNA zeigt.^[3] Eine Vielzahl neuer Beispiele für Aren-Aren-Wechselwirkungen in biologischen Systemen wurde mittels Kristall- und NMR-Strukturen aufgedeckt, und zwei Beispiele sind in Abbildung 2 gezeigt.

Die Molekülstruktur von Ligand **1**, gebunden an β -Ketoacyl-Acyl-Transport-Protein-Synthase (KAS), zeigt parallel verschobene Stapelwechselwirkungen

(Abbildung 2a) zwischen dem Aminothiazol-Teil und der Seitenkette von Phe392.^[4] Diese Wechselwirkungen verstauen die Konformation von Phe392 im Vergleich zum Apoenzym. Zusätzlich stapelt der Phenylrest des Inhibitoren mit dem Hauptkettenamid von Ala162/Cys163, bildet eine S···Aren-Wechselwirkung mit Met138 und zeigt Edge-to-Face-Kontakte mit der Seitenkette von Phe201. Die gezeigten intermolekularen Abstände der Schweratome in dieser Struktur sind sehr charakteristisch für Aren-Wechselwirkungen, die üblicherweise mit C···C-Abständen zwischen 3.4 und 3.8 Å vorliegen.^[1,5]

Klebe und Mitarbeiter haben zwei Cokristallstrukturen von Aldolreduktase-Inhibitoren gelöst (Abbildung 2b),^[6] die günstige π - π -Stapelwechselwirkungen zwischen den aromatischen Inhibitoren und der Seitenkette von Trp111 mit kleinsten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Abständen von 3.3 Å zwischen den aromatischen Ringen aufweisen. Isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) offenbarte eine stark enthalpische Triebkraft ($\Delta G^\circ = -8.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta H^\circ = -6.1 \text{ kcal}$

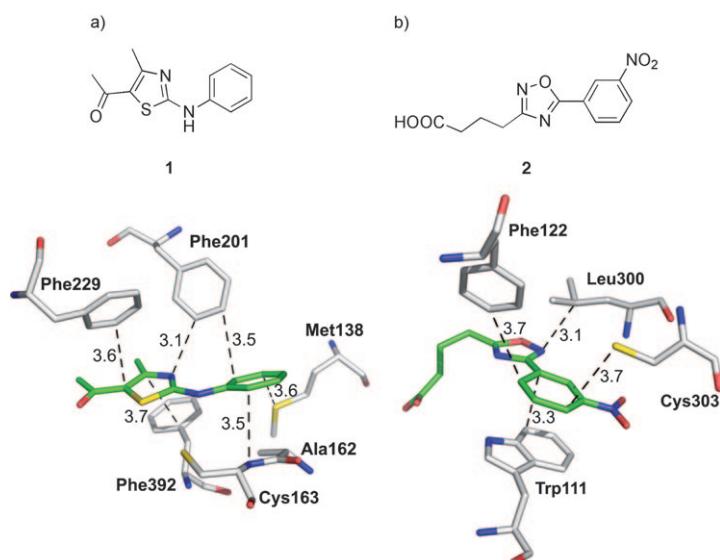


Abbildung 2. a) Inhibitor **1**, gebunden in der aktiven Tasche von KAS (Auflösung: 1.35 Å, PDB-Code: 2VBA), zeigt typische Schweratomabstände für Aren-Aren-Wechselwirkungen.^[4] b) Komplexierung des Inhibitoren **2** durch Aldose-Reduktase (Auflösung: 1.43 Å, PDB-Code: 2IKG).^[6a] Abstände in Å. Farbcodes: grau C_{Protein}, grün C_{Ligand}, rot O, blau N, gelb S.



Manuel Ellermann wurde 1980 bei Stuttgart geboren. Er studierte Chemie an der Universität Stuttgart, am Imperial College (London) und an der Philipps-Universität Marburg, wo er sein Diplom bei Prof. T. Schrader erhielt. Er schloss sich daraufhin der Gruppe von Prof. F. Diederich an der ETH Zürich an, um seine Dissertation in der Medizinalchemie über neue Inhibitoren für COMT anzufertigen. Zurzeit ist er Postdoktorand des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) in der Arbeitsgruppe von Prof. K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute.



Laura M. Salonen wurde 1980 in Turku (Finnland) geboren. Während ihres Chemiestudiums an der Universität Turku absolvierte sie ein 12-monatiges Industriepraktikum bei Merck KGaA in Deutschland als Teil ihrer Masterarbeit. Nach einem Praktikum bei F. Hoffmann-La Roche in der Schweiz wechselte sie 2006 für ihre Doktorarbeit zur Gruppe von Prof. François Diederich an der ETH Zürich. Im Moment beschäftigt sie sich mit dem Design und der Synthese von Inhibitoren für Faktor Xa, um Kation- π - und andere nichtkovalente Wechselwirkungen zu untersuchen.

mol^{-1} , $T\Delta S^\circ = 2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) für die Bindung des *m*-Nitrophenylinhibitors **2**, der elektrostatisch komplementär zum elektronenreichen Indolring ist. Durch Entfernen der Nitrogruppe verringert sich die Affinität um eine Größenordnung.

Aromatische π - π -Wechselwirkungen bestimmen nicht nur biologische Strukturen, sondern modulieren auch die physikalischen Eigenschaften der Reste in den aktiven Taschen von Enzymen. In Redox-Metalloproteinen, die Cu^{II} enthalten, beeinflusst das Stapeln von Cu^{II} -koordinierten His-Imidazol-Seitenketten mit Phe-Seitenketten in der zweiten Koordinationssphäre die Eigenschaften der Imidazolringe, z.B. den pK_a -Wert, das Reduktionspotential E_m des Metallzentrums und die Elektronentransfer(ET)-Eigenschaften des Proteins.^[7] Intramolekulare Stapelung zwischen Phenylringen und dem Pyridinring von Nicotinamidderivaten erhöht die Basizität des Stickstoffatoms des Pyridins um circa 0.5 pK_a -Einheiten.^[8]

Letztlich spielen π - π -Wechselwirkungen eine prominente Rolle bei der Erkennung von Adenin in Kinasen,^[9] in Protein-Protein-^[10] und in RNA-Protein-Wechselwirkungen.^[11]

2.2. Rechnungen

Theoretische Studien über π - π -Wechselwirkungen wurden in einem Aufsatz zusammengefasst,^[12] und neuere Rechnungen sind erschienen über deren Kooperativität mit anderen intermolekularen Wechselwirkungen,^[13] Substituenteneffekte^[14] und den Effekt von Übergangsmetall-Koordination.^[15] Zusätzlich wurden zahlreiche Berechnungen über Aren-Aren-Wechselwirkungen verschiedener Homo- und Heterodimere veröffentlicht,^[16] z.B. Benzol,^[17] Toluol,^[18] Nitrobenzol,^[19] Pyridin,^[20] Azulen,^[21] Triphenylen,^[22] Coronen,^[23] DNA-Basen,^[24] Porphin,^[25] aromatische Aminosäuren^[26] und andere.^[27]

„Coupled-Cluster“-Rechnungen von Tsuzuki et al. ergaben, dass die parallel verschobene und die T-förmige Wechselwirkung des Benzoldimers die stabilsten Geometrien sind. Wechselwirkungsenergien (CCSD(T)) von jeweils -2.48 und $-2.46 \text{ kcal mol}^{-1}$ wurden ermittelt; der Face-to-Face-Komplex ist weniger stabil ($-1.48 \text{ kcal mol}^{-1}$), stellt aber trotzdem ein Minimum auf der Energiehyperfläche dar.^[1,28] Der Hauptbeitrag zur Wechselwirkungsenergie stammt von Di-

spersion,^[29] was die Wichtigkeit der Korrektur für Elektronenkorrelation in Berechnungen von Aren-Aren-Wechselwirkungen unterstreicht. Die Bestrebungen, die Probleme der Dispersionsberechnung mithilfe von Dichtefunktionaltheorie(DFT)-Methoden zu überwinden, wurden von Grimme et al. zusammengefasst.^[30] Laut Grimme sind π - π -Stapelwechselwirkungen ein besonderer Typ eines Elektronenkorrelationseffekts (Dispersion), der in großen aromatischen Systemen wirkt, wenn diese in unmittelbarer Nähe zueinander stehen.^[31] Für Systeme mit ≤ 10 Kohlenstoffatomen gibt es wenig theoretische Belege für eine besondere Rolle der π -Orbitale. Der Terminus „ π - π -Stapelung“ sollte daher eher als nützlicher geometrischer Deskriptor für den Wechselwirkungsmechanismus in ungesättigten Molekülen gesehen werden.

Substituenteneffekte auf Aren-Wechselwirkungen wurden in den letzten Jahren intensiv untersucht, meist mit der „Coupled-Cluster“-Theorie. Sinnokrot und Sherrill fanden, dass alle monosubstituierten Benzol-Benzol-Dimere in der gestapelten Anordnung stabiler als die entsprechenden unsubstituierten Benzoldimere sind, unabhängig vom elektronenziehenden- oder -schiebenden Charakter des Substituenten.^[32] Über ähnliche Resultate wurde von Hobza, Kim und Mitarbeitern berichtet.^[14a] Im Falle der Edge-to-Face-Anordnung^[33] wurde sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der Wechselwirkungsenergie gefunden, abhängig vom Substituenten. Elektronenziehende Substituenten in der *para*-Position des Edge-Arens (Abbildung 1d) erhöhen die Stabilität des T-förmigen substituierten Benzol-Benzol-Dimers, mit $\Delta\Delta E$ bis zu $-0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ für $X = \text{CN}$ oder NO_2 . Im Unterschied dazu führt ein Elektronendonor-Substituent, wie OH oder NH_2 , in dieser Position zu einer leichten Destabilisierung des Dimers. Eine Substitution des Face-Arens mit einem elektronenziehenden Substituenten (Abbildung 1e) destabilisiert das Dimer, wogegen das Einführen von Face-Donor-Substituenten stabilisierend wirkt. Dispersion und Austausch-Abstoßung liefern in allen Geometrien wichtigere Beiträge als die Elektrostatik zur Gesamtbindungsenergie des Dimers.^[33a] Nach Hobza, Kim und Mitarbeitern ist die Dispersionsenergie dominant in aromatischen Wechselwirkungen wobei diese zum Großteil durch Austausch-Abstoßung ausgeglichen wird. Trotzdem ist die elektrostatische Energie die bestimmende Kraft für Konformations- und Substituenteneffekte.^[14a]

Zuletzt wurden zunehmend auch „Through-Space“-Effekte bei der Erklärung der Substituenteneffekte in Betracht gezogen. Arnstein und Sherrill haben Beiträge von direkten Wechselwirkungen der Ringsubstituenten mit dem benachbarten Ring bei der parallel verschobenen Stapelwechselwirkung gefunden.^[34] Über solche direkten Wechselwirkungen wurde auch von Wheeler und Houk für substituierte Benzol-Benzol-Face-to-Face-Stapelungen berichtet.^[35] Die Autoren fanden, in Übereinstimmung mit früheren Studien,^[32] dass die Wechselwirkungsenergien aller substituierten Dimere attraktiver waren als die des Benzoldimers. Die π - π -Stapelwechselwirkungsenergien korrelieren mit dem Hammett-Substituentenparameter σ_m und wurden direkten elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Substituenten und dem unsubstituierten Ring zugeschrieben, mit einer



François Diederich, geboren 1952 im Großherzogtum Luxemburg, studierte Chemie an der Universität Heidelberg, wo er Diplom (1977), Doktorat (1979) und Habilitation (1985) abschloss. Von 1979 bis 1981 forschte er als Postdoktorand an der UCLA. Er kehrte nach Heidelberg zur Habilitation am MPI für medizinische Forschung zurück und wechselte 1985 als Acting Associate Professor wieder an die UCLA. Er wurde 1989 zum Full Professor ernannt und folgte 1992 einem Ruf an die ETH Zürich. Seine Forschung umfasst unter anderem molekulare Erkennung und strukturbasiertes Wirkstoffdesign, kohlenstofffreie molekulare Architekturen und optoelektronische Materialien.

Stabilisierung, die auch Dispersionswechselwirkungen involviert.

Durch ein Ausdehnen ihrer Untersuchungen auf zwei Arten von T-förmigen, monosubstituierten Benzol-Benzol-Dimeren (Edge- oder Face-Ring-substituiert; Abbildung 1d,e)^[36] fanden Wheeler und Houk wiederum eine Korrelation zwischen den Hammett-Substituentenparametern σ_m und der Wechselwirkungsenergie, in Übereinstimmung mit früheren Rechnungen.^[33] Direkte Wechselwirkungen, so wie die zwischen lokalen Dipolen, induziert durch Substituenten und den benachbarten Ring, tragen zum großen Teil zu den Substituenteneffekten bei. Ein weiterer bedeutender Beitrag stammt im Falle von Edge-Ring-substituierten Dimeren (Abbildung 1d) von Änderungen der Partialladungen der wechselwirkenden Edge-Wasserstoffatome und dadurch auftretenden Änderungen der attraktiven elektrostatischen Wechselwirkungen mit dem Face-Ring.

Kürzlich entwickelten Wheeler und Houk ein allgemeineres Bild der Dominanz des Through-Space-Effekts von Substituenten über deren Effekt auf das aromatische π -System.^[37] Die Autoren schlugen vor, dass Substituenten an aromatischen Ringen die lokale π -Elektronendichte nicht signifikant verändern, sondern nur deren elektrostatisches Potential (ESP). Sie führen aus, dass die Terminologie „elektronenreich“ und „elektronenarm“ für substituierte Arene streng genommen nicht angebracht ist, da der Hauptunterschied die Ladungsverteilung und nicht die π -Elektronendichte ist.

Arene mit mehreren Substituenten wurden auch mithilfe der Perturbationstheorie zweiter Ordnung untersucht.^[38] Alle Face-to-Face-Dimere waren stabiler als das Benzoldimer, mit additiven Substituenteneffekten, außer in Geometrien, bei denen die Substituenten genau übereinander angeordnet sind. Für T-förmige Dimere ist das Bild etwas komplexer, jedoch konnte ein Modell zur Vorhersage multipler Substituenteneffekte entwickelt werden, indem Hammett-Parameter und Polarisierbarkeiten in Betracht gezogen wurden.

Wang und Hobza berechneten die Bindungsenergien von Benzol mit verschiedenen sechsgliedrigen N-Heterocyclen und fanden, dass die Wechselwirkung mit zunehmender Zahl der N-Atome stärker wurde.^[39] Der Hauptteil der Wechselwirkungsenergie stammt von Dispersion; die elektrostatische Komponente wurde von einer stark ungünstigen Austausch-Abstoßung ausgeglichen. Die stabilsten Geometrien waren die parallel verschobene und die T-förmige Edge-to-Face-Geometrie. Vor Kurzem wurden die Fortschritte der Berechnung von Stapelwechselwirkungen mit Nukleobasen von Hobza und Kollegen zusammengefasst.^[24c] Rechnungen zeigten, dass π - π -Stapelung zwischen Basen in DNA- und RNA/DNA-Doppelhelices signifikant deren Vermögen zur Wasserstoffbrückenbildung erhöhen.^[40] Der größte Beitrag zur Stabilisierung der Komplexe stammt von dispersiven und nicht von elektrostatischen Wechselwirkungen. Stapelungen zwischen aromatischen Seitenketten von Aminosäuren und Nukleobasen wurden intensiv mit computergestützten Verfahren untersucht.^[41]

2.3. Ein vielfältiges Synthon für Kristall-Engineering

Aren-Aren-Dimere sind ein wichtiges supramolekulares Synthon,^[42] das häufig im Kristall-Engineering, besonders im Design von Flüssigkristallen, neuen Materialien und anderen Anwendungen genutzt wird.^[43] Parallelen zwischen der molekularen Erkennung in der festen Phase und in Lösung können gezogen werden, jedoch kommen bei der Kristallisation weitere Faktoren zum tragen: die Form der Moleküle, Packungseffekte und Kristallisationsbedingungen.^[1,44] Mehrere kristallographische Studien berichten von starken Deformationen von aromatischen Systemen zur Bildung günstiger π - π -Wechselwirkungen.^[45] Im Allgemeinen werden interplanare Abstände zwischen 3.4 und 3.6 Å für parallel gestapelte Arene beobachtet.^[1,5] Aren-Aren-Wechselwirkungen werden oft mit anderen Wechselwirkungen, z. B. Wasserstoffbrücken, verbunden, um neue Architekturen für supramolekulare Materialien zu generieren.^[46] Die Stärke der Wechselwirkungen in Flüssigkristallen, die in säulenförmigen Architekturen angeordnet sind, kann mit lateralen Substituenten an den aromatischen Kernen eingestellt werden.^[47] Weiterhin wurde der Einschluss von aromatischen Gästen in die Kavitäten von Kristallen, aufgebaut aus aromatischen Molekülen, beschrieben.^[48]

2.4. Modellstudien

Aren-Aren-Wechselwirkungen werden oft zur Bildung verschiedener supramolekularer Architekturen, wie Rotaxane und Catenane, genutzt. Wegen der Häufigkeit dieser interessanten Systeme verweisen wir den Leser auf einschlägige Aufsätze.^[49] Ausführliche Untersuchungen der Bindung von aromatischen Gästen in Cyclophanen,^[50] selbstorganisierten Cyclophanen^[51] und eleganten dreidimensionalen Käfigen, aufgebaut mithilfe der Selbstorganisation durch Übergangsmetallkoordination,^[52] wurden ebenfalls durchgeführt. Gebogene π -Systeme, wie Fullerene und schalenförmige Moleküle, gehen günstige konkav-konvexe π - π -Stapelkomplexiungen mit Kohlenstoffnanoringen,^[53] aber auch mit einer Vielzahl anderer Wirte wie Cyclotrimeratrylen mit Tetrathiafulvalen-Armen^[54] und Calix[6]arenen mit eingebauten Triptycen-Resten^[55] ein. Der Schwerpunkt dieses Abschnitts liegt auf neuen Modellstudien, die zur experimentellen Quantifizierung individueller Aren-Aren-Wechselwirkungen in Lösung durchgeführt wurden.

Waters hat Aren-Aren-Wechselwirkungen in wässrigen Puffern mithilfe von α -Helices und β -Hairpin-Peptiden ausführlich untersucht.^[56] Die zusätzliche Stabilisierung der α -Helices durch Wechselwirkungen benachbarter Paare (Phe-Phe, Phe-4,4'-Biphenylalanin und Phe-Perfluorphenylalanin (F₅-Phe)) betrug $\Delta\Delta G = -0.1$ bis -0.8 kcal mol⁻¹, wobei die Phe-Phe-Wechselwirkung die größte Stabilisierung bewirkte.^[56d] Die Phe-Phe-Wechselwirkung stabilisierte β -Hairpin-Systeme stärker als Glu-Lys-Salzbrücken.^[56b,57]

Ein ähnliches β -Hairpin-System (Abbildung 3a), das zwei Trp- und zwei Lys-Reste enthält, bindet Adenosintriphosphat (ATP) durch eine Kombination von elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem Phosphat und den positiv gela-

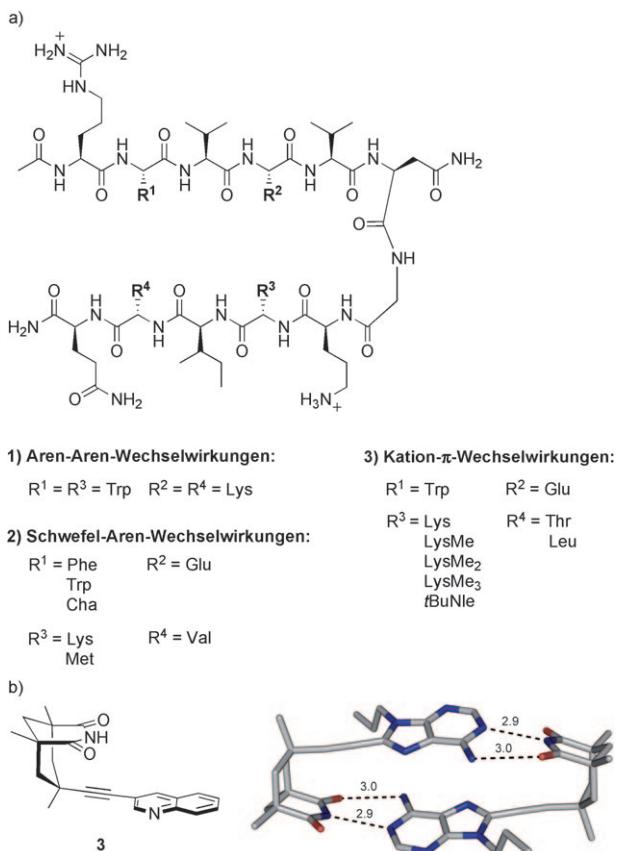


Abbildung 3. a) β -Hairpin-Peptide zur Untersuchung und Quantifizierung von Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen.^[56a, 185, 217b] Cha = Cyclohexylalanin, $t\text{BuNle}$ = *tert*-Butylnorleucin. b) Rezeptoren zur Untersuchung von Adenin-Wechselwirkungen in Lösung und in der festen Phase (CCDC-234433).^[58] Abstände in Å. Farocode: grau C, rot O, blau N.

denen Lys-Resten und π - π -Stapelung des Adenins mit den Trp-Seitenketten.^[56a] Die Bindungsaffinität von ATP in Acetatpuffer wurde mithilfe der Fluoreszenzspektroskopie bestimmt ($K_a = 5800 \text{ M}^{-1}$, $\Delta G = -5.1 \text{ kcal mol}^{-1}$; $T = 298 \text{ K}$), mit einem Beitrag von $-1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ der Arenwechselwirkungen. Die Assoziationskonstante der Komplexierung von Flavin-Mononukleotid (FMN) in Acetatpuffer wurde durch Fluoreszenzlösung zu $K_a = 2200 \text{ M}^{-1}$ bestimmt ($\Delta G = -4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$; $T = 298 \text{ K}$), wobei ein Beitrag von $-3.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ durch die Flavin-Trp-Wechselwirkung beigesteuert wird.^[56c]

Der Rebek-Imid-artige Rezeptor **3** (Abbildung 3b) enthält eine Chinolinplattform und bildet einen Komplex mit 9-Ethyladenin mit $\Delta G^\circ = -2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ in CDCl_3 ($K_a = 121 \text{ M}^{-1}$, $T = 295 \text{ K}$), wovon $-0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ den aromatischen Stapelwechselwirkungen zwischen Adenin und Chinolin zugeordnet wurden.^[58] Der Rezeptor mit einer Ethinadeninplattform bildete supramolekulare Dimere in der Festphase und in Lösung, mit einer Dimerisierungskonstante von $K_{\text{dim}} \geq 10^4 \text{ M}^{-1}$ in CDCl_3 bei 295 K (Abbildung 3b).

Molekulare Waagen wurden intensiv studiert, um nicht-kovalente Wechselwirkungen, besonders Aren-Aren-Kontakte, zu quantifizieren.^[59] Shimizu und Mitarbeiter untersuchten parallel verschobene Arenwechselwirkungen mithilfe

der molekularen Waage **4**, in der ein Phenylring in der gefalteten Konformation zu parallel verschobenen Stapelwechselwirkungen mit der Arenplattform gezwungen wird (Abbildung 4a).^[60] Durch Bestimmung des Verhältnisses der gefalteten zur ungefalteten Konformation mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bei 298 K in CDCl_3 konnte die Phenyl-Phenanthren-Wechselwirkung im gefalteten **4** als $\Delta G = -0.84 \text{ kcal mol}^{-1}$ und die Wechselwirkung mit der entsprechenden Pyrenplattform als $-1.01 \text{ kcal mol}^{-1}$ quantifiziert werden.^[60a] Die Präferenz zur gefalteten Konformation erhöht sich mit steigender Polarität des Lösungsmittels, von Benzol nach Acetonitril, wobei eine gute Korrelation mit dem empirischen Lösungsmittelpolaritätsparameter $E_T(30)$ gefunden wurde.^[61]

In einer Untersuchung von 2,4-substituierten Xylopyranosiden mithilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in CDCl_3 wurde gefunden, dass die Stapelwechselwirkung zweier Pyrensubstituenten die $^1\text{C}_4$ -Konformation, in der beide Substituenten axial stehen, um $-1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabilisiert.^[62] In Gegenwart polarer Lösungsmittel wie CD_3OD oder $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ wurde die Wechselwirkung ausgelöscht.

Wir haben Substituenteneffekte auf aromatische Edge-to-Face-Wechselwirkungen durch Bestimmung des Faltungsgleichgewichts von unterschiedlich substituierten molekularen Torsionswaagen,^[63] die von Tröger-Basen abgeleitet sind, in C_6D_6 und CDCl_3 untersucht (Abbildung 4b).^[64] Die bestimmten Energien für die beiden Waagentypen, **5** mit einem unsubstituierten und **6** mit einem CF_3 -substituierten Edge-Ring, unterschieden sich drastisch. Eine von der Natur des Substituenten am Face-Ring unabhängige Faltungspräferenz wurde für **5** gemessen.^[64a,c] In der CF_3 -substituierten Torsionswaage **6** ist das wechselwirkende Edge-Proton stärker positiv polarisiert, und dadurch ist die Wechselwirkung mit der unsubstituierten Face-Komponente um $\Delta\Delta G = -0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ (C_6D_6) verstärkt. Interessanterweise wurde nun eine starke Abhängigkeit der Faltungspräferenz von der Natur des Substituenten am Face-Ring beobachtet, und eine exzellente Korrelation zwischen der freien Faltungsenthalpie ΔG und den Hammett-Parametern σ_m des Face-Substituenten wurde sowohl in C_6D_6 als auch in CDCl_3 gefunden (Abbildung 4b). Die freien Faltungsenthalpien (ΔG) der Konformere reflektieren die Stärke der Edge-to-Face-Wechselwirkungen und reichen von -0.05 ($R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{NO}_2$) bis $-0.93 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{NH}_2$) in C_6D_6 und von -0.08 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{NHAc}$) bis $-0.65 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($R^1 = \text{CF}_3$, $R^2 = \text{NHAc}$) in CDCl_3 . Basierend auf den Analysen von Kim und Mitarbeitern^[33b] wurden die Substituenteneffekte durch einen dominanten Beitrag der Dispersionswechselwirkung zur gesamten freien Wechselwirkungsenthalpie erklärt, wobei sich die Kräfte der Elektrostatisik und der Austausch-Abstoßung ausgleichen. Das ähnliche Verhalten in beiden Lösungsmitteln widerspricht früheren Vorhersagen von Cockcroft und Hunter^[65] auf Basis eines einfachen elektrostatischen Solvatisierungmodells.^[66] Insgesamt sind die beobachteten Substituenteneffekte in guter Übereinstimmung mit den oben besprochenen Ergebnissen der Rechnungen von Kim,^[33b] Sherrill^[33a] und Houk.^[36]

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Ōki^[67] haben sich Triptycenderivate^[68] als nützliche Torsionswaagen zur Un-

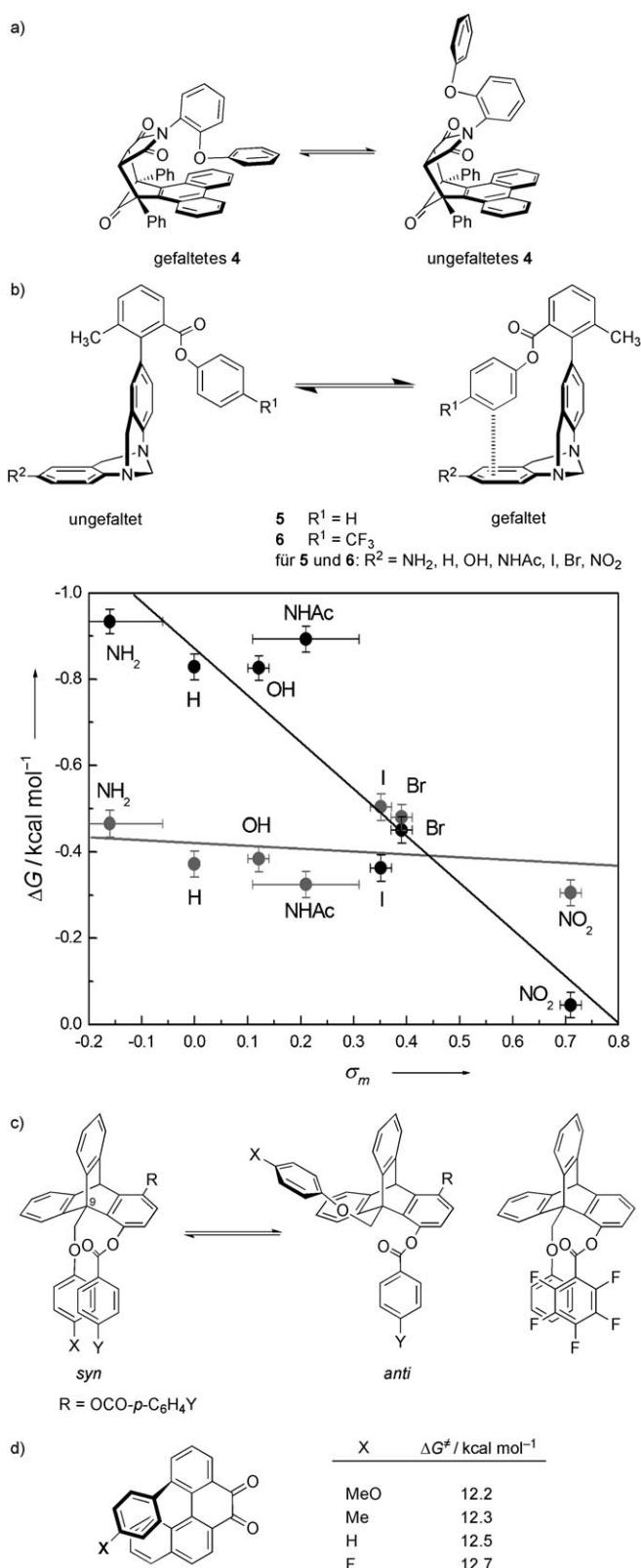


Abbildung 4. a-d) Molekulare Waagen zur Untersuchung und Quantifizierung von Aren-Aren-Wechselwirkungen.^[60a, 64c, 69a,b, 70, 142a] Der Graph in (b) zeigt die experimentellen freien Faltungsenergien in C_6D_6 für 5 und 6 in Abhängigkeit von der Substitution des Face-Rings. Die abweichenen Datenpunkte für NHAc-Substituenten sind auf zusätzliche orthogonale C-F...C=O-Wechselwirkungen in der gefalteten Konformation zurückzuführen. Farocode: grau 5, schwarz 6.

tersuchung intramolekularer Wechselwirkungen bewährt. Gung und Mitarbeiter nutzten dieses System, um parallel verschobene Stapelwechselwirkungen in verschiedenen *para*-substituierten Arenen zu untersuchen.^[69] Die langsame Rotation um die C(9)-CH₂-Bindung ermöglicht eine Bestimmung des Verhältnisses von gefaltetem *syn*- und ungefaltetem *anti*-Konformer mithilfe von Tieftemperatur-¹H-NMR-Spektroskopie in CDCl₃ (Abbildung 4c). Attraktive Wechselwirkungen wurden gefunden, wenn sowohl die X- als auch die Y-Substituenten elektronenziehende Gruppen waren oder wenn ein Substituent ein elektronenziehender und der andere ein elektronenschiebender war.^[69a,b] In CDCl₃ reichte die freie Faltungsenthalpie $\Delta G^\ddagger_{anti \rightarrow syn}$ von +0.20 (X = Y = Me; Abbildung 4c) bis $\leq -1.65 \text{ kcal mol}^{-1}$ (X = NMe₂, MeO, CF₃; Y-Phenyl: 3,5-Dinitrophenyl). Stärkere Wechselwirkungen wurden bei einem Austausch von Y-C₆H₄ durch aromatische N-Heterocyclen gefunden.^[69c] In Übereinstimmung mit theoretischen Vorhersagen^[39] wurden freie Faltungsenthalpien ΔG^\ddagger von -0.16 (X = NMe₂, Y-Phenyl: 4-Pyridyl) bis -0.91 kcal mol⁻¹ (X = NMe₂, Y-Phenyl: 6-Pyrimidyl) in CDCl₃ gemessen.

Cozzi, Siegel und Mitarbeiter untersuchten parallel verschobene π - π -Stapelungen in zwei Serien von Benzophenanthren-Modellsystemen mit unterschiedlich *para*-substituierten Phenylringen (Abbildung 4d) durch Bestimmung der Unterschiede der Rotationsbarriere um die Biarylbindung mithilfe von VT-¹H-NMR-Spektroskopie in [D₈]THF.^[70] Analog zu deren früherem 1,8-Diarylnaphthalin-Modellsystem^[71] nahm die Rotationsbarriere (ΔG^\ddagger) in beiden Serien mit zunehmend elektronenziehenden Substituenten zu. Eine ausgezeichnete Korrelation mit den Hammett-Parametern σ_p wurde gefunden, was die Rolle der polaren π -Effekte unterstreicht.

Chemische Doppelmutationszyklen sind ein leistungsfähiges Hilfsmittel zur Aufgliederung und Quantifizierung nichtkovaler Wechselwirkungen in Lösung.^[72] Sie wurden zuerst durch Hunter und Mitarbeiter bekannt gemacht, die diese in ihrem supramolekularen Reißverschluss anwendeten, um Substituenteneffekte auf aromatische Stapelwechselwirkungen zu untersuchen (Abbildung 5; siehe auch Abschnitt 6).^[73] In CDCl₃ reichen diese Wechselwirkungen ($\Delta\Delta G$) von +0.4 bis -0.8 kcal mol⁻¹ (T = 298 K), abhängig von den Substituenten an den aromatischen Ringen. Obwohl

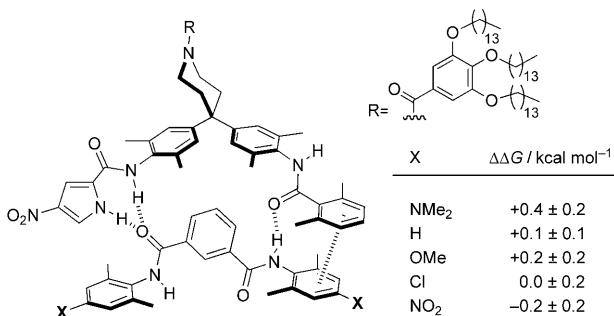
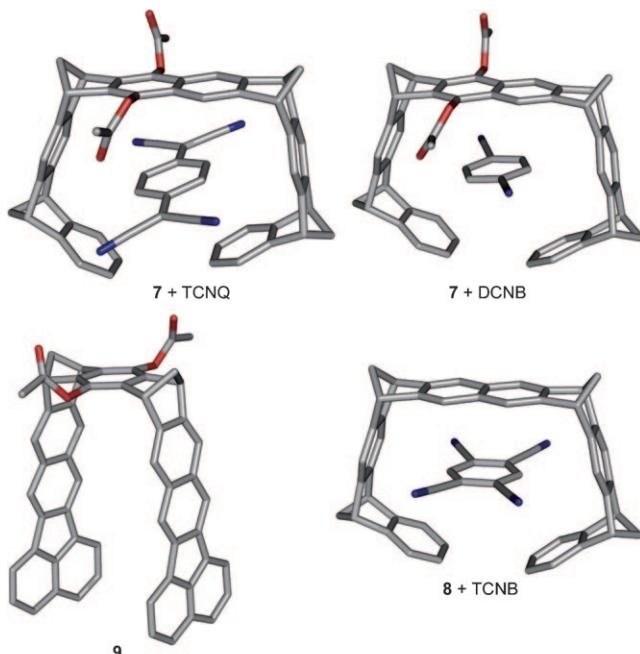


Abbildung 5. Ein supramolekularer Reißverschlusskomplex zur Untersuchung von Substituenteneffekten auf aromatische Stapelwechselwirkungen in chemischen Doppelmutationszyklen.^[73]

die Haupttrends der Stapelungsenergien durch Elektrostatisit erklärt werden konnten, war ein einfaches ESP-Oberflächenmodell nicht ausreichend, um die Substituenteneffekte angemessen zu beschreiben. Dies wurde hauptsächlich direkten Through-Space-Wechselwirkungen zugeschrieben.

Unter den vielen molekularen Pinzetten und Klemmen, die zur Gastkomplexierung hergestellt wurden,^[74] waren die rigiden, präorganisierten Systeme von Klärner und Mitarbeitern, wie **7–9**, die einträglichsten im Bezug auf quantitative Erkenntnisse der molekularen Erkennung in aromatischen Wirten (Abbildung 6).^[75] Diese Systeme binden bevorzugt an



Wirt	Gast	K_d / M^{-1}	T / K	Lösungsmittel
7	DCNB	110	298	CDCl ₃
	TCNB ^[b]	7.3×10^5	298	CHCl ₃
8	TCNQ	$> 10^5$	294	CDCl ₃
	TCNB	$> 10^5$	294	CDCl ₃
9	TCNQ	580	298	CDCl ₃
	TCNB	920	298	CDCl ₃
	TNF ^[a]	3.3×10^5	298	CHCl ₃

[a] durch spektrophotometrische Titration
 [b] durch spektrofluorimetrische Titration
 $DCNB = 1,4\text{-Dicyanbenzol}$
 $TCNB = 1,2,4,5\text{-Tetracyanbenzol}$
 $TCNQ = \text{Tetracyanchinodimethan}$
 $TNF = 9\text{-Dicyanmethylene-2,4,7-trinitrofluoren}$

Abbildung 6. Molekulare Pinzetten und Klemmen komplexieren elektronenarme Arene mit hoher Bindungsaffinität (CCDC-222267, -222268, -618377, -682029).^[75a,g] Farbcode: grau C, rot O, blau N.

neutrale, elektronenarme aromatische Gäste, vermittelt durch aromatische π - π -Stapelungen und T-förmige Edge-to-Face-Wechselwirkungen, aber auch an kationische Gäste (siehe Abschnitt 6). Komplexierung findet in organischen Lösungsmitteln wie CDCl₃ und, im Falle von geeignet funktionalisierten Pinzetten, auch in Wasser statt. Die Strukturen der Komplexe in Lösung wurden ¹H-NMR-spektroskopisch

abgeleitet, was auch thermodynamische und kinetische Quantifizierungen der Wirt-Gast-Komplexierung lieferte. Die vorgeschlagenen Komplexgeometrien in Lösung wurden für die Festphase durch eine große Zahl von Kristallstrukturen bestätigt (Abbildung 6).^[75f] Insbesondere ESP-Oberflächen waren gut geeignet, um die Triebkraft der Bindung zu erklären und zu visualisieren: Die stark negative ESP-Oberfläche der Innenseite der Kavitäten von Pinzetten und Klemmen ermöglicht günstige polare Wechselwirkungen mit eingeschlossenen elektronenarmen Gästen.^[75a,b] Keine Komplexbildung wurde mit elektronenreichen Arenen beobachtet.^[75d] Dispersion und C-H \cdots π -Wechselwirkungen sind in diesen Systemen, die eine große Strukturvielfalt durch Verlängerung der aromatischen Seitenwände ermöglichen, ebenfalls wirksam. Dies ist in Abbildung 6 durch die Benzo[*k*]fluoranthen-Klemme **9** veranschaulicht.^[75g]

Eine Vielzahl von Beispielen für Anwendungen von Aren-Aren-Wechselwirkungen für die Struktur und Funktion von supramolekularen Systemen und deren Nutzung in der Polymerchemie und Chromatographie wurde seit dem Erscheinen des ersten Aufsatzes publiziert.^[1] Ausgesuchte Beispiele sind selbstorganisierte π -Stapelungen^[76] funktionaler Farbstoffe, wie Bis(merocyanin)-Pinzetten,^[77] Naphthalin- und Perylendiimid-Farbstoffe mit alternierendem Elektronendonor- und Elektronenakzeptor-Charakter,^[78] Bisverbindungen aus Chinoxalin-verbrückten, Biphenyl-verknüpften Resorcin[4]arenen,^[79] Hexakis(*para*-substituierte-phenylethynyl)triindole,^[80] Glycoluril-basierte molekulare Klemmen^[81] und selbstorganisierte Koordinationskäfige.^[82] Auch die Untersuchungen zu π -Stapelungen von Porphyrinen und Porphyrinoiden sprengen den Rahmen dieses Aufsatzes. Jedoch sollte erwähnt werden, dass ein Phenyl-substituiertes, N-invertiertes („N-confused“) Zn^{II}-Porphyrin über eine koordinative N-Zn-Bindung in einer trimeren Anordnung selbstorganisiert und dabei ein Benzoltrimer bildet.^[83] Im Vergleich zum Analogon ohne Phenylgruppe ist das Trimer durch die drei aromatischen Ringe um $\Delta\Delta G = -2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler, wobei ein Stabilisationsenthalpie-Inkrement von $\Delta\Delta H \approx -1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro Wechselwirkungsfläche bei 298 K mit Hilfe von VT-¹H-NMR-Studien in einer Mischung aus [D₈]Toluol und [D₅]Pyridin gemessen wurde.

Neue Techniken bieten neuartige Einblicke: Die Strukturen von Benzol und Toluol in der flüssigen Phase wurden mit hochauflösender Neutronendiffraktion, zusammen mit H/D-Isotopenmarkierung, entschlüsselt. Für Benzol betrug die Koordinationszahl an Nachbarmolekülen in der ersten Schale ungefähr 12,^[84] was der Koordinationszahl in kristallinem orthorhombischem Benzol entspricht.^[1] Bei Abständen der Ringzentroide von $< 5 \text{ \AA}$ wurde eine Präferenz für parallel verschobene π - π -Kontakte beobachtet, wogegen die orthogonale Y-förmige Geometrie, in der zwei Wasserstoffatome auf den benachbarten Ring gerichtet sind, bei größeren Abständen von $> 5 \text{ \AA}$ dominiert.^[84] Rasterkraftmikroskopie (AFM) wurde zur Erforschung der π - π -Stapelwechselwirkungsenergien von Pyrenen und Perylenen auf der Ebene von Einzelmolekülen angewendet.^[85]

2.5. C-H···π-Wechselwirkungen

C-H···π-Wechselwirkungen sind in der Chemie und der Biologie allgegenwärtig. Ihre Natur und Erscheinung sind auf der Webseite von Nishio dokumentiert,^[86] die eine Datenbank mit Publikationen über C-H···π-Wechselwirkungen enthält; der Leser sei auf diese wertvolle Quelle verwiesen, die durch Aufsätze ergänzt wird.^[87] Darum werden diese Wechselwirkungen hier nur kurz diskutiert. C-H···π beschreibt die Wechselwirkungen nichtaromatischer C-H-Reste mit aromatischen Ringen und sollte nicht mit T-förmigen Edge-to-Face-Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen verwechselt werden.

Berechnungen der C-H···π-Wechselwirkungen wurden auf hohem theoretischem Niveau (CCSD(T))^[88] für Komplexe von Benzol mit verschiedenen kleinen Molekülen durchgeführt.^[89] Die C-H···π-Wechselwirkung ist schwach: Die Energie des Benzol-Methan-Komplexes beträgt berechnete $-1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ in der Gasphase.^[88] Charakteristisch für die C-H···π-Wechselwirkung sind eine günstige dispersive Komponente und ein kleiner elektrostatischer Beitrag, was in einer geringen Richtungsabhängigkeit der Wechselwirkung resultiert. Aktivierte C-H···π-Kontakte, wie die zwischen Benzol und Acetylen oder Chloroform, haben eine deutlich höhere Stabilisierungsenergie, teilweise bedingt durch die größere Acidität der wechselwirkenden C-H-Reste, aber hauptsächlich wegen der durch die polarisierbaren Substituenten erhöhten Dispersion. Tsuzuki und Fujii verglichen C-H···π-Kontakte mit Wasserstoffbrücken (z.B. O-H···π, N-H···π) und zeigten, dass C-H···π-Kontakte wegen des unterschiedlichen Charakters der Wechselwirkung nicht als Wasserstoffbrücken angesehen werden können.^[88] Dispersion ist die Hauptursache für C-H···π-Wechselwirkungen, wogegen Wasserstoffbrücken hauptsächlich elektrostatischer Natur sind. Neuerdings können C-H···π-Wechselwirkungen in Proteinen sogar direkt in atomarer Auflösung NMR-spektroskopisch beobachtet werden.^[90a]

Davis und Mitarbeiter erzielten einen lang erwarteten Durchbruch in der Entwicklung synthetischer Rezeptoren zur Sacchariderkennung in wässriger Lösung.^[91] Sie entwickelten käfigartige Systeme, die nicht nur laterale Wasserstoffbrücken mit den eingeschlossenen Zuckermolekülen eingehen, sondern die Gäste auch sandwichartig zwischen zwei aromatischen Biphenyl- oder *m*-Terphenylresten einschließen, wie in Abbildung 7a für den selektiven Zellobioserezeptor **10** gezeigt wird.^[92] Die aktivierte C-H-Einheiten der komplexierten Saccharide gehen effiziente C-H···π-Wechselwirkungen mit den aromatischen Oberflächen ein, was der Schlüssel zur Bildung von 1:1-Komplexen mit Assoziationskonstanten von bis zu 1000 M^{-1} in Wasser war. Diese synthetischen Lectine ähneln hinsichtlich Potenz und Selektivität ihren biologischen Gegenstücken, die ebenfalls C-H···π-Wechselwirkungen mit den Seitenketten aromatischer Aminosäuren zur Komplexierung verwenden. Es sollte hier angemerkt werden, dass die Wichtigkeit dieser Interaktionen für die Kohlenhydraterkennung schon lange vorher von Lemieux^[93] vorhergesagt und von Quiocho und Mitarbeitern in eleganten kristallographischen Studien enthüllt wurde.^[94]

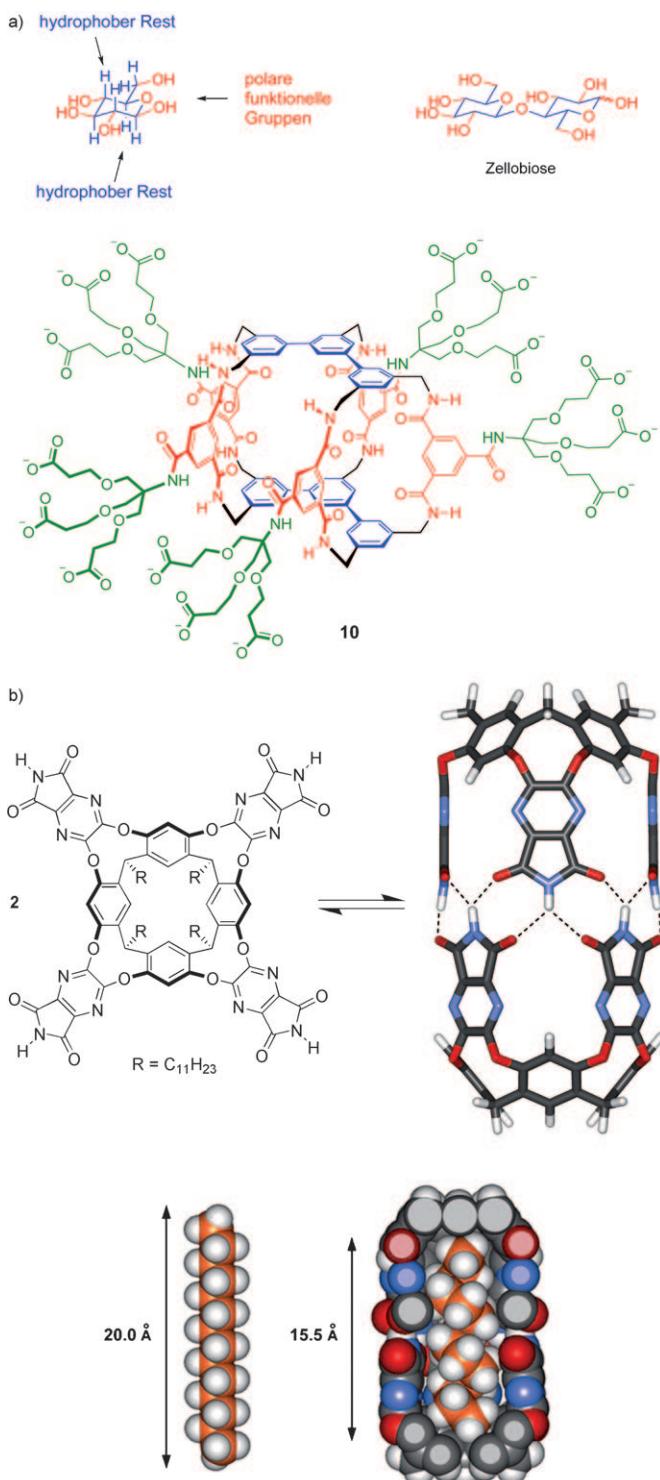


Abbildung 7. a) Das Lectinmimetikum **10** bindet selektiv Zellobiose in Wasser wegen der Komplementarität der hydrophilen und hydrophoben Reste.^[92] b) Oben: Ein Tetraimidkavitand bildet ein Dimer mit einem 15.5 Å langen Hohlraum.^[97b] Unten: *n*-Decan bindet in der all-*anti*-Konformation, das längere *n*-Tetradecan wird jedoch in die *cis*-Konformation gezwungen, um in den Hohlraum zu passen. Die *cis*-Spannung wird durch C-H···π-Wechselwirkungen kompensiert. Farbcodes: grau C_{Kavität}, orange C_{Ligand}, rot O, blau N.

Waters und Mitarbeiter untersuchten C-H \cdots π -Wechselwirkungen in einem β -Hairpin-System.^[95] Die freien Stabilisierungsenthalpien der Kohlenhydrat- π -Wechselwirkungen ($\Delta\Delta G^\circ$) betragen zwischen -0.5 und -0.8 kcal mol $^{-1}$ in wässriger Lösung, abhängig von der Natur der wechselwirkenden Arene und der Kohlenhydrate.^[96]

Rebek und Mitarbeiter studierten die Präferenz der Konformation langkettiger Alkane,^[97] die im abgegrenzten Raum von Kavitanden^[98] und selbstorganisierten Kapseln^[99] eingeschlossen sind (Abbildung 7b). Zahlreiche enge C-H \cdots π -Wechselwirkungen stabilisieren diese Komplexe, und die 1 H-NMR-Signale der Alkane erscheinen stark hochfeldverschoben. Um ein optimales Ausfüllen des Raumes zu erreichen und Wasserkontakte zu vermeiden, falten die Alkylketten in eine helikale Konformation nach der Komplexbildung durch Kavitanden in wässriger Lösung. In den Kapseln falten sie zu Helices, sobald der Platz für die stabilere anti-periplanare Gesamtkonformation nicht ausreicht.

Als ein letztes Beispiel erzielten Martín und Mitarbeiter die chirale Erkennung von Aminosäurederivaten durch einen optisch aktiven synthetischen Rezeptor in CDCl_3 , wobei C-H \cdots π -Wechselwirkungen als hauptsächliche Triebkraft zur energetischen Unterscheidung der beiden diastereomeren Komplexe fungieren.^[100] Eine einzige C-H \cdots π -Wechselwirkung eines optisch aktiven Wirts mit einem Enantiomer eines Trp-Gasts wurde über einen Doppelmutationszyklus mit einem Wert von $\Delta\Delta G = -0.98$ kcal mol $^{-1}$ (298 K, CDCl_3) bestimmt, was etwa 70 % der beobachteten chiralen Differenzierung beträgt.

2.6. Aren-Aren-Wechselwirkungen in der organischen Synthese

Aren-Aren-Wechselwirkungen können eine signifikante Rolle in der organischen Synthese spielen, und dies wurde in mehreren Aufsätzen dokumentiert.^[101] Frühere Arbeiten zeigten, dass aromatische T-förmige Edge-to-Face-Wechselwirkungen in enantioselektiven Reduktionen eine bedeutende Rolle spielen können.^[102] Ein Effekt dieser Wechselwirkungen auf die Ausbeute und/oder Selektivität wurde für unterschiedliche Transformationen vorgeschlagen: intra- und intermolekulare photochemische Reaktionen,^[103] allylische Oxidationen,^[104] Ruthenium-katalysierte Transferhydrierungen,^[105] Titan-katalysierte Oxidationen von Sulfiden^[106] und andere.^[107] Zwei Beispiele illustrieren diese Fortschritte (Abbildung 8).

In asymmetrischen Allylierungen von aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden wurden Umsatz und Enantioselektivität erhöht, wenn die Reaktion von elektronenarmen Benzaldehyden in Gegenwart von einem Methoxy-naphthalin enthaltenden Isochinolin-N-oxid-Katalysator durchgeführt wurde, ganz im Unterschied zu Phenyl- oder Elektronendonor-substituierten Aldehyden.^[108] Dies lässt auf eine Beteiligung von Aren-Aren-Wechselwirkungen zwischen dem reagierenden Aldehyd und dem Katalysator schließen. Zusätzlich gestützt wird diese Interpretation durch den Abfall der Selektivität beim Austausch des Lösungsmittels von CH_2Cl_2 gegen CH_3CN . Die Enantioselektivität wurde

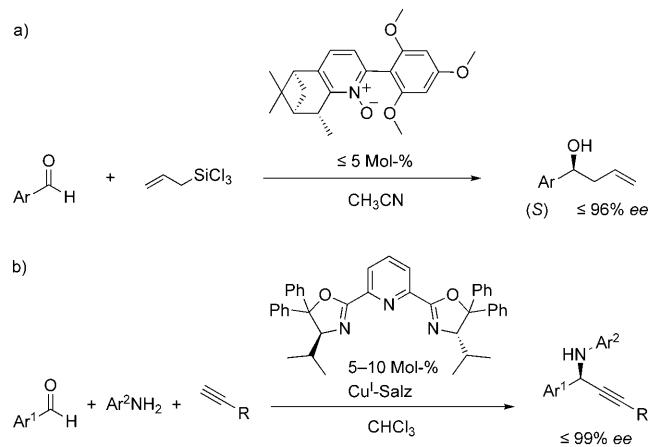


Abbildung 8. Hohe Enantioselektivitäten durch π - π -Wechselwirkungen wurden erzielt a) in der Allylierung von aromatischen Aldehyden mit chiralen Pyridin-artigen N-Oxiden^[108b] und b) in der Drei-Komponenten-Synthese von Propargylaminen.^[109]

durch Einsatz eines elektronenreichen Trimethoxyphenyl-N-oxid-Katalysators noch weiter verstärkt (Abbildung 8a).

π - π -Stapelwechselwirkungen wurde auch ein Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Synthese aromatischer Propargylamine zugeschrieben (Abbildung 8b).^[109] Ein chiraler Cu^1 -Komplex mit einem Pyridinbis(oxazolin)-Liganden katalysierte die Reaktion aromatischer Aldehyde mit Aminen und Alkinen zu Propargylaminen mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität. Im postulierten Übergangszustand komplexiert der Ligand das Substrat in einer Weise, die zwei T-förmige Edge-to-Face- und eine π - π -Stapelwechselwirkung ermöglicht, wodurch eine Seite vom Angriff des Kupferacetylids geschützt wird.

3. Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen

Perfluorbenzol bildet 1:1-Cokristalle mit Benzol.^[110] Der Schmelzpunkt des Cokristalls (297 K) ist dabei signifikant höher als derjenige von Kristallen der beiden Einzelkomponenten (jeweils um die 278 K). In Kristallen von reinem Benzol oder reinem Hexafluorbenzol sind Edge-to-Face-Orientierungen vorherrschend. Im Unterschied dazu sind parallele Stapelungen von alternierenden Perfluorbenzol- und Benzolringen charakteristisch für die Cokristalle. Dies resultiert in säulenförmigen Anordnungen. Eine negative Abweichung vom Raoult'schen Gesetz weist auf eine attraktive Wechselwirkung hin.^[111] Der Abstand zwischen den beiden aromatischen Ringflächen reicht von 3.4 bis 3.8 Å.

Die Quadrupolmomente von Perfluorbenzol ($+32 \times 10^{-40} \text{ Cm}^2$) und Benzol ($-29 \times 10^{-40} \text{ Cm}^2$) unterscheiden sich drastisch.^[112] Interessanterweise zeigt 1,3,5-Trifluorbenzol fast kein Quadrupolmoment ($+3 \times 10^{-40} \text{ Cm}^2$). ESP-Oberflächen sind in Abbildung 9 gezeigt. Die säulenförmige Packung der Perfluorbenzol-Benzol-Cokristalle ist das Resultat der Optimierung von Quadrupol-Quadrupol-, Dispersions- und C-H \cdots F-C-Wechselwirkungen und wurde in mehreren Übersichtsartikeln diskutiert.^[1, 28, 113] Die Stärke der $\text{C}_6\text{H}_6\text{-C}_6\text{F}_6$ -Wechselwirkung liegt gemäß Rechnungen im Bereich von

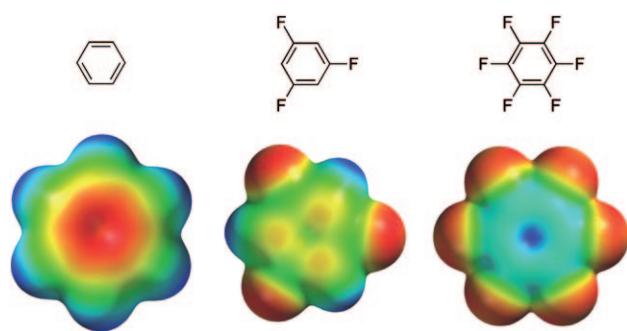


Abbildung 9. ESP-Oberflächen von C_6H_6 (links), $1,3,5-C_6H_3F_3$ (Mitte) und C_6F_6 (rechts; Spartan, B3LYP/6-31G(d)).

–3.7 bis –5.6 kcal mol^{-1} .^[114] In Lösung wurden freie Wechselwirkungsenthalpien von –0.2 bis –1.0 kcal mol^{-1} für verschiedene Perfluoraren-Aren-Aggregate in chemischer^[115] und kürzlich auch in biologischer Umgebung^[116] gemessen.

3.1. Perfluoraren-Aren-Paare: ein vielseitiges supramolekulares Synthon für Kristall-Engineering

Das dimere Parallelstapelungsmotiv von Perfluorarenen mit Arenen hat vielfältige Anwendungen als supramolekulares Synthon^[42a] für Kristall-Engineering gefunden.^[1,111,113b,c,117] Alternierendes Stapeln führt oft zu endlos langen, säulenartigen Strukturen. Das Synthon kann sich in binären Mischungen von Molekülen bilden, wobei eines einen unsubstituierten und das andere einen fluorierten aromatischen Ring aufweist (z. B. C_6H_6 und C_6F_6). Öfter jedoch werden die beiden Aren- und Perfluorarenreste über passende Verbindungsstücke zu einer einzigen molekularen Spezies verknüpft, die anschließend eine Selbstorganisation unter Bildung des Synthons eingeht.

Außer durch Stapelwechselwirkungen werden Kristalle mit dem supramolekularen Perfluoraren-Aren-Synthon durch reichlich vorhandene C-H···F-C-Kontakte stabilisiert. Die Wasserstoffbrücken-Natur dieser Kontakte bleibt umstritten.^[113a,d,118] Natürlich ist die Form der Moleküle ein weiterer bestimmender Faktor der Packungsgeometrie.^[111]

Das Synthon wurde für Kristalle ohne weitere direktionale Wechselwirkungen^[119] (wie Wasserstoffbrücken), für Kristalle zusammen mit weiteren direktionalen Wechselwirkungen^[120] und für Kristalle mit metallorganischen Komplexen verwendet.^[121]

Wichtige Lektionen können aus diesen umfangreichen Arbeiten, denen eine große Strukturdiversität zugrunde liegt, gelernt werden. Obwohl viele Kristallstrukturen von starken direktionalen Wechselwirkungen, wie H-Brücken und Metallkoordination, dominiert werden, manifestieren sich Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen häufig sogar in markanter Weise in deren Beisein. Dies ist in Abbildung 10 anhand des Übergangsmetallkomplexes **11**, der lange Stäbchen bildet, sowie des binären Pentafluorbenzoates-Diphenylacetylen-Systems, das in einem Ziegelmauer(„Brick-Wall“)-Motiv kristallisiert, illustriert. Ohne die Präsenz von direktionalen Wechselwirkungen werden Perfluoraren-Aren-Wechselwir-

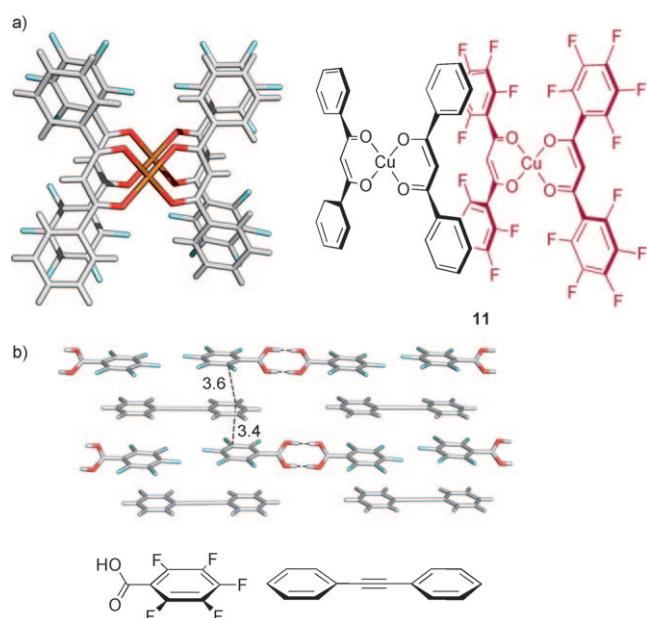


Abbildung 10. Perfluorophenyl-Phenyl-Wechselwirkungen a) bestimmen die Kristallpackung von **11** und ergeben lange Stäbe (CCDC-650334)^[121h] und b) generieren ein Ziegelmauermotiv in 1:1-Kristallen von Diphenylacetylen und Pentafluorbenzoësäure (CCDC-205458).^[120a] Abstände in Å. Farbcodes: grau C, türkis F, rot O, orange Cu.

kungen dominant. In binären Mischungen bilden sich Aren-Perfluoraren-Komplexe üblicherweise mit einer 1:1-Stöchiometrie, wobei manchmal auch 2:1-Komplexe erhalten wurden.^[119e] Wichtig beim Design der Kristallstrukturen ist die Form der Moleküle: Sowohl die verwendeten Verbrückungen der Arene und Perfluorarene^[119f,h,i,m] als auch angehängte Substituenten^[119j] beeinflussen die Kristallpackung stark. Moleküle, die mehr als zwei aromatische Reste tragen, können Kombinationen aus parallel gestapelten Perfluoraren-Aren- und Edge-to-Face-Aren-Aren-Wechselwirkungen eingehen, was in einer noch größeren Komplexität und einer räumlichen Ausdehnung in drei Dimensionen resultiert.^[119g]

Zahlreiche Anwendungen für dieses supramolekulare Synthon zeichnen sich ab. Flexible Koordinationsnetzwerke können eine Gast-abhängige Struktur aufweisen.^[121i] Müllen und Mitarbeiter haben einen konkaven, polycyclischen, aromatischen Kohlenwasserstoffwirt entwickelt, der C_6F_6 als Gast in der Kristallstruktur einschließt.^[122] Chirale Binol(1,1'-binaphthalin-2,2'-diol)-Derivate mit einem oder zwei fluorierten, sechsgliedrigen Ringen wurden zur Herstellung homochiraler, gewundener Säulenstrukturen im Kristall verwendet.^[119i] Das Perfluoraren-Aren-Synthon hat Anwendung in kristallinen Chromophoren für elektronische und optoelektronische Applikationen gefunden.^[117] Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen wurden auch durch Rastertunnelmikroskopie (STM) auf Metalloberflächen untersucht.^[123]

3.2. Reaktionssteuerung und Katalyse

Frauenrath und Mitarbeiter setzten Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen in topochemischen Polymerisationen von

Buta-1,3-dienen zu Poly(diacetylen) in kristalliner Phase ein.^[124] Das supramolekulare Synthon richtet die Diacetylen-Reste der Monomere in einer geeigneten Geometrie zur Polymerisation unter UV-Strahlung aus. Kristalline Monomere ohne das Synthon und dadurch ohne die benötigte räumliche Ausrichtung polymerisierten nicht.

Vermehrt wird über die Kontrolle katalytischer Prozesse durch intermolekulare Wechselwirkungen berichtet. So wurde die Regioselektivität einer Kupfer-freien 1,3-dipolaren Cycloaddition von Alkinen mit Aziden über Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen gesteuert.^[125] Das Synthon wurde auch für makrocyclische Ringschluss-Metathesen (RCM) eingesetzt, um die Ausbeute der gebildeten Cyclophane in CH_2Cl_2 oder Toluol zu erhöhen (Abbildung 11).^[126] Der Pentafluorphenylrest in **12** schirmt eine Seite des aromatischen Rings durch intramolekulare Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen ab. Dies zwingt die beiden 1-Hexenyl-substituenten in eine Position auf der gegenüberliegenden Seite und ermöglicht die Reaktion zu **13**. In Abwesenheit des C_6F_5 -Rests wurden Mischungen aus Dimer und Oligomeren erhalten. Die benötigten Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen blieben sogar bei erhöhten Temperaturen ($\leq 110^\circ\text{C}$) und in Gegenwart kompetitiver Lösungsmittel wie Toluol wirksam.

Biscoe und Breslow berichteten über die selektive Reduktion von Diketonen in Wasser mit $\text{LiC}_6\text{F}_5\text{BH}_3$.^[127] Günstige intermolekulare Wechselwirkungen des C_6F_5 -Rests mit den aromatischen Substituenten des Substrats steigerten die Reduktionsgeschwindigkeit einer aromatischen gegenüber einer aliphatischen Ketogruppe. Eine Selektivität von bis zu 91:9 wurde in D_2O erzielt. Ein günstiger Effekt von Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen auf die Enantioselektivität einer Ti(TADDOLato)-katalysierten Sulfonylierung von β -Ketoestern mit PhSeCl wurde von Jereb und Togni gefunden.^[128] Die Reaktion eines Perfluoraren-Substrats erfolgte mit 72 % ee im Unterschied zu 62 % ee für ein nichtfluoriertes Aren. Eine asymmetrische Photocyclisierung eines achiralen Diarylethens wurde in fester Phase über Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen erreicht.^[129] Cokristallisation mit achiralem Octafluorornaphthalin resultierte in einer chiralen kristallinen Umgebung, welche die Transformation in hoch enantioselektiver Weise ermöglichte (> 99 % ee). Im Unterschied dazu wurde eine racemische Mischung in Lösung erhalten.

3.3. Computergestützte Studien

Tsuzuki et al. untersuchten die wichtigsten Geometrien des $\text{C}_6\text{F}_6\text{C}_6\text{H}_6$ -Dimers mit CCSD(T)-Metho-

den (Abbildung 12).^[130] Die bevorzugte Geometrie ist die parallel verschobene ($\Delta E = -5.38 \text{ kcal mol}^{-1}$), gefolgt von der Face-to-Face-Geometrie ($\Delta E = -5.07 \text{ kcal mol}^{-1}$), mit jeweiligen interplanaren Abständen von 3.6 und 3.5 Å. Die T-förmigen Geometrien sind viel weniger stabil (-1.74 und $-0.88 \text{ kcal mol}^{-1}$), hauptsächlich wegen verringriger Dispersionswechselwirkungen und eines ungünstigen elektrostatischen Beitrags. In allen Geometrien liefern Dispersionswechselwirkungen den Großteil der Stabilität. Die Richtungsabhängigkeit der Wechselwirkung wird sowohl durch Dispersion als auch durch Elektrostatik bestimmt, wobei letztere zusätzliche Quadrupol-Wechselwirkungen enthält.^[131] Andere Studien zeigen ebenfalls eine beherrschende Rolle der Dispersion in Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen an.^[119, 132] Im Moment sieht es danach aus, dass kein dominanter Effekt von den Quadrupol-Wechselwirkungen aus geht.

Substituenteneffekte ($\text{X} = \text{CN}, \text{F}, \text{H}, \text{Me}, \text{NH}_2, \text{NMe}_2$) auf $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}-\text{C}_6\text{F}_6$ -Komplexe wurden bis zum MP2(voll)/aug-cc-pVDZ-Theorieniveau berechnet.^[133] Parallel verschobene Dimergeometrien zeigten sich dabei als stabiler als Face-to-Face-Geometrien.^[133a] Die Stabilität stieg besonders dann an, wenn sich ein Substituent direkt über dem C_6F_6 -Ring befand. Die höchste Stabilität wurde für $\text{X} = \text{NMe}_2$ berechnet, was einem Charge-Transfer-Effekt zugeschrieben wurde.^[133a, 134]

3.4. Biologische Systeme

Der Effekt von Organofluor auf die Bindung und Selektivität der Protein-Ligand-Komplexierung wird zurzeit in-

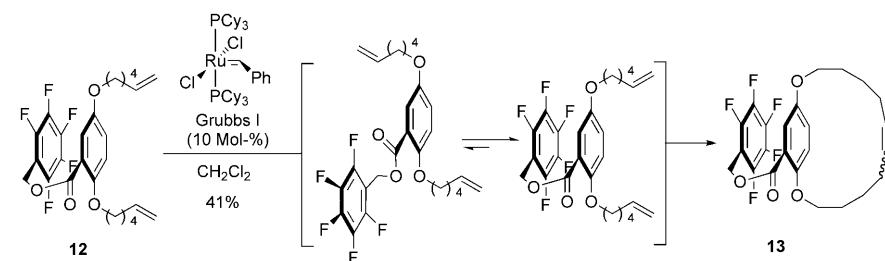


Abbildung 11. Verbesserung der Cyclophanausbeute einer durch Pentafluorphenyl-Phenyl-Wechselwirkungen vermittelten Ringschluss-Metathese.^[126a]

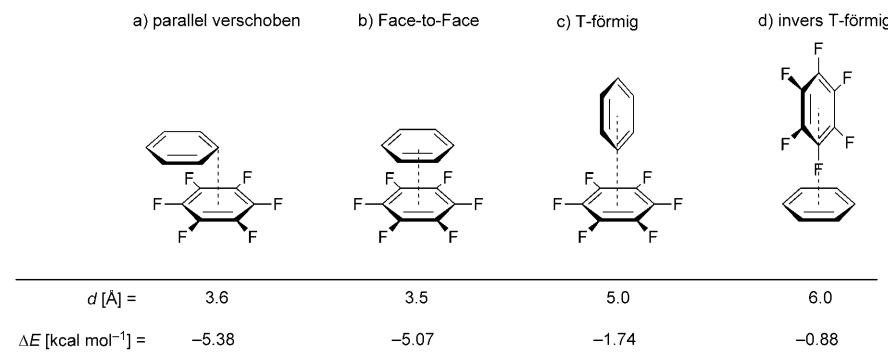


Abbildung 12. Geometrien, Abstände und CCSD(T)-Wechselwirkungsenergien des Hexafluorbenzol-Benzol-Dimers.^[130]

tensiv untersucht.^[135] In diesem Zusammenhang werden auch die molekularen Erkennungseigenschaften von Perfluorphenyrringen in Liganden, die an biologische Rezeptoren gebunden sind, untersucht.^[136] Eine Analyse der Ergebnisse und das Aufstellen von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs) kann jedoch dadurch kompliziert werden, dass attraktive Wechselwirkungen zwischen einem fluorierten Inhibitor und aromatischen Seitenketten eines Proteins durch ungünstige Wechselwirkungen maskiert werden, wenn einige der Fluorosubstituenten in eine elektronenreiche Umgebung des Proteins zeigen.

Der Effekt eines C_6F_5 -Rests auf die Sekundärstruktur von Peptiden, Oligomere von N-substituierten Glycinen, wurde mithilfe von NMR- und CD-Spektroskopie in CH_3CN bestimmt.^[137] Konstrukte mit alternierenden Phenyl- und Pentafluorphenyl-Seitenketten wurden angefertigt und der Einfluss ihrer Stapelung auf die Konformation untersucht. Der Einbau von C_6F_5 -Substituenten resultierte in helikalen Peptiden, im Unterschied zu den ansonsten bevorzugten, gewundenen Schleifen.

Der Effekt einer Phe \rightarrow F_5 -Phe-Mutation auf die Faltung eines Proteins mit 35 Aminosäuren, das „Chicken Villin Headpiece Subdomain“ (cVHP), das in einer diskreten tertiären Struktur faltet, wurde durch Gellman und Mitarbeiter untersucht.^[138] Insgesamt sieben Mutanten von drei wechselwirkenden Phe-Ringen (Phe6, Phe10 und Phe17) wurden hergestellt, jedoch resultierte nur die Mutation von Phe10 in einem stabilisierenden Effekt auf die Proteinfaltung im Vergleich zum Wildtyp ($\Delta G_{\text{Faltung}} = -2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Die anderen Mutationen hatten keinen oder sogar einen destabilisierenden Effekt auf das Protein (ΔG bis zu $+0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$), was die Bedeutung einer passenden Wechselwirkungsgemometrie, die repulsive Kontakte vermeidet, unterstreicht.

Stapelwechselwirkungen von zwei Phenyl-Pentafluorphenyl-Paaren wurden im homodimeren De-novo-Protein α_2D , das ein Dreihelixbündel in Wasser bildet, untersucht (Abbildung 13).^[116a] Phe \rightarrow F_5 -Phe-Mutanten wurden synthe-

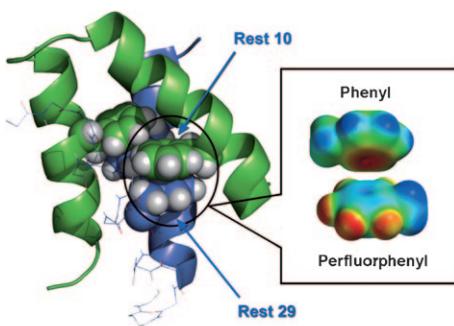


Abbildung 13. Drei-Helixbündel-Struktur des künstlichen homodimeren Proteins α_2D mit jeweils gestapelten Phe- und F_5 -Phe-Ringen in Position 10 und 29 (PDB-Code: 1QP6).^[116a]

tisiert, und die Faltung der Monomere zu Heterodimeren wurde mithilfe von resonantem Fluoreszenzenergietransfer (FRET), NMR-Spektroskopie und temperaturabhängigen Denaturierungsstudien analysiert. Ein chemischer Doppelmutationszyklus enthüllte, dass jedes Phenyl-Pentafluorphenyl-

Paar bis zu $\Delta G = (-1.0 \pm 0.3) \text{ kcal mol}^{-1}$ zur Stabilität des Dimers beiträgt.

Das C_6H_5 - C_6F_5 -Synthon wurde auch in Nukleinsäuren verwendet.^[139] Nukleobasen wechselwirken dabei unterschiedlich mit Arenen und Perfluorarenen.^[140] So bindet 9-Ethyladenin besser an einen synthetischen Rezeptor (analog zu 3 in Abbildung 3) durch Stapelungen mit einem Naphthyl- ($\Delta G = -2.49 \text{ kcal mol}^{-1}$) als mit einem Perfluornaphthylring ($\Delta G = -1.88 \text{ kcal mol}^{-1}$).

3.5. Modellsysteme

In einer Vielzahl von Modellstudien wurde die Energetik des Perfluoraren-Aren-Synthons in Lösung untersucht.^[141] Gung und Mitarbeiter stellten eine auf Triptycen basierende molekulare Waage her (Abbildung 4c), die in der gefalteten *syn*-Konformation eine nahe Face-to-Face- C_6H_5 - C_6F_5 -Wechselwirkung eingeht, die in der *anti*-Konformation nicht vorliegt.^[142] Die *syn*-Konformation ist besonders dann bevorzugt, wenn die beiden stapelnden Ringe eine entgegengesetzte Polarität aufweisen. So wurde mit einem *p*-NMe₂-substituierten Phenoxyring und einem angehängten $C_6F_5CO_2$ -Rest ein $\Delta G_{\text{anti} \rightarrow \text{syn}}$ von $-0.99 \text{ kcal mol}^{-1}$ in $CDCl_3$ gemessen (293 K). Bei einer schrittweisen Reduzierung der Zahl an F-Atomen des Benzolesters von $C_6F_5CO_2$ bis $C_6H_4FCO_2$ ($\Delta G_{\text{anti} \rightarrow \text{syn}} = +0.72 \text{ kcal mol}^{-1}$) nimmt die Triebkraft der Faltung ab, und die *anti*-Konformation ist bevorzugt.

Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen wurden von Hunter und Mitarbeitern in chemischen Doppelmutationszyklen mit Reißverschluss-Komplexen untersucht (Abbildung 5).^[73, 143] Freie-Enthalpie-Inkremeante ΔG für Stapelwechselwirkungen mit einem C_6F_5 -Ring wurden ¹H-NMR-spektroskopisch in $CDCl_3$ (293 K) bestimmt, und die Ergebnisse zeigten entgegengesetzte Substituenteneffekte gegenüber der Stapelung mit einem nichtfluorierten Phenylring. Elektronenreiche Arene bevorzugen Stapelungen mit dem C_6F_5 -Ring, und Änderungen der ΔG -Werte von -0.76 (*p*-NMe₂) bis $+0.05 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*p*-NO₂) wurden beobachtet.

Die molekulare Pinzette **14** (Abbildung 14) wurde auf ihre Fähigkeit zur Komplexierung von aromatischen Gästen zwischen zwei C_6F_5 -Ringen hin untersucht.^[144] ¹H-NMR-spektroskopische Titrationen zeigten, dass die Komplexstabilität um so höher ist, je stärker elektronenreich das interkalierte Areal ist: *N,N,N',N'*-Tetramethylphenylen-1,4-diamin wurde mit $\Delta G = -1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (THF, 300 K) am stärksten gebunden.

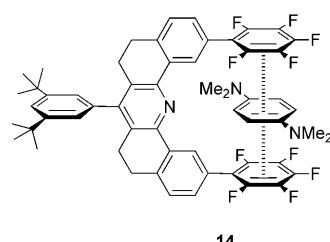


Abbildung 14. Molekulare Pinzette zur Komplexierung von elektronenreichen aromatischen Gästen.^[144a]

4. Wasserstoffbrücken zu aromatischen Systemen

Wasserstoffbrücken sind sehr weit verbreitet, mit Bindungsenergien von -0.2 bis -40 kcal mol $^{-1}$ ^[145] und mit einem durchschnittlichen Freie-Enthalpie-Inkrement $\Delta\Delta G$ einer traditionellen neutralen Wasserstoffbrücke in wässriger Lösung von bis zu -1.5 kcal mol $^{-1}$ ^[146]. Wasserstoffbrücken zu π -Systemen liefern dagegen eher schwache Freie-Enthalpie-Beiträge. Eine Vielzahl experimenteller und theoretischer Studien wurde durchgeführt, um Wechselwirkungsgeometrien und Energien derartiger Wasserstoffbrücken zu klären.^[147] Einige dieser Untersuchungen werden im Folgenden besprochen.

N-H- $\cdots\pi$ - und O-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen kommen häufig in Proteinen vor; in einer PDB-Suche mit 592 Proteinkristallstrukturen fanden Steiner und Koellner, dass durchschnittlich eine von elf aromatischen Aminosäuren π -Wasserstoffbrücken akzeptiert. Im Falle von Tryptophan, dem potentesten Akzeptor, ist es sogar jede sechste.^[148] Diese schwachen Wasserstoffbrücken können auch die Konformation von Molekülen beeinflussen.^[87b] Im Allgemeinen beträgt der Abstand zwischen dem Wasserstoffbrücken-Donoratom und dem Zentroid des aromatischen Ringes 3.2 – 3.8 Å.^[148] was z. B. für cyclische Anilintrimere beobachtet wurde.^[149]

Wasserstoffbrücken-Kontakte zwischen der N-H-Einheit von Amin- und Amidresten mit Seitenketten aromatischer Aminosäuren tragen signifikant zur Stabilität von Proteinen und zur Protein-Ligand-Bindung bei.^[150] Die N-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen zwischen Amiden und Seitenketten aromatischer Aminosäuren wurden mithilfe von Peptidmodellsystemen identifiziert und untersucht,^[151] z. B. im Falle der Ligandenbindung an Chk1-Kinase,^[152] in der der aromatische Ring des Inhibitors ($K_i = 26$ nm) N-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen mit der Amid-NH-Gruppe von Ser147/Asp148 eingeht (Abbildung 15).^[153]

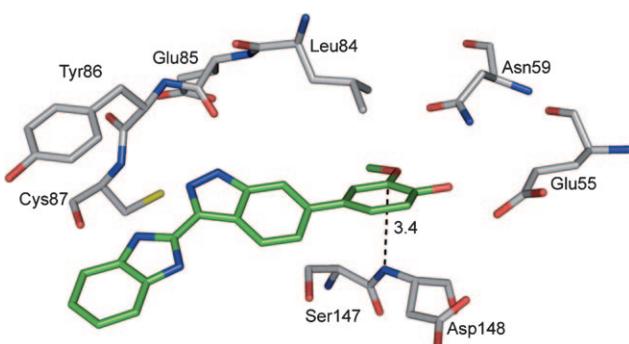


Abbildung 15. N-H- $\cdots\pi$ -Wasserstoffbrücken zwischen Ser147/Asp148 der Chk1-Kinase und dem Phenylrest des Inhibitors (Auflösung: 2.60 Å, PDB-Code: 2C3K).^[153] Abstände in Å. Farbcode: grau C_{Protein}, grün C_{Ligand}, rot O, blau N, gelb S.

4.1. Physikalische und theoretische Aspekte

Mehrere Rechnungen zur Geometrie und Stärke der O-H- $\cdots\pi$ - und N-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkung wurden durchgeführt.^[13e, 16a, 154] In der stabilsten Geometrie der O-H- $\cdots\pi$ -

Wechselwirkungen von Wasser mit Benzol ist das Wasserstoffmolekül über dem Zentrum des aromatischen Rings lokalisiert, wobei ein Wasserstoffatom in Richtung des Zentrums des Rings zeigt (Abbildung 16a).^[28] Es wurde festgestellt,

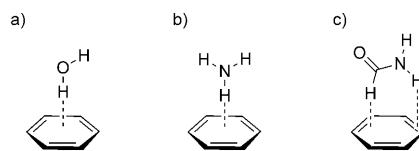


Abbildung 16. Die stabilsten Wechselwirkungsgeometrien für a) die O-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkung von Wasser mit Benzol, b) die N-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkung von Ammoniak mit Benzol und c) die Wechselwirkung von Formamid mit Benzol.^[28]

dass diese einzähnige Bindungsgeometrie stabiler als die zweizähnige ist. Ähnliche Resultate wurden für das Ammoniak-Benzol-Dimer gefunden (Abbildung 16b): Die einzähnige Bindungsgeometrie ist gegenüber der zwei- und dreizähnigen begünstigt, und das Ammoniakmolekül befindet sich bevorzugt über dem Zentrum des aromatischen Rings.

Ab-initio-Studien von Tsuzuki et al. zeigten, dass die Wechselwirkung zwischen Benzol und Ammoniak oder Wasser eine signifikante Dispersionskomponente aufweist; ihre Richtungsabhängigkeit wird jedoch hauptsächlich von elektrostatischen Wechselwirkungen kontrolliert.^[155] Die Wechselwirkungsenergie des Wasser-Benzol-Komplexes ist höher als die des Ammoniak-Benzol-Komplexes (-3.17 gegenüber -2.22 kcal mol $^{-1}$). Die stabilste Geometrie für Formamid ist die zur T-förmigen N-H- $\cdots\pi$ -Wasserstoffbrückenbindung befähigte, mit berechneten Interaktionsenergien von bis zu -4.0 kcal mol $^{-1}$ (Abbildung 16c).^[28, 156] N-Methylformamid bindet nach Rechnungen auf dem CCSD(T)/CBS-Niveau mit einer Stabilisierungsenergie von ca. -5.0 kcal mol $^{-1}$ sowohl in der gestapelten als auch in der T-förmigen Geometrie.^[157] Eine Solvatisierung durch Wasser schwächt die O-H- $\cdots\pi$ - und N-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen um 1–2 kcal mol $^{-1}$ ab.^[158]

4.2. Energetische Aspekte aus experimentellen Studien

Die energetischen Aspekte der N-H- $\cdots\pi$ - und O-H- $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen wurden mit verschiedenen Methoden und Modellsystemen untersucht,^[159] und einige werden im Folgenden besprochen. Zheng et al. nutzten die 2D-IR-Vibrations-Echo-Spektroskopie, um die Bindung von Phenol an *p*-Xylol, Benzol und Brombenzol zu analysieren.^[160] Berechnungen der elektronischen Struktur zeigten, dass der Bindungsmodus des Phenol-Benzol-Komplexes in der Gasphase aus O-H- $\cdots\pi$ - und Edge-to-Face-Wechselwirkungen besteht. Die Dissoziationszeitkonstante τ_d der Komplexe verkürzt sich beim Wechsel von Elektronendonator- zu Elektronenakzeptorsubstituenten an dem mit Phenol wechselwirkenden Aren. Die Bindungsenthalpien ΔH° , bestimmt durch Messungen der Temperaturabhängigkeit der Komplexierungsgleichgewichte mittels IR-Absorption, wurden zu -2.23 , -1.67 und -1.21 kcal mol $^{-1}$ für die Phenol-*p*-Xylol-, Phenol-Benzol-

bzw. Phenol-Brombenzol-Komplexe bestimmt. Die Stabilisierungsenthalpie des Indol-Benzol-Komplexes wurde mit $-5.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ mithilfe von Massen-analysierten Schwellenwert-Ionisations-Experimenten bestimmt, und computergestützte Studien auf dem CCSD(T)-Niveau stützten die vorgeschlagene N-H \cdots π -Wechselwirkungsgeometrie des Komplexes.^[161]

Hughes und Waters untersuchten die Auswirkungen der Acylierung der Lys-Seitenkette auf die Wechselwirkung mit Trp in einem β -Hairpin-System mithilfe von Doppelmutationszyklen und fanden ähnliche Wechselwirkungsenergien für Lys-Trp und LysAc-Trp, jeweils -0.30 und $-0.34 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[162] NMR-spektroskopische Studien in D_2O (pH 4.0, 50 mM $[\text{D}_3]\text{NaOAc}$) bei 298 K zeigten eine Hochfeldverschiebung des Amidprotons von LysAc, was auf Wechselwirkungen mit der aromatischen Seitenkette von Trp hinweist.

Intramolekulare O-H \cdots π -Wechselwirkungen wurden durch Verfolgen des Konformerengleichgewichts von disubstituierten Dibenzobicyclo[3.2.2]nonanen mithilfe von ^1H -NMR-Spektroskopie in CDCl_3 bei 298 K untersucht (Abbildung 17; siehe auch Abschnitt 5).^[163] Die Alkohole **15a** und

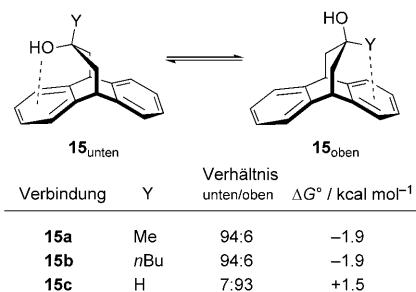


Abbildung 17. Konformationsgleichgewicht des funktionalisierten Dibenzobicyclo[3.2.2]nonan-Modellsystems zur Untersuchung der Stärke von O-H \cdots π -Wechselwirkungen.^[163]

15b mit einem Alkylrest richten bevorzugt das Proton der Hydroxygruppe auf den aromatischen Ring ($\Delta G^\circ = -1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$), wogegen im sekundären Alkohol **15c** die Hydroxygruppe wegen ihrer größeren Abmessung gegenüber der des Wasserstoffatoms in Richtung des Lösungsmittels zeigt. In einer folgenden Studie wurde die O-H \cdots π -Wechselwirkung mit der N-H \cdots π -Wechselwirkung durch Substitution der Hydroxygruppe in **15a** mit einer Aminogruppe verglichen, wobei die O-H \cdots π -Wechselwirkung in CDCl_3 bei 298 K um 1 kcal mol^{-1} stabiler war.^[164]

5. Schwefel-Aren-Wechselwirkungen

Die Natur der Schwefel-Aren-Wechselwirkung wurde in zahlreichen Studien untersucht, die das Thema umfassender Übersichtsartikel waren.^[1,165] Met wird in Proteinkomplexen genauso oft wie Phe und Trp in unmittelbarer Nähe zu Trp angetroffen, und ungefähr 50% der Kontakte treten mit der Face-Seite des aromatischen Rings auf.^[165f,166] Abbil-

dung 18 zeigt die wichtigsten Wechselwirkungsgeometrien für die Seitenketten von a) Met und b) Cys mit aromatischen Ringen. Die Positionierung von Met-Seitenketten über der

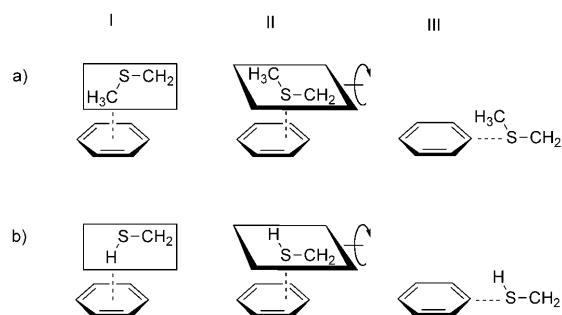


Abbildung 18. Geometrien für Met-Aren- und Cys-Aren-Wechselwirkungen in Proteinen: Die Pfeile verdeutlichen die Variation der Winkel zwischen der Fläche des aromatischen Rings und der Fläche des jeweiligen Me-S-CH₂- und H-S-CH₂-Fragments.

Face-Seite, mit Abständen des S-Atoms von $<4 \text{ \AA}$ zu den Kohlenstoffatomen des aromatischen Rings, ist genauso häufig wie die Positionierung an der Edge-Seite des Rings.^[165f] Andererseits zeigte eine CSD-Suche eine Präferenz von C-S-C-Fragmenten für die Edge-Seite von aromatischen Ringen (Abbildung 18a.III) in kleinen Molekülen.^[165d] Rechnungen weisen darauf hin, dass die Seitenkette von Cys vorzugsweise mit der aromatischen Face-Seite über einen S-H \cdots π -Kontakt wechselwirkt (Abbildung 18b.I).^[165e] Trotzdem zeigen PDB-Suchen, dass Cys in Proteinen hauptsächlich in der Geometrie gemäß Abbildung 18b.II^[165f] vorliegt, was mit der starken Präferenz von Cys (82 % von allen Cys), als konventioneller Wasserstoffbrückendonor zu O oder N zu fungieren, erklärt wird.^[165e] Zusätzlich liegen 90 % der Cys-Reste in Proteinen als Disulfid (Cystin) vor.^[167] Manche Studien berichten sogar von einer Präferenz für die Geometrie gemäß Abbildung 18b.III in Proteinen.^[165e,168] Folglich sollte der Ausdruck „Schwefel-Aren-Wechselwirkung“ als starke Vereinfachung angesehen werden,^[1] da sie in viele verschiedene Wechselwirkungsmodi unterteilt werden kann: S \cdots π -, S-H \cdots π -, S-C-H \cdots π - und C-H \cdots S-Wechselwirkungen.^[56d]

Schwefel-Aren-Wechselwirkungen sind hauptsächlich dispersiver Natur, obwohl die Geometrie der Assoziation durch Elektrostatik beeinflusst werden kann. Ein Konsens früherer Studien an biologischen- und Modellsystemen quantifiziert den ΔG -Wert dieser Wechselwirkung zu -0.5 bis $-1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[1,56d]

5.1. Biostrukturanalyse

Ein wichtiges Charakteristikum der Schwefel-Aren-Wechselwirkung ist die Häufigkeit von Met-Seitenketten in der Nachbarschaft von Adeninresten, wie mit einer Relibase^[169]-Suche in der PDB für ATP in Kinasen und für andere enzymgebundene Adenin-basierte Kofaktoren, wie S-Adenosylmethionin^[170] (SAM) gezeigt wurde (Abbildung 19). Met-Seitenketten sind auch an der Bindung anderer Nu-

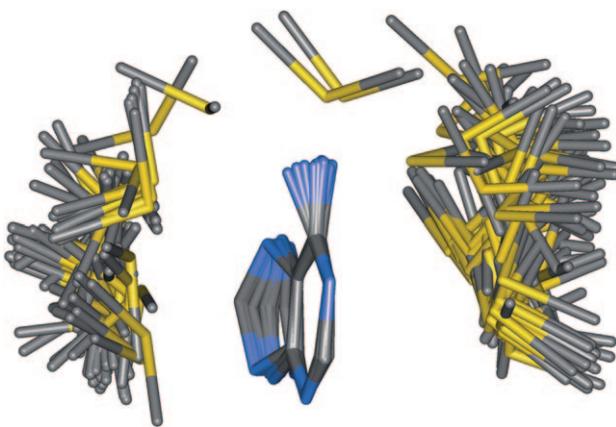


Abbildung 19. Überlagerung von 225 Met-Seitenketten in unmittelbarer Nähe zu Adenin, gefunden in 129 Kristallstrukturen der PDB. Abstände bis zu 4.2 Å von dem NH₂-substituierten Kohlenstoffatom in Position 6 zum Schwefelatom wurden gefunden. Die Suche wurde mit Relibase + 3.0.1 durchgeführt.^[169] Farbcode: grau C, blau N, gelb S.

kleobasen und Analoga beteiligt,^[171] besonders heteroaromatischer Analoga des Adenins von ATP in niedermolekularen Kinasehemmern.

Mehrere PDB-Suchen sind in den letzten Jahren in der Literatur erschienen. Chakrabarti und Mitarbeiter untersuchten die Umgebung von zweiwertigem Schwefel in Proteinen (Abbildung 20).^[167,172] Die gefundenen Schwefel-Aren-Wechselwirkungen treten am häufigsten bei Abständen von 3.6–4.3 Å (nächste Atom-Atom-Kontakte) auf, mit einem Maximum bei 3.9 Å. In allen Geometrien ist der Schwefel vom Zentrum verschoben ($\theta = 30\text{--}90^\circ$), was offensichtlich günstigere Wechselwirkungen mit dem aromatischen Ring zur Folge hat. Das antibindende σ^* -Orbital der S-C-Bindung orientiert sich bevorzugt in Richtung der π -Elektronenwolke, wogegen das freie Elektronenpaar des Schwefels zum partiell positiv geladenen (δ^+) Rand des Arens zeigt.

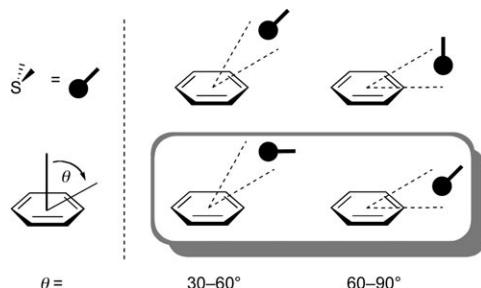


Abbildung 20. Bevorzugte Wechselwirkungsgeometrien für Met und Cys mit aromatischen Ringen (Phe, Tyr, Trp und His), aus der PDB extrahiert.^[172] Die markierten Geometrien werden häufiger beobachtet als die oben dargestellten Geometrien.

Wechselwirkungen treten am häufigsten bei Abständen von 3.6–4.3 Å (nächste Atom-Atom-Kontakte) auf, mit einem Maximum bei 3.9 Å. In allen Geometrien ist der Schwefel vom Zentrum verschoben ($\theta = 30\text{--}90^\circ$), was offensichtlich günstigere Wechselwirkungen mit dem aromatischen Ring zur Folge hat. Das antibindende σ^* -Orbital der S-C-Bindung orientiert sich bevorzugt in Richtung der π -Elektronenwolke, wogegen das freie Elektronenpaar des Schwefels zum partiell positiv geladenen (δ^+) Rand des Arens zeigt.

Eine weitere PDB-Studie zeigte, dass Met-Seitenketten oft in der Nähe von π -Donoren (ca. 22 %), wie aromatischen Ringen aber auch Amiden, vorkommen.^[173] Interessanterweise haben die Autoren sehr häufig C-H···S-Kontakte (ca. 40 %) beobachtet, was für eine starke Tendenz von Met zur

Bildung dispersiver Wechselwirkungen spricht. Cys-Seitenketten zeigen oft Kontakte zu π -Donoren (ca. 30 %) und C-H-Fragmenten (ca. 20 %). Das höhere Verhältnis von π - zu C-H-Kontakten des Cys gegenüber dem im Fall von Met weist auf eine Präferenz für S-H··· π -Wasserstoffbrücken-artige Wechselwirkungen über disperse Wechselwirkungen hin.

Die folgenden kristallographischen Beispiele – unter vielen^[174] – für Schwefel-Aren-Wechselwirkungen in Protein-Ligand-Komplexen unterstreichen den Einfluss dieser Wechselwirkung auf die Affinität und Selektivität der Ligandenbindung. Carell und Mitarbeiter bestimmten die Kristallstruktur einer Cisplatinläsion in DNA-Polymerase η (Abbildung 21 a).^[175] Die Seitenkette von Met74 der Polymerase ist in einen Kasten aus drei Nukleobasen eingebunden, was signifikant zur Stabilisierung der gefalteten Geometrie der Läsion beiträgt. Dies inhibiert auch die weitere Bewegung der Polymerase entlang der DNA-Kette.

Die Struktur des Komplexes der p53-transaktivierenden Domäne und der Pleckstrin-Homologiedomäne des Transkriptionsfaktors b1 (Tfb1) wurde mit NMR-Spektroskopie gelöst (Abbildung 21 b).^[176] Die Trp-Seitenkette von p53 geht S···Aren-Wechselwirkungen mit Met59 von Tfb1 an der Be- rührungsfläche der Proteine ein. Die Aktivität nahm durch Mutation von Met59 zu Ala um den Faktor 12 ab.

Cokristallstrukturen der ligandenabhängigen Transkriptionsfaktoren Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor- γ (PPAR γ) und - α (PPAR α) wurden bestimmt (Abbildung 21 c).^[177] Die Strukturen zeigen, dass die Selektivität des Inhibitors **16** ($EC_{50}(\text{PPAR}\alpha) = 0.03 \mu\text{M}$; $EC_{50}(\text{PPAR}\gamma) = 0.21 \mu\text{M}$) partiell durch zusätzliche S-H··· π -Wechselwirkungen mit Cys276 in PPAR α erklärt werden kann.

5.2. Computergestützte Studien

$\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Aren}$ -Wechselwirkungen mit verschiedenen Arenen, z. B. Benzol,^[168,178] Naphthalin,^[154e] Azulen,^[179] polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAHs),^[180] Indol^[181] und andere Heterocyclen,^[178b] wurden in aktuellen computergestützten Studien bevorzugt untersucht. Verschiedene Rechenmethoden und Kraftfelder wurden verwendet, um die Wechselwirkungsenergien zu berechnen. Die meisten Studien kommen zum Schluss, dass die Wechselwirkung hauptsächlich dispersiver Natur ist.^[154e,178b,179,181] Elektrostatische Beiträge spielen auch eine Rolle^[178a] und sind von der gleichen Größenordnung in $\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Aren}$ - und $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Aren}$ -Komplexen; Dispersion ist jedoch viel stärker im ersten Fall.^[181] Deshalb eignen sich Rechnungen, die den starken dispersiven Beitrag berücksichtigen, am besten zur Untersuchung der Wechselwirkung. In der bevorzugten Wechselwirkungsgeometrie von $\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Benzol}$ befindet sich der Schwefel über dem Zentroid des aromatischen Rings, und die Wasserstoffe sind auf den Ring gerichtet (Abbildung 22 a);^[168] eine Desymmetrisierung der Geometrie durch Verschiebung des Schwefels wurde jedoch auch gefunden.^[182] Der $\text{H}_2\text{S} \cdots \text{Benzol}$ -Komplex ist nicht streng C_{2v} -symmetrisch, da ein Wasserstoffatom des H_2S stärker in Richtung der aromatischen Fläche ausgerichtet ist (um circa 30° geneigt), wodurch eine C_s -Geometrie resultiert. Dies lässt darauf schließen, dass die

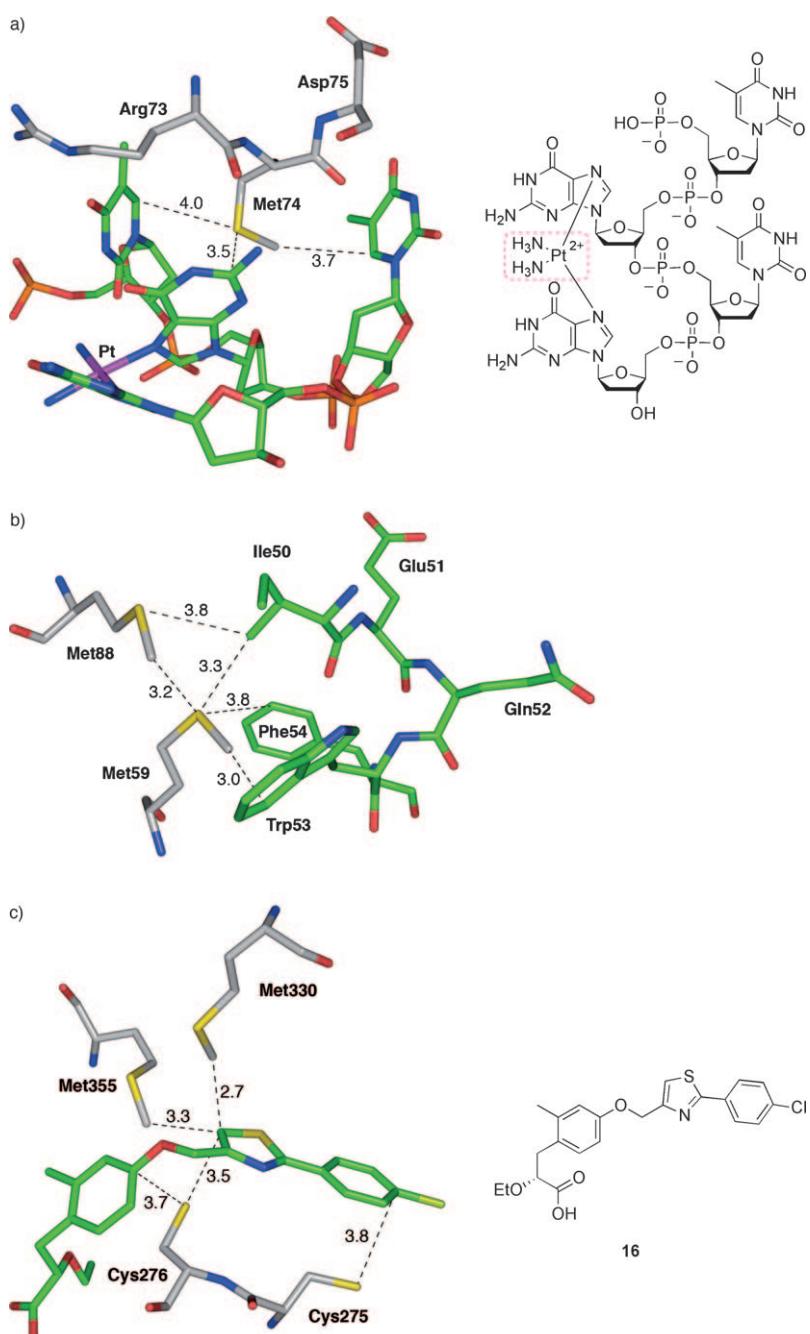


Abbildung 21. a) Kristallstrukturen einer Cisplatin-DNA-Läsion (GTGT), gebunden an DNA-Polymerase η (PDB-Code: 2WTF).^[175] b) Bindung eines p53-Fragments an eine Pleckstrin-Homologiedomäne von Tfb1 (PDB-Code: 2GS0).^[176] c) Inhibitor 16, gebunden an PPAR α (PDB-Code: 3FEI).^[177] Abstände in Å. Farbcodes: grau C_{Protein}, grün C_{DNA/p53}/Ligand, rot O, blau N, gelb S, orange P, magenta Pt.

C_{2v} -Symmetrie ein Sattelpunkt zweiter Ordnung anstelle eines Minimums ist. Die berechneten Wechselwirkungsenergien des $H_2S\cdots$ Aren-Komplexes sind meist im Bereich von -0.7 bis -2.8 kcal mol $^{-1}$ für Benzolderivate, können aber auch bis zu -5.2 kcal mol $^{-1}$ für Circumcoronen ($C_{96}H_{24}$), einen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, erreichen. Generell sind die Wechselwirkungsenergien umso stärker, je elektronenreicher das Aren ist.

Nur wenige neue computergestützte Studien, die die biologisch wichtigen Met-Aren-Wechselwirkungen simulieren, wurden publiziert.^[168, 178b, 183] Diese Studien bestätigen die Resultate, die in dem früheren Aufsatz zusammengetragen wurden.^[1] Mit dem substantiellen energetischen Beitrag der Dispersionswechselwirkungen in Komplexen wie $Me_2S\cdots$ Aren im Blick, müssen aussagekräftige Rechnungen in der Lage sein, die Dispersion entsprechend zu behandeln.

5.3. Modellsysteme

Neue Untersuchungen von Modellsystemen bestätigen den energetischen Gewinn von Schwefel-Aren-Wechselwirkungen ($\Delta\Delta G$ zwischen -0.5 und -1.0 kcal mol $^{-1}$), der sich aus früheren Arbeiten ergeben hatte.^[1]

Motherwell, Hunter und Mitarbeiter studierten intramolekulare $S\cdots$ Aren-Wechselwirkungen in $CDCl_3$ mit einer molekularen Torsionswaage (Abbildung 23; siehe auch Abbildung 17).^[163] Das Gleichgewicht zwischen den Konformeren von **17**, das entweder $CH_2O\cdots\pi$ -oder $CH_2S\cdots\pi$ -Wechselwirkungen eingeht, ist 24:76, was einer Differenz der freien Enthalpie von -0.7 kcal mol $^{-1}$ entspricht ($T=293$ K). Um diesen Wert einzuordnen, ist es wichtig zu bedenken, dass nur die S/O-Atome an der Wechselwirkung teilnehmen und dass die Geometrie stark festgelegt ist. Jedoch zeigt diese Studie, dass der aromatische Ring bevorzugt mit dem Schwefel als mit dem Sauerstoff wechselwirkt, wahrscheinlich wegen des großen Unterschieds der Polarisierbarkeit (für S: 3.0×10^{-24} cm 3 ; für O: 0.63×10^{-24} cm 3).^[184]

Waters und Mitarbeiter nutzten ein β -Hairpin-System (siehe Abbildung 3a in Abschnitt 2), um die Energien von $S\cdots$ Aren-Wechselwirkungen zu bestimmen.^[185] Die Wechselwirkungen der Seitenketten von Phe, Trp und Cha mit der Met-Seitenkette im Hairpin wurden in wässriger Lösung mithilfe von Doppelmutationszyklen untersucht. Die Met-Phe-Wechselwirkung stabilisierte den β -Hairpin um -0.3 kcal mol $^{-1}$ ($T=298$ K). Der selbe Wert wurde für die Met-Trp-Wechselwirkung gemessen; Met wechselwirkt jedoch günstiger mit Cha (-0.5 kcal mol $^{-1}$). In diesem

Hairpin-System sind Cycloalkylreste offensichtlich bessere Wechselwirkungspartner für Met als aromatische Ringe. Die Autoren folgern, dass die S-Aren-Wechselwirkung hauptsächlich auf der hohen Polarisierbarkeit des Schwefels beruht, in Übereinstimmung mit dem Großteil der Literatur.^[1]

Kürzlich wurden auch Selen-Aren-^[186] und Tellur-Aren-Wechselwirkungen vorgeschlagen.^[187] Zusätzlich wurde von einer Herabsetzung des Oxidationspotentials eines aromati-

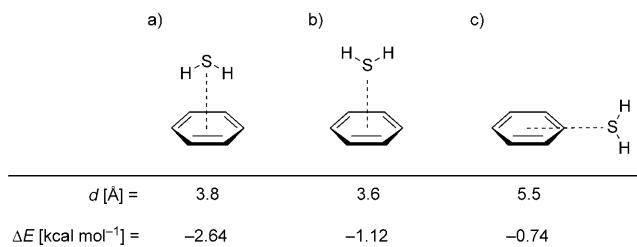


Abbildung 22. Berechnete Abstände und Wechselwirkungsenergien der drei lokalen Minima des $\text{H}_2\text{S}\cdots\text{Aren}$ -Komplexes (CCSD(T)/aug-cc-pVTZ).^[168]

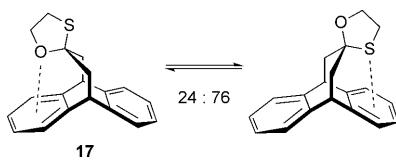


Abbildung 23. Molekulare Waage zur Untersuchung von $\text{S}\cdots\text{Aren}$ -Wechselwirkungen.^[163]

schen Ringes als Konsequenz von Schwefel-Aren-Wechselwirkung berichtet.^[188]

6. Kation- π -Wechselwirkungen

Die Kation- π -Wechselwirkung kommt häufig in der Natur vor. Modellstudien, von Dougherty vorangetrieben, haben bahnbrechende Beiträge zum Verständnis geliefert, wie die Natur diese Wechselwirkung zur Bindung biologisch relevanter Moleküle einsetzt.^[189] Untersuchungen zahlreicher Modellsysteme und synthetischer Rezeptoren zur Oniumionen-Erkennung haben gezeigt, dass die Stärke der Wechselwirkung proportional zur Zahl der involvierten aromatischen Ringen ist, wobei der $\Delta\Delta G$ -Wert bis zu $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro aromatischen Ring beträgt.^[1] Trotzdem sind quantifizierende Studien in biologischen Systemen immer noch selten.

In der Natur bestehen Bindungstaschen für Liganden mit Ammoniumresten oft aus Seitenketten aromatischer Aminosäuren, wie im Beispiel der Ammoniumion-Aufnahme durch einen Ammoniak-Transportkanal (PDB-Code: 1U7G),^[190] in der Bindung des positiv geladenen 7-Methylguanosin-Rings im humanen nuklearen Cap-bindenden Komplex (Abbildung 24a),^[191] in der Komplexierung von Trimethyllysin (LysMe₃) von Histon-H3K4me3 im aromatischen Kasten des BPTF-PHD-Fingers des Nukleosom-Umgestaltungsfaktor NURF (Abbildung 24b)^[192] und in der Umschließung von *N,N,N*-Trimethylglycin im aromatischen, aus drei Trp-Seitenketten gebildeten Kasten des periplasmatischen ligandenbindenden Proteins ProX (Abbildung 24c).^[193]

Elektrostatische Anziehung zwischen dem π -System und dem Kation wird als die Hauptkomponente der Wechselwirkung anerkannt,^[189d] wenngleich neuere Rechnungen auch der Induktion eine signifikante Rolle zuweisen.^[28] Die atomaren Partialladungen des Tetramethylammonium(TMA)-

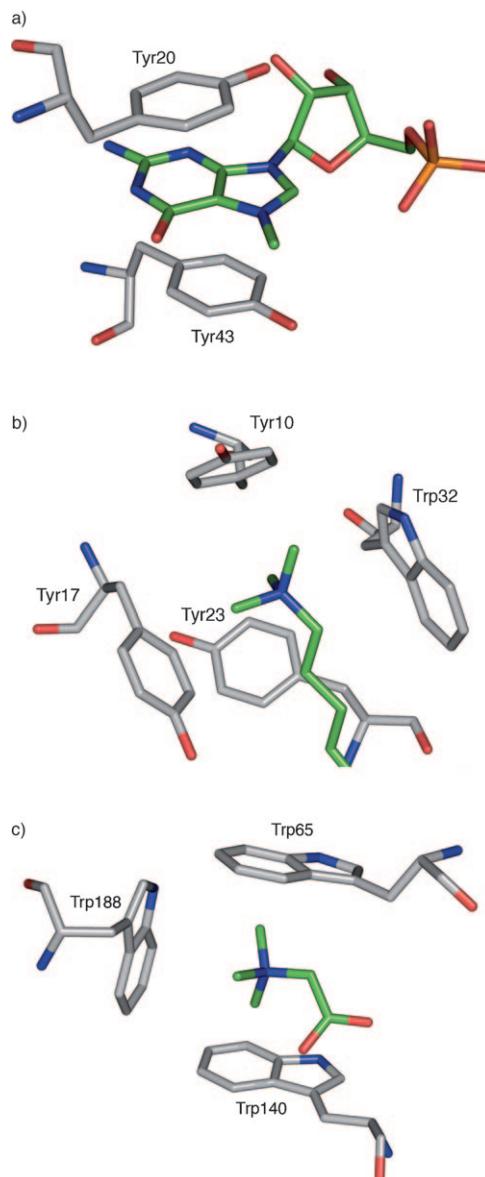


Abbildung 24. Bindung a) eines positiv geladenen 7-Methylguanosinrings im humanen nuklearen Cap-bindenden Komplex (PDB-Code: 1H2T),^[191] b) von *N,N,N*-trimethyliertem Lys des Histons H3K4me3 im aromatischen Kasten des BPTF-PHD-Fingers (PDB-Code: 2F6),^[192] und c) von *N,N,N*-Trimethylglycin im aromatischen Kasten, gebildet von drei Trp-Resten des periplasmatischen ligandenbindenden Proteins ProX (PDB-Code: 1R9L).^[193] Farbcodierung: grau C_{Protein}, grün C_{Ligand}, rot O, blau N, gelb S, orange P.

Kations wurden mit $+0.28$ für N, -0.30 für C und $+0.16$ für H mithilfe der ESP-CHELPG-Methode („ElectroStatic Potential Charges from Electrostatic Potentials Generalized“) berechnet.^[194] Folglich muss auch ein Beitrag von C-H $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen der positiv polarisierten C-H-Bindungen mit dem negativ polarisierten π -System in Betracht gezogen werden.^[195]

Der Schlüsselaufsatzt von Ma und Dougherty^[189d] wurde durch neuere Übersichten ergänzt, hauptsächlich vom Standpunkt theoretischer Untersuchungen aus.^[28, 196] Neue Beispiele von Kation- π -Wechselwirkungen in der Biologie,

besonders in der Neurowissenschaft,^[197] erscheinen ständig,^[193,198] und die Bedeutung von Modellsystemen^[199] zur Quantifizierung der Wechselwirkung wurde weiter unterstrichen. Kation- π -Wechselwirkungen wurden auch im Ligandendesign,^[200] im De-novo-Peptid-Design^[201] und als Kontrollelement in der organischen Synthese verwendet.^[202]

6.1. Informationen von Proteinen und niedermolekularen Kristallstrukturanalysen

Kation- π -Wechselwirkungen an biologischen Grenzflächen wurden in einer Serie von PDB-Suchvorgängen studiert. Um die Bedeutung der Kation- π -Wechselwirkung in Protein-DNA-Bindungsstellen zu erforschen, wurden 62 Kristallstrukturen von Protein-DNA-Komplexen analysiert,^[203] wobei 45 Strukturen Kation- π -Kontakte zeigten. Arg- π -Wechselwirkungen wurden öfter gefunden als Lys- π -Kontakte. Die Arg-Seitenkette wechselwirkt bevorzugt mit Phe und Tyr gegenüber Trp. Purin-Nukleobasen gehen stärkere Kation- π -Wechselwirkungen mit ihren fünfgliedrigen als mit ihren sechsgliedrigen Ringen ein. Die berechneten Wechselwirkungsenergien variieren von -2.4 bis -9.9 kcal mol $^{-1}$, wobei das Mittel jeweils bei -5.0 und -4.3 kcal mol $^{-1}$ für Arg und Lys liegt.^[203a]

In einer anderen Untersuchung wurden 52 Protein-DNA-Komplexe berücksichtigt.^[204] In 37 dieser Komplexe wurde das Kation- π /H-Brücken-Stufenmotiv^[205] gefunden, das eine Kation- π -Wechselwirkung einer DNA-Nukleobase mit Arg oder Lys unter simultaner H-Brückenbindung zu einer weiteren Nukleobase enthält. In einer Suche nach Kation- π -Wechselwirkung zwischen Adenin und Arg/Lys in ATP bindenden Proteinen wurden solche Kontakte in 40 von 68 Adenylat-Protein-Komplexen gefunden, was deren Wichtigkeit in der Adeninbindung in Proteinen unterstreicht.^[206]

Da Arg eine wichtige Aminosäure in Protein-Protein-Kontaktstellen ist, wurden 734 Kristallstrukturen mit solchen Kontaktstellen analysiert, um die Rolle von Kation- π -Paaren in Protein-Protein-Wechselwirkungen (PPIs) aufzuklären.^[207] Fast die Hälfte der Protein-Protein-Komplexe und 30 % der Homodimere enthielten mindestens eines dieser Paare. Arg-Tyr-Paare traten am häufigsten auf (43 %). Die Wechselwirkung mit Arg wurde mit einem durchschnittlichen Beitrag von -3.3 kcal mol $^{-1}$ zur elektrostatischen freien Bindungsenergie berechnet. In über 60 % der Fälle ging der Kation- π -Kontakt mit Wasserstoffbrücken von Arg zu Aminosäuren des anderen Proteins einher. Die coplanare Anordnung der Guanidinium-Gruppe mit dem Aren (53 %) wird den orthogonalen und schrägen Geometrien gegenüber bevorzugt.

Metallkation- π -Wechselwirkungen haben zunehmend Aufmerksamkeit erfahren, und eine Suche in CSD und PDB wurde von Sastry und Mitarbeitern durchgeführt.^[13c] Wechselwirkungen von Alkali- und Erdalkalimetallkationen mit zwei aromatischen Ringen sind mindestens genauso häufig wie die mit einem Ring. Im ersten Fall induzieren die Kation- π -Kontakte eine kooperative Stärkung der π - π -Wechselwirkung zwischen den aromatischen Ringen. In Proteinen scheinen parallel verschobene und T-förmige Geometrien der beiden Ringe bevorzugt zu sein, wobei sich das Metallkation

über dem Zentrum des einen Rings befindet (der Face-Ring in der Edge-to-Face-Geometrie). Bei Wechselwirkungen mit nur einem aromatischen Ring zeigten Rechnungen, dass in geringem Ausmaß auch Geometrien, die von der Achse abweichen, günstig sein können.^[208] Computergestützte Analysen identifizierten Doppeldecker-Face-to-Face-Komplexe als die stabilsten.^[13c] Weitere Untersuchungen des Zusammenspiels von Kation- π - und π - π -Wechselwirkungen sind erstrebenswert. MP2-Rechnungen, ergänzt durch experimentelle Analysen, durch Frontera, Deyà und Mitarbeiter haben schon zusätzliche Belege einer substanzlichen positiven Kooperativität zwischen den beiden Wechselwirkungen geliefert.^[209]

Die Kristallstruktur der thermoalkalophilischen T1-Lipase offenbarte eine Na $^{+}$...Phe-Wechselwirkung mit durchschnittlichen C...Na $^{+}$ -Abständen von 3.3 Å.^[210] Neun Komplexe zwischen Phenylringen und K $^{+}$ in der CSD zeigten einen mittleren Wechselwirkungsabstand von 3.3 Å, der Abstand in zwei Komplexen mit Na $^{+}$ betrug 2.8 Å. Berechnungen von Na $^{+}$...Phe-Wechselwirkungen in der Struktur der T1-Lipase ergaben einen starken Gewinn an Enthalpie und Entropie durch die Bindung des Kations an das Protein.^[211] Der Leser sei an dieser Stelle auf weitere Beispiele von Kation- π -Wechselwirkungen in biologischen Systemen,^[212] Kristallstrukturen niedermolekularer Verbindungen^[213] und Wirt-Gast-Komplexen^[46a,214] der letzten Jahre verwiesen.

6.2. Energetische Quantifizierungen in biologischen Umgebungen

Waters und Mitarbeiter untersuchten die Erkennung von LysMe₃ mit einem β -Hairpin-Peptid-Modellsystem (Abbildung 3a).^[215] In dem Hairpin-System ist die Wechselwirkung von Trp mit LysMe₃ stärker als die mit dem rein aliphatischen Gegenstück, *tert*-Butylnorleucin (*t*BuNle). Die Wechselwirkungsenergien sind (-1.0 ± 0.1) kcal mol $^{-1}$ für LysMe₃-Trp und (-0.6 ± 0.1) kcal mol $^{-1}$ für *t*BuNle-Trp (D₂O/[D₃]Acetat-Puffer). Temperaturabhängige Denaturierungsstudien offenbarten, dass die Wechselwirkung mit LysMe₃ entropiegesteuert mit einem vernachlässigbaren Enthalpiebeitrag ist, wogegen die Bindung von *t*BuNle einen ungünstigen Enthalpie- und deutlich erhöhten günstigen Entropiebeitrag zur Faltung lieferte. Im Falle der Bindung des mutierten H3-Peptids (methyliertes Histon 3) an die HP1-Chromodomäne^[216] zeigte das LysMe₃-haltige H3-Peptid eine viel höhere Affinität ($K_d = 10 \mu\text{m}$) als das *t*BuNle-haltige Peptid ($K_d = 310 \mu\text{m}$) in einem Fluoreszenz-Polarisations-Assay in Pufferlösung bei 288 K.

Methylierung von Histonen ist eine epigenetische Modifikation, die entscheidend für die Genexpression ist. Patel und Mitarbeiter zeigten mithilfe von NMR-spektroskopischen, kalorimetrischen und Oberflächenplasmonenresonanz-spektroskopischen (SPR-)Studien, dass die Bindungsstärke von Histon H3K4 an die aromatische Tasche des BPTF-PHD-Fingers mit zunehmendem Ausmaß an Lys-Seitenketten-Methylierung zunimmt (Abbildung 24b).^[192]

Waters und Mitarbeiter studierten die Auswirkungen von Methylierungen auf Kation- π -Wechselwirkungen in ihrem β -Hairpin-System (Abbildung 3a).^[217] Methylierung vergrö-

Berte die Stabilität des Hairpins um $\Delta\Delta G = -0.3$ (Lys-Trp), -0.5 (LysMe-Trp), -0.7 (LysMe₂-Trp) und -1.0 (LysMe₃-Trp) (± 0.1) kcal mol⁻¹ ($T = 298$ K), wie durch Doppelmutationszyklen in Pufferlösung bestimmt wurde.^[217b] Mit jeder einzelnen Methylierung wurde die Faltungsentropie zunehmend günstig, wobei die enthalpische Triebkraft reduziert wurde. Sowohl die asymmetrische als auch die symmetrische Dimethylierung von Arg stabilisieren das Hairpin-System um $\Delta\Delta G = (-1.0 \pm 0.1)$ kcal mol⁻¹.^[217d] Ähnliche Verbesserungen der Bindung beobachtete dieselbe Gruppe durch Lys-Methylierung unter Verwendung eines synthetischen, Dougherty-artigen Cyclophan-Rezeptors mit Disulfidbrücken,^[218] der über einen dynamischen kombinatorischen Ansatz^[219] hergestellt wurde.

Wir fanden, dass das Enzym Faktor Xa quartäre Ammoniumionen wirksam in der S4-Tasche bindet,^[220] in der die drei Seitenketten von Tyr99, Phe174 und Trp215 einen aromatischen Kasten bilden. Der tricyclische Trimethylammonium-Inhibitor (\pm)-18, der mit einem Phenylamidiniumrest die S1-Tasche adressiert, bindet mit einer Bindungskonstante von $K_i = 0.28$ μM an Faktor Xa. Der neutrale *tert*-Butyl-Inhibitor (\pm)-19 zeigt eine viel geringere Affinität ($K_i = 29$ μM ; Abbildung 25 a). Der N^+ /C-Austausch zeigt, dass Kation- π -Wechselwirkungen $\Delta\Delta G = -2.8$ kcal mol⁻¹ zur freien Bindungsenthalpie beisteuern, was ungefähr 0.9 kcal mol⁻¹ pro aromatischen Ring entspricht ($T = 298$ K). Die Liganden wurden anschließend modifiziert, um die Bindungsaffinität zu verbessern (Abbildung 25 a).^[221] Der kationische Ligand (\pm)-20 mit einer neutralen Isoxazolyl-Chlorthiophenyl-Nadel in der S1-Tasche war hochwirksam ($K_i = 9$ nM), und das *tert*-Butyl-Analogon (\pm)-21 band nur mit $K_i = 550$ nM, was in $\Delta\Delta G = -2.5$ kcal mol⁻¹ für die Kation- π -Wechselwirkung resultiert, 0.8 kcal mol⁻¹ pro aromatischen Ring. Diese Daten bestätigen, dass die Kation- π -Wechselwirkungen zu den stärksten Triebkräften in biologischen Komplexierungsprozessen zählen. Die Cokristallstrukturen von (\pm)-18 (PDB-Code: 2BOK) und (\pm)-20 (Abbildung 25 b; PDB-Code: 2JKH) im Komplex mit Faktor Xa zeigten, dass sich in beiden Strukturen das Oniumion in fast identischen Positionen in der S4-Tasche befindet. Das kationische Zentrum liegt ungefähr in der Mitte des aromatischen Kastens auf dem Schnittpunkt der Normalen, die durch die Zentroide der aromatischen Ringe verlaufen.

Die Stärke der Kation- π -Wechselwirkungen in der aktiven Tasche von Faktor Xa hängt stark vom Grad der Ammoniummethylierung ab, und die Bindungsaffinitäten nehmen mit jeder Methylierung zu, von $K_i = 9800$ nM (H_3N^+) über $K_i = 911$ nM (H_2MeN^+) und $K_i = 56$ nM (HMe_2N^+) bis zu $K_i = 9$ nM (Me_3N^+ ; (\pm)-20; Abbildung 25 c). Das Inkrement der freien Bindungsenthalpie beträgt $\Delta\Delta G = -1.2$ bis -1.8 kcal mol⁻¹ pro Methylierung und -0.4 bis -0.6 kcal mol⁻¹ pro aromatischen Ring. Die verbesserte Passform des Ammoniumsubstituenten im aromatischen Kasten der S4-Tasche und die abnehmenden Kosten der Ligandendesolvatisierung begründen diesen Anstieg durch schrittweise Methylierung. Quartäre Ammoniumionen durchqueren keine biologischen Membranen, aber tertiäre Ionen können dies nach Deprotonierung: Die gute Affinität des tertiären Amin-Liganden ($K_i = 56$ nM) spricht für eine Anwendung von

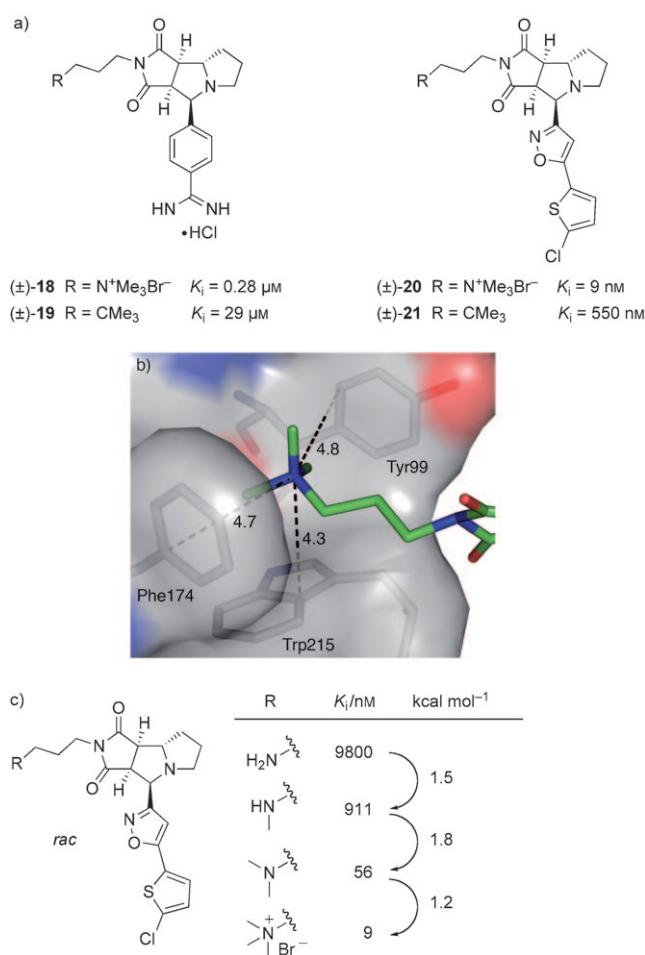


Abbildung 25. a) Inhibitoren zur Untersuchung von Kation- π -Wechselwirkungen in der S4-Tasche von Faktor Xa.^[220,221] b) Einlagerung des Me₃N⁺-Rests von (3aS,4R,8aS,8bR)-20 in der S4-Tasche von Faktor Xa (PDB-Code: 2JKH).^[221] c) Bindungsaffinitäten in Bezug auf Faktor Xa nehmen stark von primären zu quartären Ammoniumliganden zu. Die Amine sind unter den Bedingungen des Assays bei pH 7.8 voll protoniert. Abstände in Å. Farbcodierung: grau C_{Protein}, grün C_{Ligand}, rot O, blau N.

schwach basischen *tert*-Aminen als geeignete Substituenten, da Membranpermeabilität in der nichtprotonierten Form und Kation- π -Wechselwirkungen mit der S4-Tasche von Faktor Xa in der protonierten Form gegeben sind. Basische tertiäre Amin-Reste werden tatsächlich gerne dazu verwendet, um diese Tasche zu füllen, wie eine PDB-Suche zeigte.^[220]

Die schwache Bindung des primären Ammoniuminhibitors veranlasste uns dazu, das Vorliegen einer echten Kation- π -Wechselwirkung zwischen aromatischen Seitenketten und Lys in Abwesenheit eines Gegenanions zu verwerfen.^[222] Wahrscheinlich wechselwirkt Lys vorzugsweise über C-H \cdots π -Wechselwirkungen seiner Seitenkette mit den aromatischen Ringen, wie von Gallivan und Dougherty vorgeschlagen,^[223] während sich das primäre Ammonium vom aromatischen Ring wegdreht, um von Solvation zu profitieren.

Kation- π -Wechselwirkungen sind entscheidend in vielen Erkennungsprozessen von Neurorezeptoren, die mit aromatischen Seitenketten umgebene Bindungstaschen aufweisen, um Substrate wie Nicotin, Serotonin (5-Hydroxytryptamin),

Dopamin, Acetylcholin (ACh) oder GABA (γ -Aminobuttersäure) zu binden. Dies wurde in einer bemerkenswerten Zusammenarbeit der Dougherty- und Lester-Gruppen aufgedeckt.^[224] Ein eleganter Weg, diese Wechselwirkungen zu untersuchen, besteht darin, nichtnatürliche aromatische Aminosäuren mit zunehmend fluorierten Ringen in die Rezeptoren einzuführen. Fluorosubstituenten verringern die Elektronendichte der aromatischen Ringe und schwächen damit die Kation- π -Wechselwirkung ab, wie mit elektrophysiologischen Messungen bestätigt wurde. Diese Strategie wurde genutzt, um Kation- π -Wechselwirkungen in den Bindungstaschen von GABA_A ^[224b] und GABA_C ^[224a] in der Dopamin-Bindungstasche des D2-Rezeptors eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors (GPCR)^[224c] und in der nikotinischen ACh- $\alpha 4\beta 2$ -Gehirnrezeptortasche zu identifizieren und zu untersuchen.^[224d] Als Beispiel soll hier die Mutation von $\beta_2\text{Tyr97}$ im GABA_A -Rezeptor zum entsprechenden fluorierten Tyr-Derivat erwähnt werden, was einen ca. 20-fachen Anstieg der EC_{50} -Werte mit jedem zusätzlichen Fluorosubstituenten zur Folge hatte. Dies ist ein Indiz für geschwächte Kation- π -Wechselwirkung der GABA-Bindung.^[224b]

6.3. Modellsysteme

Zahlreiche synthetische Wirtsysteme komplexieren quartäre Ammonium-^[225] und Pyridiniumionen^[226] in organischen und wässrigem Medium. In einem inversen Modus bindet ein kationischer *N*-Methylchinoliniumrezeptor den Gast 9-Ethyladenin in $(\text{CDCl}_3)_2$ bei 295 K stärker ($\Delta\Delta G = -0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) als der entsprechende Chinolin-basierte Rezeptor (Abbildung 3b), der keine Kation- π -Wechselwirkungen eingehen kann.^[140]

Resorcin[4]aren-basierte Kavitanden und Kapseln binden organische Kationen in wässriger Lösung^[227] und organischen Lösungsmitteln.^[228] In CH_3OH beobachteten Ballester und Sarmiento, dass ein Resorcin[4]aren-Kavitand Cholin mit einer Affinität von $K_\text{a} = (3.2 \pm 0.9) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ($T = 298 \text{ K}$) komplexiert.^[229]

Wegen ihrer elektronenreichen Natur komplexieren Pyrogallol[4]arene größere Kationen, wie Tetramethylphosphonium, sogar stärker als die entsprechenden Resorcin[4]aren-Wirte.^[230] ITC-Studien in Ethanol-Lösung ($T = 298 \text{ K}$) zeigten, dass der Pyrogallol[4]aren-Wirt **22** (Abbildung 26a) L-Carnitin ($K_\text{a} = (18000 \pm 1000) \text{ M}^{-1}$) mit viel höherer Affinität als Betain ($K_\text{a} = (3200 \pm 100) \text{ M}^{-1}$), Cholin ($K_\text{a} = (3400 \pm 200) \text{ M}^{-1}$) und ACh ($K_\text{a} = (6100 \pm 200) \text{ M}^{-1}$) komplexiert.^[225c] Die Bindung all dieser Gäste verläuft enthalpiegetrieben, einhergehend mit einem leichten Entropieverlust. Zur Affinität tragen zusätzlich zu den Kation- π -Wechselwirkungen auch Wasserstoffbrücken bei.

Rebek und Mitarbeiter synthetisierten den Resorcin[4]aren-basierten Rezeptor **23** (Abbildung 26b), der Cholin und ACh in Wasser ($T = 298 \text{ K}$) mit hoher Affinität bindet (mittels ITC: $K_\text{a}(\text{Cholin}) = (25900 \pm 700) \text{ M}^{-1}$, $K_\text{a}(\text{ACh}) = (14600 \pm 1200) \text{ M}^{-1}$).^[231] Die ITC-Experimente zeigten einen signifikanten Enthalpiebeitrag zur Komplexbildung des Gastes. Es wurde auch gezeigt, dass Kavitanden dieser Art in ihrem Innenraum die Aminolyse von *p*-Nitrophenylcholincarbonat mit Propylamin zum jeweiligen Carbamat beschleunigen.^[232] Dies wurde auch bei der Acylierung von Cholin zu ACh beobachtet, wobei der Rand des Kavitanden mit einem Zn-Salen-Komplex funktionalisiert war.^[233]

Am Rand erweiterte Resorcinaren-Kavitanden von Atwood und Szumna (Abbildung 26c), wie **24a**, komplexieren selektiv TMA-Salze als Ionenpaare in CDCl_3 und im Kristall.^[234] Das Kation bindet in die Resorcin[4]aren-Schale,

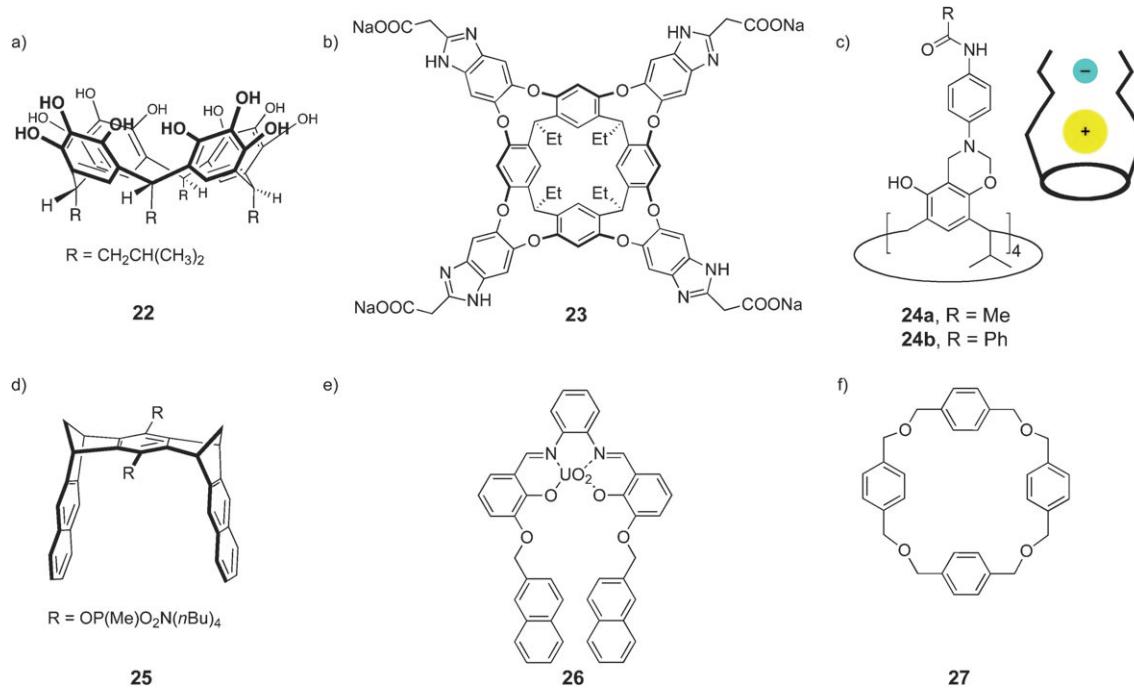


Abbildung 26. Wirtmoleküle, die Gäste über Kation- π -Wechselwirkungen binden.^[225c, 231, 234b, 237, 241, 245]

und das Anion wechselwirkt mit den Amid-N-H-Resten am Rand, wodurch der Kavität verschließt wird. Bei Zugabe von Methanol, das mit dem Gegenanion um die N-H-Erkennungsstellen konkurriert, wird nur das Kation durch **24a** gebunden und das Anion in das Lösungsmittel abgegeben.^[234a] Eine weitere Ausdehnung der Kavität durch Phenylreste, wie in **24b**, ermöglicht den Einschluss des Ionenpaares sogar im Beisein von Methanol, wie durch Kristallstrukturen gezeigt wurde.^[234b] Sphärische Halogenidionen wurden mit einer bemerkenswerten Selektivität gebunden; in Ionen-Extraktionsexperimenten nahmen die gemessenen Affinitäten in der Reihe $I^- > Br^- > Cl^-$ ab.

Hof und Mitarbeiter beobachteten durch 1H -NMR-Spektroskopie einen Anstieg der Bindungsaffinität an einen *p*-Sulfonatocalix[4]aren-Rezeptor in Wasser ($T = 298$ K) nach Methylierung von Lys und Arg.^[235] $LysMe_3$ ($K_a = (37\,000 \pm 18\,000) \text{ M}^{-1}$) bindet 70-mal stärker als sein nichtmethyliertes Gegenstück ($K_a = (520 \pm 300) \text{ M}^{-1}$). ITC-Studien zeigten eine starke enthalpische Triebkraft und eine kleinere, günstige Entropiekomponente der Komplexierung, wobei der Enthalpiebeitrag mit jeder Methylierung beträchtlich ansteigt ($\Delta\Delta H$: $LysMe \rightarrow LysMe_2: -0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$; $LysMe_2 \rightarrow LysMe_3: -0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$; siehe Abschnitt 6.2 für ähnliche Studien in biologischer Umgebung).^[235a]

Die stark präorganisierten molekularen Klemmen und Pinzetten von Klärner und Mitarbeitern erkennen zusätzlich zu elektronenarmen Arenen auch organische Kationen als Gäste.^[75a] Die elektronenreichen Hohlräume dieser aromatischen Wirtmoleküle, wie **25** (Abbildung 26d), binden Lys und Arg in Wasser^[236] sowie eine Vielzahl von *N*-Alkylpyridiniumgästen,^[237] wie NAD^+ ^[237,238] und sogar Sulfoniumgäste wie SAM.^[239] Die positiv geladenen Reste der Gäste binden in den aromatischen Hohlraum, was durch 1H -NMR-spektroskopische Titrationen gezeigt wurde. Zusätzlich wurde beobachtet, dass molekulare Klemmen und Pinzetten die Alkoholdehydrogenase durch Bindung an entweder NAD^+ oder Lys-Reste an der Oberfläche des Proteins inhibieren.^[240]

Uranyl-Salophen-basierte Rezeptoren, wie **26** (Abbildung 26e), bilden Komplexe mit TMA- und Tetrabutylammonium(TBA)-Salzen in Chloroform.^[241] Mittels Kristallographie wurde bestätigt, dass das Uranylion an das Gegenion, das eine Ionenpaarung mit dem quartären Ammonium eingeht, koordiniert. Letzteres wechselwirkt bevorzugt mit den aromatischen Resten des Rezeptors, wie die Naphthalinringe in **26**. Der Rezeptor komplexiert ACh mit $K_a = 42\,000 \text{ M}^{-1}$ (298 K). Die Bindungsaffinität von TBA^+X^- nimmt mit der Härte des Gegenanions in der Reihe $I^- (K_a = 190 \text{ M}^{-1}) < Br^- (K_a = 1200 \text{ M}^{-1}) < Cl^- (K_a = 23\,000 \text{ M}^{-1})$ zu, was darauf schließen lässt, dass der größte Energiebeitrag zur Bindung durch Koordination des Anions zum harten Metallion zusteht.^[242]

6.4. Einflussgrößen der Kation- π -Wechselwirkung

Etliche Studien mit synthetischen Rezeptoren haben sich speziell mit dem Einfluss der Gegenionen auf die Kation- π -Wechselwirkungen beschäftigt. Dies ist besonders in niederpolaren Umgebungen relevant, in denen das Kation als Ionenpaar mit dem Gegenion vorliegt, was in einem komplexeren Erkennungsprozess mit drei Komponenten (Kation, Anion, Aren) resultiert.^[1]

Gegenioneneffekte wurden von Hunter und Mitarbeitern durch Doppelmutationszyklen mit ihrem molekularen Reißverschluss-Komplex untersucht (für die Struktur siehe Abbildung 5 in Abschnitt 2),^[243] in dem das wechselwirkende *N*-Methylpyridiniumion in unmittelbarer Nähe zu einem substituierten Phenylring gehalten wird. Die Autoren bestätigten die früher bestimmten Inkremente der Kation- π -Wechselwirkungen als $\Delta\Delta G = -0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($CDCl_3$, $T = 300$ K) in der Abwesenheit von starken Donor/Akzeptor-Substituenten am Phenylring. In Übereinstimmung mit Rechnungen^[244] sind Kation- π -Wechselwirkungen in diesem System unabhängig von der Natur des Gegenions (BPh_4^- , PF_6^- , I^-).^[243b] Eine eindeutige Klärung des Gegenioneneffekts auf Kation- π -Wechselwirkungen in den molekularen Reißverschlusskomplexen wird jedoch dadurch erschwert, dass die Anionen mit anderen Bindungsstellen dieser Systeme wechselwirken können.

Roelens und Mitarbeiter synthetisierten das Tetraether-cyclophan **27** (Abbildung 26f),^[245] das ein besserer Rezeptor in $CDCl_3$ (296 K) für TMA-Salze ist als das früher publizierte makrocyclische Tetraesterderivat.^[246] Rezeptor **27** enthält keine konkurrierenden Bindungsstellen für Gegenanionen. Wie im Falle des Tetraesters wurde eine große Differenz in der Bindungsaffinität der Salze an **27** durch Austausch des Gegenions gemessen. Nach Komplexierung der Salze mit Anionen von hoher Ladungsdichte, wie Chlorid, wurde ein großer Verlust der Kation- π -Bindungsaffinität (für TMA^+Cl^- : $K_a = 165 \text{ M}^{-1}$) gegenüber dem Wert für Salze mit weicheren Anionen, wie Dimethyltrichlorstannat ($K_a = 1004 \text{ M}^{-1}$), gemessen. Die Untersuchungen mit den Cyclophanen zeigen, dass elektrostatische Inhibition eine Konstante für jedes Anion ist und durch Berechnung des elektrostatischen Potentials (EP) des Ionenpaares vorhergesagt werden kann: je größer das EP, desto stabiler der Kation-Cyclophan-Komplex. Im Fall der Bindung enger Ionenpaare an konformativ versteifte Werte muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass die über Kation- π -Wechselwirkungen vermittelte Komplexierung durch sterische Hinderung von großen Anionen beeinflusst werden kann.

Solvatationseffekte auf die Kation- π -Wechselwirkung wurden an einem Modellprotein mithilfe von Doppelmutationszyklen untersucht, wobei die Wechselwirkungen zwischen einem verdeckten Trp und partiell solvatisierten Lys, Arg und His ermittelt wurden.^[247] Die Wechselwirkungen betrugen $\Delta\Delta G = (-0.73 \pm 0.08) \text{ kcal mol}^{-1}$ für Trp-Lys, $(-0.71 \pm 0.06) \text{ kcal mol}^{-1}$ für Trp-Arg und $(-0.48 \pm 0.08) \text{ kcal mol}^{-1}$ Trp-His (protoniert). Nach Rekonstruktion des Proteins durch die Änderung der Reihenfolge der Aminosäuren wurde das untersuchte Trp-Lys-Paar stärker dem Lösungsmittel ausgesetzt, was in einer Wechselwirkungsenthalpie von $\Delta\Delta G = +0.15 \text{ kcal mol}^{-1}$ resultierte. Dies deutet darauf hin, dass Lösungsmittel-exponierte Kation- π -Wechselwirkungen destabilisierend oder im besten Fall schwach sind. Berechnungen der Auswirkungen der Solvatation auf Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Li^+ , K^+ oder Mg^{2+} und Benzol wurden ebenfalls durchgeführt.^[248] Solvatation der

Kationen schwächt die Wechselwirkung mit dem π -System, wogegen die Wechselwirkungsenergie mit Solvatation des aromatischen Rings ansteigt.

Laut CCSD(T)-Rechnungen stammt der Hauptbeitrag zur Wechselwirkungsenergie zwischen *N*-Methylpyridiniumkationen und einem π -System von der Elektrostatisik und Induktion, was diese Wechselwirkung als Kation- π -Wechselwirkung qualifiziert.^[20b] Wechselwirkungen zwischen einem *N*-Methylpyridiniumkation und Phenylringen im Rückgrat von Oligo(arylen-ethinylenen) steigern die Faltungsstabilität der Oligomere in Acetonitril um ca. $\Delta\Delta G = -1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ gegenüber dem Wert der entsprechenden nicht-*N*-methylierten Analoga.^[24g] Dennoch mag die Interpretation dieser energetischen Stabilisierung komplizierter sein, da die Beziehung zwischen der Faltungsstabilität und der Oligomerlänge noch nicht präzise bestimmt ist. Zusätzlich rechtfertigen bemerkenswerte Substituenteneffekte weitere Untersuchungen: Die Foldamerstabilität nimmt mit elektronschiebenden *para*-Substituenten am *N*-Methylpyridiniumring zu, wogegen elektronenziehende Gruppen einen destabilisierenden Effekt haben.^[250]

6.5. Metallkation- π -Wechselwirkungen

Während Alkalimetallionen in der Gasphase mit hoher Affinität Komplexe mit aromatischen Molekülen bilden können,^[251] ist die Bindung in wässriger Lösung schwach, und nur wenige experimentelle Daten sind verfügbar. Wegen großer Desolvatisierungskosten sind Na^+ - und K^+ -Kationen selten über Kation- π -Wechselwirkungen an Proteine gebunden.^[252] Gokel und Mitarbeiter haben Kation- π -Wechselwirkungen von Alkalimetallionen ausführlich zusammengefasst.^[253] Diese Wechselwirkungen kommen nicht nur in Kristallen, sondern auch in Lösung dann vor, wenn das Kation an einen Kronenether bindet und zwischen angehängten Phenol- oder Indolresten sandwichartig eingelagert ist. Kürzlich haben die gleichen Autoren auch Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Tetraphenylborat und Alkalimetallkationen analysiert.^[254] Andere Übersichtsartikel behandeln Übergangsmetallkation- π -Wechselwirkungen in der Gasphase^[255] und Kation- π -Wechselwirkungen von Metallionen, die an aromatische Liganden koordinieren.^[256]

Die Bindung von Cs^+ an *p*-Sulfonatocalix[4]aren wurde mithilfe von ^{133}Cs -Diffusions-NMR-Spektroskopie^[257] untersucht, wobei eine Bindungsaffinität von $K_a = (22 \pm 9) \text{ M}^{-1}$ in wässriger Lösung ermittelt wurde, in guter Übereinstimmung mit Werten von ^1H -NMR-spektroskopischen Titrationen^[257] und mikrokalorimetrischen Techniken.^[258] Mikrokalorimetrische Studien der Bindung verschiedener Metallionen an *p*-Sulfonatocalix[4]aren in Wasser zeigten, dass Na^+ und Ag^+ keine Komplexe mit dem Wirt in Wasser bilden, im Unterschied zu K^+ , Rb^+ und Cs^+ .^[258] Anders als bei zwei- und dreiwertigen Kationen ist die Bindung schwach und enthalpisch getrieben. Dies deutet auf eine Komplexierung der einwertigen Kationen in die aromatische Kavität über Kation- π -Wechselwirkungen hin. Bindungsstärken in Wasser (pH 2; 298 K) reichen von $\Delta G = (-0.6 \pm 0.05)$ bis $(-1.6 \pm 0.02) \text{ kcal mol}^{-1}$ für K^+ bzw. Cs^+ .

Mithilfe von Kristallographie und ^1H -NMR-spektroskopischen Titrationen in Aceton, Acetonitril und Chloroform wurde gezeigt, dass Kronenether-verbrückte Resorcin[4]arene Alkalimetalle, besonders Cs^+ , durch Kation- π -Wechselwirkungen in ihrer aromatischen Kavität binden.^[259] Pyrogallol[4]arene fungieren auch als Rezeptoren für Alkalimetallkationen, besonders K^+ , Cs^+ und Rb^+ , wie kristallographisch gezeigt wurde.^[260]

Ca^{2+} -Indol-Wechselwirkungen wurden ^{13}C -NMR- und CD-spektroskopisch im Kontext der Entwicklung Trp-basierter fluoreszierender Chemosensoren für das Metallion untersucht (Abbildung 27 a). Der Chemosensor bindet

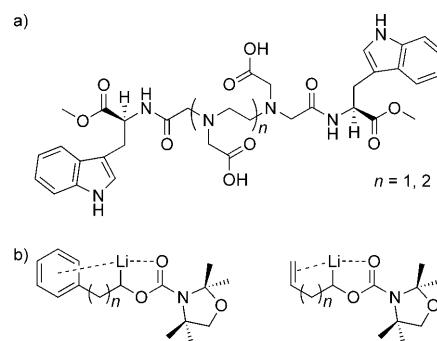


Abbildung 27. a) Der fluoreszierende Chemosensor bindet selektiv Ca^{2+} -Ionen in wässrigem Puffer.^[261] b) Organolithium- π -Wechselwirkungen wurden über ein Sn-Li-Austauschgleichgewicht bestimmt.^[262]

selektiv Ca^{2+} -Ionen mit seinem von Ethyldiamintetraacetat (EDTA) abgeleiteten zentralen Kern in wässrigem Puffer in Gegenwart anderer Alkali- und Erdalkalimetallionen. Die NMR-spektroskopischen Studien lassen darauf schließen, dass das gebundene Ion zusätzlich mit den beiden Indolringen des Chemosensors wechselwirkt.

Eine Quantifizierung von Organolithium- π -Wechselwirkungen erfolgte über Sn-Li-Austauschgleichgewichte (Abbildung 27 b).^[262] Wenn das Organolithiumzentrum pseudovier- oder pseudo-fünfgliedrige Chelate mit einem Phenylring oder einer C-C-Doppelbindung bilden konnte, betrug der stabilisierende Effekt durch Kation- π -Wechselwirkungen zwischen $\Delta\Delta G = -1.5$ und $-2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Phenyl) und -1.3 und $-1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\text{C}=\text{C}$).

Zusätzliche Belege für die Bindung von Alkalimetallkationen an Doppelbindungen stammen von trimethylsilylierten Allylkomplexen.^[263] In Kristallstrukturen sind Li^+ , Na^+ und K^+ zwischen drei Allylbindungen mit Kation- π -Bindungsabständen eingelagert (bei Li^+ ist auch eine σ -Bindung involviert). Rechnungen sagen eine Abnahme der Wechselwirkung in der Reihe $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+$ vorher.

6.6. Kation- π -Wechselwirkungen in der organischen Synthese

Obwohl die Kation- π -Wechselwirkung in vielen Bereichen der Chemie und Biologie auftritt, wurde sie bislang selten in der organischen Synthese genutzt. Dougherty und Mitarbeiter beobachteten in ihren frühen Studien eine Er-

höhung der Alkylierungsrate von Chinolinderivaten zu den entsprechenden Chinoliniumsalzen, wenn die Reaktion in Gegenwart eines Cyclophanwirts durchgeführt wurde, der den positiv geladenen Übergangszustand der Transformation durch Kation- π -Wechselwirkungen stabilisiert.^[264] Kürzlich fasste Yamada intramolekulare Kation- π -Wechselwirkungen in organischen Synthesen zusammen, mit dem Fokus auf N-substituierten Pyridinium- π -Wechselwirkungen.^[202] Eine Reihe interessanter Berichte ist seitdem erschienen.

Kation- π -Wechselwirkungen beeinflussen den regiochemischen Verlauf einer intramolekularen Schmidt-Reaktion von 2-Azidoalkylketonen in Dichlormethan.^[265] Ein typischerweise benachteiligter Reaktionsweg wird durch Kation- π -Wechselwirkungen zwischen dem intermediären Diazonium-Kation und einem aromatischen Substituenten zum bevorzugten Weg. Substitution des aromatischen Rings mit elektronenschiebenden Resten führt zu einer verbesserten Selektivität, wogegen eine Abnahme bei Substitution mit elektronenziehenden Substituenten gefunden wurde.

Die Wechselwirkung wurde in der Photochemie zur Beeinflussung der Regiochemie einer [2+2]-Photodimerisierung von Styrylpyridiniumsalzen^[266] und auch in Komplexen mit Cyclodextrin- und Cucurbiturilwirten verwendet.^[267] Günstige Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Pyridinium- und Phenylresten resultieren in guten Ausbeuten des *syn*-Kopf-Schwanz(„Head-to-Tail“)-Produkts in saurem Medium.^[266] Höhere Selektivitäten wurden durch Phenylringe mit elektronenschiebenden Substituenten erzielt, wogegen eine Abnahme bei Substitution mit elektronenziehenden Substituenten gefunden wurde.

Die Wechselwirkung wurde auch im Design eines asymmetrischen Diels-Alder-Katalysators genutzt,^[268] der die Stereoselektivität durch eine intramolekulare Cu²⁺-Kation- π -Wechselwirkung beeinflusst.^[269] Chirale Pyridinium- und Chinoliniumsalze mit angebundenen Phenylringen wurden wegen einer Kation- π -Wechselwirkung zwischen den Ringen regio- und enantioselektiv allyliert.^[270] Der *N*-Methylchinoliniumring in einem der Substrate liegt parallel zum Phenylring mit einem interplanaren Abstand von 3.4 Å, wie kristallographisch gezeigt wurde. Pyridiniumsalze wurden auch in enantioselektiven Cyclopropanierungen eingesetzt.^[271]

Vor Kurzem wurde gezeigt, dass Kation- π -Wechselwirkung intramolekulare Olefinmetathesen ermöglicht: Makrocyclisierungsprodukte wurden mit einem zugesetzten *N*-Methylchinoliniumsalz als konformatives Kontrollelement in 45–90 % Ausbeute erhalten, wogegen kein Produkt in Abwesenheit des Salzes gebildet wurde (siehe Abschnitt 3.2 für ähnliche Beobachtungen mit Perfluorarenen).^[272] Wegen der Kation- π -Wechselwirkung zwischen dem Chinoliniumion und dem Aren des Substrats wird eine Seite des aromatischen Rings blockiert, und die Substituenten werden in die zur Metathese benötigte Konformation gezwungen. In derselben Weise ermöglicht das Chinolinium-Kontrollelement intramolekulare Glaser-Hay-Kupplungen mit Ausbeuten um die 40 %.

7. Anion- π -Wechselwirkungen

Anion- π -Wechselwirkungen sind in den letzten Jahren auf zunehmendes Interesse gestoßen, mit Berichten von Beobachtungen in Kristallen über umfangreiche Rechnungen bis hin zu ersten energetischen Quantifizierungen in Lösung. Dementsprechend sind umfassende Übersichtsartikel publiziert worden.^[273] Hier werden wir uns auf Anion- π -Wechselwirkungen mit neutralen π -Systemen beschränken; die zahlreichen Studien mit positiv geladenen oder metallkoordinierten aromatischen Ringen sprengen den Rahmen dieses Aufsatzes.

Anion- π -Wechselwirkungen werden überwiegend mit elektronenarmen aromatischen Ringen, wie Triazinen^[274] und Perfluorarenen,^[275] beobachtet. Die Wechselwirkungen kommen nur selten in biologischen Systemen vor, da die elektronenreichen aromatischen Seitenketten der Aminosäuren negative Ladungen in der Nähe ihrer Elektronenwolken vermeiden. Egli und Sarkhel stellen fest, dass diese Art von Wechselwirkung selten in der Natur gefunden wird, da Phe, Tyr und Trp nicht positiv polarisiert werden können.^[276] Dies ist jedoch für Nukleobasen nicht der Fall, und häufigere Anion- π -Wechselwirkungen können für diese π -Systeme erwartet werden. Entsprechend zeigte eine PDB-Suche, dass aromatische Aminosäuren mit den Seitenketten von Asp und Glu vorzugsweise durch eine Bindung an die Ringkante wechselwirken, mit einem interplanaren Winkel von 0°.^[277]

Ein Anion kann mit einem π -System auf vier Arten wechselwirken (Abbildung 28): a) Wasserstoffbrücken, b) nichtkovalente Anion- π -Wechselwirkungen, bei denen

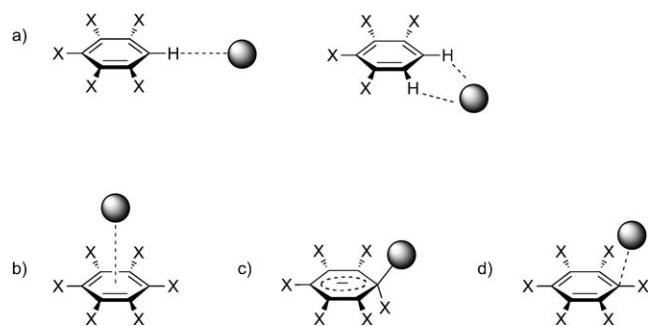


Abbildung 28. Wechselwirkungsarten von Anionen mit π -Systemen:^[278]
a) C-H-Wasserstoffbrücke; b) nichtkovalente Anion- π -Wechselwirkung;
c) stark kovalente σ -Wechselwirkung; d) schwach kovalente σ -Wechselwirkung.

sich das Anion über dem Zentrum des aromatischen Rings befindet, c) stark kovalente σ -Wechselwirkungen und d) schwach kovalente σ -Wechselwirkungen, bei denen das Anion außerhalb der Peripherie des π -Systems lokalisiert ist.^[273c,278] Hay und Bryantsev betonen, dass abhängig von der Art des Anions und des π -Systems die Bindungsmotive (a), (c) und (d) auch in Betracht gezogen werden sollten, zusätzlich zum nichtkovalenten Anion- π -Wechselwirkungstyp (b).^[273c] In der Gasphase bindet Hexafluorbenzol an Chlo-

rid.^[279] Bromid und Iodid hauptsächlich durch elektrostatische Wechselwirkungen,^[280] wogegen Fluorid eine kovalente Bindung bildet.^[281] Weniger fluorierte Benzolringe binden Cl^- und I^- jedoch durch ionische Wasserstoffbrücken an die Arenprotonen.^[282] Durch IR-Spektroskopie wurde gezeigt, dass Bromid und Iodid schwach kovalente σ -Komplexe mit 1,3,5-Trinitrobenzol in der Gasphase bilden, wogegen OH^- eine kovalente Bindung mit dem aromatischen Ring ein geht.^[283] Nukleophile Anionen (F^- , CN^- , RO^-) bilden generell bevorzugt starke σ -Komplexe mit elektronenarmen Arenen, ladungsdiffuse Anionen (ClO_4^- , BF_4^- , PF_6^-) nicht-kovalente Anion- π -Komplexe und ladungsdichte Anionen (Cl^- , Br^- , NO_3^-) sowohl schwache σ -Komplexe, die im Falle elektronenärmer Arene bevorzugt sind, als auch nichtkovalente Anion- π -Komplexe.^[273c]

Der Hauptbeitrag der Anion- π -Wechselwirkung stammt von der Elektrostatisik und Polarisation, aber auch Dispersion trägt einen Teil bei.^[28, 273b,e, 275b, 284] Die elektrostatische Komponente korreliert mit dem Ausmaß des Quadrupolmoments Q_{ZZ} des Arens.^[273b] Obwohl die Bindungsenergie der Anion- π -Wechselwirkung nicht nur elektrostatisch bedingt ist, können Trends durch Zuhilfenahme des elektrostatischen Terms vorhergesagt werden. Dementsprechend nimmt die Bindungsenergie mit Zunahme des Ionenradius der Anionen ab. Für Arene mit einem großen, positiven Q_{ZZ} -Wert, wie Hexafluorbenzol, dominiert die Elektrostatisik die Anion- π -Wechselwirkung. Nimmt jedoch Q_{ZZ} ab, so wird die Polarisation wichtiger.

7.1. Computergestützte Studien

1997 berechneten Alkorta et al., dass mehrere kleine elektronenreiche Moleküle günstig mit Hexafluorbenzol wechselwirken, und fanden 53 Beispiele für diese Wechselwirkung in 30 Kristallstrukturen der CSD.^[275a] Einige Jahre später zeigten Gallivan und Dougherty anhand von CP-MP2-Rechnungen, dass Wasser an Hexafluorbenzol mit einer Bindungsenergie von $-2.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bindet, wobei das freie Elektronenpaar des Sauerstoffatoms auf das Zentrum des Rings zeigt.^[285] Alkorta et al. führten 2002 MP2-Rechnungen für Komplexe verschiedener Anionen (Halogenide, CN^- usw.) mit Perfluorarenen durch und fanden große Wechselwirkungsenergien von -11.4 bis $-18.7 \text{ kcal mol}^{-1}$.^[284a] Ähnliche Rechnungen wurden von Ballester, Deyà und Mitarbeitern mit C_6F_6 und verschiedenen Anionen ausgeführt. Dies offenbarte, dass die Stärke der Anion- π -Wechselwirkung, mit Interaktionsenergien von -26.6 bis $-8.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, mit denjenigen der Kation- π -Wechselwirkung vergleichbar ist.^[275b] In einer CSD-Suche identifizierten die Autoren 1944 Treffer für nichtkovalente π -Wechselwirkungen zwischen freien Elektronenpaaren und Perfluorbenzolderivaten, von denen 27 Wechselwirkungen mit Anionen sind. Zur selben Zeit publizierten Mascal et al. MP2-Berechnungen von Triazin und Trifluortriazin im Komplex mit Cl^- , F^- und N_3^- . Die Forscher lokalisierten Minima für Anion-Zentroid-Bindungen, aber auch für σ -Komplexe, π -Stapelungen (N_3^-) und Wasserstoffbrückengeometrien.^[286] Ein stark kovalenter Bindungsmodus (Abbildung 28c) wurde für F^- in vielen theoretischen Ar-

beiten beobachtet.^[275b, 278, 284a, 286, 287] Dies ist in Übereinstimmung mit der gemessenen kovalenten Bindung von F^- an Hexafluorbenzol in der Gasphase.^[281] Rechnungen zeigten ebenfalls, dass zunehmende Solvatation des Anions die Bindung bevorzugt in Richtung der Geometrien mit höherem Anion- π -Charakter verschiebt (Abbildung 28b,d).^[288]

Rechnungen zufolge zeigen Halogenidwechselwirkungen mit π -Systemen eine höhere Relevanz azentrischer Geometrien (Abbildung 28d) gegenüber Geometrien mit dem Anion über dem Zentroid des Rings (Abbildung 28b).^[278] Von den 30 in der CSD gefundenen Halogenid-Aren-Komplexen zeigen nur 5 ein Halogenid näher zum Zentroid als zu den Kohlenstoffatomen im Ring. Diese azentrischen Geometrien haben einen signifikanten Charge-Transfer-Charakter, was inkonsistent mit der Definition der nichtkovalenten Anion- π -Wechselwirkung ist. Dies wurde auch in Studien in Lösung von Kochi und Mitarbeitern beobachtet, die einen Farbwechsel durch Zugabe von Halogeniden zu einer Lösung von elektronenarmen Arenen beobachteten.^[289] Die Mulliken-Korrelation des Oxidationspotentials des Anions mit der Energie der Charge-Transfer-Absorptionsbande stützt diesen Befund zusätzlich.

Seither sind zahlreiche Berechnungen von Anionen im Komplex mit verschiedenen aromatischen Systemen^[284b, 287, 290] sowie im Bezug auf die Kooperativität der Anion- π - mit anderen nichtkovalenten Wechselwirkungen erschienen.^[209b,c, 291] Die totalen Wechselwirkungsenergien der Anion- π -Komplexe wurden als vergleichbar^[284b] oder kleiner^[28] als die der Kation- π -Komplexe berechnet. Da die Anionen größer als die Kationen sind, ist der Abstand der Wechselwirkungspartner entsprechend vergrößert, was in einer verringerten elektrostatischen Wechselwirkung resultiert. Sowohl Kation- π - als auch Anion- π -Wechselwirkungen hängen stark vom Ausmaß des Quadrupolmoments und der molekularen Polarisierbarkeit des aromatischen Rings ab. Darum werden Kation- π - und Anion- π -Wechselwirkungen in Komplexen mit π -Systemen mit vernachlässigbaren Q_{ZZ} -Werten als ähnlich stark erwartet.^[290b] Elektrostatisik und Induktionsenergie tragen am stärksten zur Gesamtwechselwirkungsenergie bei, aber auch die Dispersionsenergie ist substanzial, anders als bei Kation- π -Komplexen. Sie wird im Falle von Komplexen mit organischen Anionen sogar genauso wichtig wie die Elektrostatisik und die Induktion.^[284b] Charakteristisch für die Anion- π -Wechselwirkung ist eine substanziale Austausch-Abstoßungsenergie. DFT-Methoden sollten mit Vorsicht in theoretischen Betrachtungen der Anion- π -Wechselwirkung genutzt werden, da diese in den meisten Fällen nicht die Dispersionskräfte berücksichtigen.^[273c]

Die Bindungsenergien wurden als proportional ansteigend zur Zahl der mit dem Anion interagierenden, elektronenarmen Arene berechnet: 1:2- Cl^-/Br^- -(Trifluortriazin)₂-Komplexe zeigten Bindungsenergien von ungefähr zwei- und die 1:3-Komplexe von dreifacher Stärke des 1:1-Komplexes.^[292] Es wurde zusätzlich durch Rechnungen gezeigt, dass simultane Kontakte des aromatischen Systems mit einem Kation auf der gegenüberliegenden Seite des Rings Anion- π -Wechselwirkungen auch mit elektronenreichen Arenen ermöglichen^[293] und den Komplex zusätzlich stabilisieren.^[294]

7.2. Strukturbeweise

Zahlreiche Kristallstrukturen wurden publiziert, in denen das Aren des Anion- π -Komplexes geladen^[295] oder an ein ionisches Metallzentrum koordiniert ist.^[279,291a,296–298] Der zweite Wechselwirkungsmodus wurde im Kristall-Engineering und in der Selbstorganisation von Netzwerken eingesetzt.^[299] Metallkoordination verstärkt deutlich die Anion- π -Bindungsfähigkeit von heterocyclischen aromatischen Ringen.^[300] Eine CSD-Suche nach fünfgliedrigen, metallkoordinierten aromatischen Ringen ergab 126 Treffer in 111 Kristallstrukturen für die Anion- π -Wechselwirkung.^[301] Bis heute bleiben Wechselwirkungen mit neutralen oder nichtkoordinierten Arenen rar; manche Beispiele wurden jedoch in Kristallstrukturen von z.B. perfluorierten Arenen,^[275c,302] Cyanursäuren^[303] und anderen^[304] gefunden.

Hay und Custelcean suchten in der CSD nach Anion- π -Kontakten mit Suchkriterien, die nur Treffer liefern sollten, die zur Kategorie reiner Anion- π -Wechselwirkungen zählen (Abbildung 28b). Die Geometrien sollten den durch Rechnung bestimmten ähnlich sein: Das π -System sollte neutral und die Kontakte des Anions zum Arenring sollten kürzer als die Summe der Van-der-Waals-Radien sein.^[305] Mit diesen sehr restriktiven Suchkriterien ($d(\text{Cl}^- \cdots \text{C}) \leq 3.37 \text{ \AA}$; $\theta = 90 \pm 10^\circ$) wurden keine überzeugenden Beispiele für Cl^- - π -Wechselwirkungen gefunden. Das Cl^- -Ion zeigte eine signifikante Präferenz für C-H \cdots Cl^- -Wasserstoffbrücken an der Peripherie des Arens (Abbildung 28a).

Reedijk, Gamez und Mitarbeiter führten eine CSD-Suche nach Anion- π -Wechselwirkungen mit sechsgliedrigen heteroaromatischen Ringen durch, die Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Siliciumatome enthalten.^[306] Für Halogenide wurden 77 Anion- π -Kontakte mit N-heteroaromatischen Ringen in Entferungen unterhalb der Summe der Van-der-Waals-Radien vom Anion zum Zentrum des aromatischen Ringes gefunden. Zusätzliche Beispiele von Anion- π -Kontakten wurden für Anionen aus zwei bis sechs Atomen gefunden. In fast allen Fällen ging die Wechselwirkung mit Wasserstoffbrücken zum Anion einher.

Kochi und Mitarbeiter studierten Anion- π -Wechselwirkungen durch Wachstum von molekularen Drähten aus verschiedenen elektronenarmen Arenen und polyatomaren Anionen.^[295h,307] Kristallographische Daten zeigen, dass die Abstände zwischen dem Anion und den nächsten Kohlenstoffatomen in verschiedenen Anion- π -Kontakten um 2–13 % kürzer sind als die Summe der Van-der-Waals-Radien.^[307]

Der Modus der Wechselwirkung verschiedener Halogenide mit einem Pentafluorphenylsystem (Abbildung 29a) variierte mit dem kationischen Substituenten am Ring, wie aus Molekülstrukturen im Kristall ersichtlich wurde. Im Komplex mit einem primären Ammonium-Substituenten **28a** geht das Anion hauptsächlich Wasserstoffbrücken ein, im Iminiumkomplex **28b** wechselwirkt es mit nur einem Kohlenstoffatom des aromatischen Rings, und im Amidiniumsalz-Komplex **28c** bildet es simultane Kontakte mit zwei oder allen sechs Kohlenstoffatomen.^[302a] Die Bindung von Cl^- und Br^- wurde auch in den Molekülstrukturen des tripodalen Aminrezeptors **29** im Kristall (Abbildung 29b) beobachtet, in

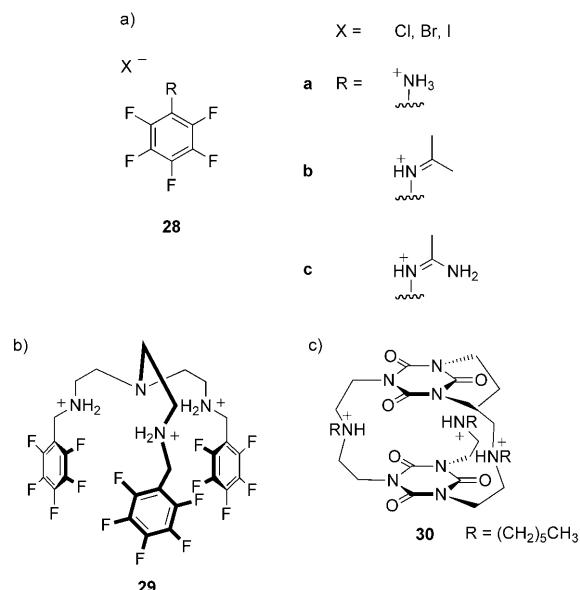


Abbildung 29. a) Durch Variation des Substituenten R am Rezeptor **28** wurden verschiedene Bindungsmodi der Halogenide beobachtet.^[302a] b) Der Pentafluorphenyl-substituierte Rezeptor **29** bindet Cl^- und Br^- über eine Kombination von Wasserstoffbrücken und Anion- π -Wechselwirkungen.^[308] c) Cylindrophan **30** bindet F^- in der Kavität durch Wasserstoffbrücken und Anion- π -Wechselwirkungen, wie durch Kristallstrukturanalyse gezeigt wurde.^[309b]

denen die Anionen, zusätzlich zu Wasserstoffbrücken, Wechselwirkungen mit den Kohlenstoffatomen der perfluorierten Arene bilden (3.48–3.85 \AA für Cl^- , 3.29–3.43 \AA für Br^-).^[308] In ^1H -NMR-spektroskopischen Titrationstudien in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ wurden höhere Bindungskonstanten für die Komplexe des fluorierten Rezeptors **29** als für das nichtfluorierte Gegenstück gemessen. Dies weist auf einen Beitrag von Anion- π -Wechselwirkungen zur Bindung der Halogenide hin.

Mascal et al. berechneten und synthetisierten das Cyanursäure-basierte Cylindrophan **30**, das Fluoridionen selektiv bindet (Abbildung 29c).^[309] Außer mit ESI-MS wurde die Bindung von F^- auch durch Kristallographie beobachtet, wobei das Anion in der Mitte der Kavität lokalisiert ist, von wo Wasserstoffbrücken zu den Ammoniumresten der Wände der Kavität und Anion- π -Wechselwirkungen zu den sandwichartig angeordneten Cyanursäureresten gebildet werden.

7.3. Untersuchungen mit Modellsystemen

Die Bindung verschiedener Halogenide an den Rezeptor **31a,b** wurde mithilfe von ^1H -NMR-spektroskopischen Titrationen in CDCl_3 beobachtet (Abbildung 30): Während Cl^- , Br^- und I^- alle moderate Assoziationskonstanten für die Wechselwirkung mit dem perfluorierten Rezeptor **31a** zeigten ($T = 298 \text{ K}$; $K_a = 30, 20$ bzw. 34 M^{-1}), wurden keine messbaren Bindungskonstanten für den Phenyl-substituierten Rezeptor **31b** detektiert.^[310] Die verstärkte Bindung an **31a** wird durch eine Kombination von Anion- π -Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken erklärt. Die Sulfonamid-N-H-Gruppe von **31a** ist acider als jene in **31b**, und der verringerte



Abbildung 30. Der Pentafluorophenyl enthaltene Rezeptor **31a** bindet Halogenide in CDCl_3 mit mäßiger Affinität, wogegen der Phenyl-substituierte **31b** dies nicht tut.^[310]

pK_a -Wert sollte die ionische H-Brücke stärken. Die fast identische Bindungsaffinität von **31a** für Cl^- , Br^- und I^- deutet jedoch auf einen Beitrag von Anion- π -Wechselwirkungen mit dem C_6F_5 -Ring hin. Wechselwirkungen von Halogenidanionen mit Perfluorphenyrringen wurden auch in modifizierten Porphyrinsystemen,^[311] mit dreifüßigen Rezeptoren^[312] und einem Triazin enthaltenen Käfigmolekül^[313] identifiziert. Vor Kurzem wurde auch über Anion- π -Wechselwirkungen von F^- mit elektronenreichen Arenen in einem dreifüßigen Käfigmolekül berichtet.^[314]

Mit dem Blick auf die physiologische Relevanz biologischer Chloridionenkanäle^[315] wurde der Transport von Cl^- in Modellsystemen intensiv untersucht.^[316] Matile und Mitarbeiter haben eine Serie von Anion- π -Rutschen entwickelt, die Halogenidanionen mit variabler Selektivität über einen angenommenen Multi-Ionen-Hopping-Mechanismus durch Lipidmembranen durchschleusen.^[317] Die Rutschen bestehen aus zwei elektronenarmen Oligonaphthalindimidstäben (Abbildung 31), deren Länge ungefähr der Dicke einer gewöhnlichen Lipidmembran entspricht.^[317d] Die Aktivität und Selektivität der Rutschen konnte durch Variation der Substituenten an beiden Enden der Stäbchen eingestellt werden.^[317b,d] Bei zwei verbrückten, durch die Lipidschicht reichenden Stäben (Abbildung 31) wird ein formstabilier Kanal erhalten, der verbesserte Selektivität, aber geringere Aktivität zeigt, womöglich durch die Nähe der Stäbe zueinander.^[317b] Die Aktivität der Kanäle ist am höchsten, wenn ein Ende geladene primäre Ammoniumzentren trägt, wird jedoch geringer, wenn beide Enden des Kanals geladen sind. Kürzlich wurde über eine ausführliche Studie über die Eigenschaften der Bindung von Anionen sowohl an Stäbe als auch an einfache, gedeckelte Naphthalindimidfragmente berichtet, wobei Tandem-Massenspektrometrie und Transmembrantransport-Untersuchungen eingesetzt wurden.^[317e] Eine signifikante Erhöhung der Aktivität wurde gefunden, wenn die sterische Hinderung verringert wurde und die Naphthalindimidreste durch Cyansubstitution, wie in **32**, stärker elektronenakzeptierend waren. Eine Selektivität für Cl^- gegenüber Br^- und I^- sowie für NO_3^- gegenüber AcO^- wurde mit diesem einfachen Cyan-substituierten Naphthalindimid gemessen. Die Verbindung zeigte auch hohe Aktivität in Transportassays.

Ballester und Mitarbeiter quantifizierten die Anion- π -Wechselwirkungen von Cl^- im Komplex mit einer Serie von Tetraarylcalix[4]pyrrol-Wirten in Acetonitril durch $^1\text{H-NMR}$ -

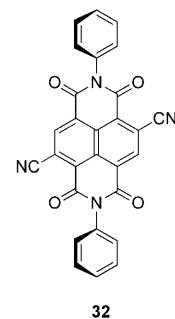
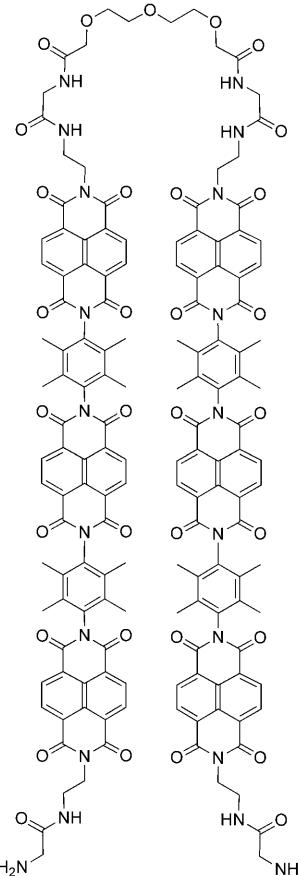


Abbildung 31. Anion- π -Rutschen.^[317b,e] Links: Die Selektivität des Anionentransports wird durch Verbrückung der elektronenarmen Oligonaphthalindimidstäbe gesteigert. Rechts: Kleine, weniger substituierte elektronenarme Stäbe wie **32** sind hochaktiv in Transportassays.

spektroskopische Titrationen und ITC (Abbildung 32).^[318] Ein Einstchluss des Anions wurde auch kristallographisch bestätigt.^[319] Während das Anion von ionischen Wasserstoffbrücken der leicht konvergierenden Pyrrol-N-H-Gruppen profitiert,^[320] wurden Belege für Anion- π -Wechselwirkungen

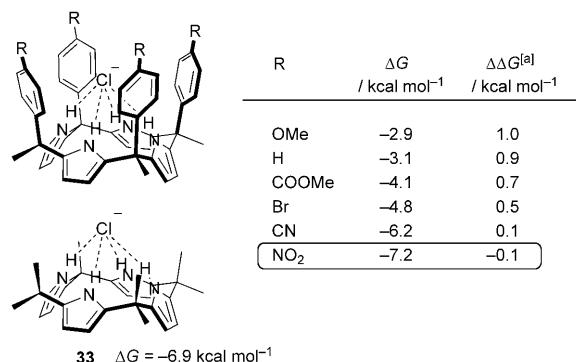


Abbildung 32. Calix[4]pyrrol-Rezeptor zur Quantifizierung von Anion- π -Wechselwirkungen in CD_3CN bei 298 K.^[318] Der Vergleich mit **33** zeigt, dass die Anion- π -Wechselwirkung in allen Fällen repulsiv ist, mit Ausnahme des Komplexes des *para*-Nitro-substituierten Wirts.
[a] $\Delta \Delta G = (\Delta G - \Delta G_{33})/4$.

erhalten, als die *para*-Substituenten der vier aromatischen Wände systematisch variiert wurden. Durch Veränderung der elektronenschiebenden Methoxy- hin zu elektronenziehenden Nitrosubstituenten nahm die freie Bindungsenthalpie um ca. $-4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ zu, was ungefähr $-1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro aromatischen Ring entspricht.^[318] Trotzdem zeigt ein Vergleich der freien Komplexierungsenergien zum unsubstituierten Octamethylcalix[4]pyrrol-Wirt **33**, dass die $\text{Cl}^- \cdots \pi$ -Wechselwirkung in allen Fällen repulsiv ist, außer für das Nitro-substituierte System ($\Delta\Delta G = -0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro aromatischen Ring). Die experimentellen freien Wechselwirkungsenthalpien korrelieren mit den Hammett-Parametern σ_p der Substituenten, was auf dominierende elektrostatische Effekte bei der $\text{Cl}^- \cdots \pi$ -Wechselwirkung schließen lässt.

Für die Assoziation von F^- an einen kapselförmigen Wirt, der durch Re^1 -assistierte Selbstorganisation von 2,2'-Bipyridin- und einem Tris(3-pyridyl)triazin-Liganden entstand, wurde eine Bindungskonstante K_a ($\text{CH}_3\text{CN}, T = 293 \text{ K}$) von $5.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ durch Evaluation der Veränderungen der Absorptions- und Emissionsspektren nach Zugabe des Anions bestimmt.^[321] Die Stabilität des Komplexes wurde Anion- π -Wechselwirkungen mit den umliegenden aromatischen Ringen zugeschrieben, besonders mit dem Triazinring, und die vorgeschlagene Einschlussgeometrie wurde von einer Kristallstruktur eines verkapselften PF_6^- -Anions gestützt.

Rechnungen und Kristallographie zeigten, dass Anion- π -Wechselwirkungen mit elektronenarmen aromatischen Ringen relevant sind, besonders wenn die Heteroatome des Rings an ein Metallion koordinieren. Erste überzeugende Quantifizierungen in Modellsystemen sind erschienen, und die Wechselwirkungen wurden in organischen Transformationen getestet.^[322] Die Beispiele im Kristall-Engineering zeigen, dass die Wechselwirkungen zum Strukturdesign verwendet werden können. Beispiele für das Auftreten in biologischen Systemen werden erwartet,^[323] besonders mit protonierten Nukleobasen und ähnlichen elektronenarmen Heterocyclen, wie von Egli und Sarkhel vorgeschlagen.^[276]

8. Zusammenfassung

Dieser Aufsatz illustriert einmal mehr die einzigartige Stärke eines multidimensionalen Ansatzes zur Entschlüsselung und Quantifizierung von molekularen Erkennungsprozessen. Die Kombination von Studien mit Modellsystemen, Biostruktur- und biologischen Affinitätsanalysen, Datenbankauswertungen der CSD und der PDB und zunehmend zuverlässigen, computergestützten Vorhersagen auf hohem Niveau bietet tiefe Einblicke in die intermolekularen Kräfte, die nicht durch Analyse der Ergebnisse von nur einer dieser Strategien gewonnen werden können. Hervorzuheben ist, dass biologische und chemische Studien in ihren Schlussfolgerungen in Bezug auf freie Enthalpien, die durch Wechselwirkungen mit individuellen Ringen gewonnen werden, konvergieren. Dies bekräftigt, dass dieselben molekularen Wechselwirkungsprinzipien sowohl in chemischen als auch in biologischen Umgebungen zu Tragen kommen. Interessanterweise tragen Aren-Aren-, Perfluoraren-Aren-, S- \cdots Aren- und Kation- π -Wechselwirkungen alle bis zu $\Delta\Delta G =$

$-1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ pro aromatischen Ring zur Wirt-Gast- und Protein-Ligand-Bindung bei, mit einem größeren Gewinn bei einer höheren Zahl von Ringen. So trägt die Aufnahme eines quartären Ammoniumions in die S4-Tasche von Faktor Xa, umgeben von Trp-, Tyr- und Phe-Seitenketten, $\Delta\Delta G = -2.5$ bis $-2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ zur freien Bindungsenthalpie bei. Aren-Aren-Wechselwirkungen und zunehmend auch Kation- π -Wechselwirkungen sind bei Weitem am intensivsten untersucht, aber auch die Quantifizierung und Anwendung von Perfluoraren-Aren- und S- \cdots Aren-Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken zu π -Oberflächen haben viele Fortschritte gemacht. Seit dem ersten Aufsatz vor sieben Jahren haben Anion- π -Wechselwirkungen starkes theoretisches und experimentelles Interesse hervorgerufen und wurden daher in einem kompletten Abschnitt in diesem Aufsatz behandelt. Auch finden inter- und intramolekulare Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen zunehmend Anwendung in der organischen Synthese zur Kontrolle des stereochemischen Verlaufs, wie an mehreren Stellen dieses Aufsatzes vermerkt wurde.

Was sind Themen und Ziele zukünftiger Arbeiten? Substituenteneffekte der Aren-Aren-Wechselwirkung sind in Lösung schlecht verstanden, und theoretische Voraussagen sind klar dem Experiment voraus. Quantifizierungen von Perfluoraren-Aren-Wechselwirkungen in Modellsystemen sind immer noch selten. Dies stimmt auch für S- \cdots Aren-Wechselwirkungen, die in biologischen Studien identifiziert und quantifiziert, jedoch nicht oft in Modellsystemen untersucht wurden. Da kationische Substrate wie ACh essenzielle Bestandteile neurochemischer Prozesse sind und Lys-Methylierungen in Histon für die epigenetische Genregulierung relevant sind, kann davon ausgegangen werden, dass Untersuchungen von Kation- π -Wechselwirkungen in biologischen Umgebungen weiter ausgedehnt werden. Anion- π -Wechselwirkungen, die wie so viele andere molekulare Erkennungsprozesse (z.B. Halogenbrücken) zuerst in Kristallpackungen identifiziert wurden, sind Thema ausgedehnter theoretischer Studien und haben kürzlich erste Quantifizierungen in Lösung erfahren. Es ist zu erwarten, dass biologische Beispiele in naher Zukunft folgen werden.^[323]

Diese tiefgreifende Analyse von Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen befriert die medizinische Chemie, die Materialwissenschaften, das Kristall-Engineering und die organische Synthese. Zukünftige Studien werden das spannende Gebiet der Wechselwirkungen mit Arenringen zweifellos auf interessante Weise weiter beleuchten.

Wir danken der ETH Forschungskommission, F. Hoffmann-La Roche (Basel), Chugai Pharmaceuticals und dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) für deren großzügige Unterstützung dieser Forschung. Für fortwährende, anregende Diskussionen sind wir Prof. Klaus Müller (Roche Basel), Prof. Jack D. Dunitz (ETH Zürich), Prof. Gerhard Klebe (Philipps-Universität Marburg) und Dr. Bernd Kuhn (Roche Basel) verpflichtet. Wir danken Paolo Mombelli und Leo Hardegger für das Korrekturlesen des Manuskripts. Die Beiträge der enthuastischen Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Diederich und die der vielen Kollaboratoren sind durch die Literaturverweise anerkannt. Zum Schluss wollen wir den Profs. P. Ballester,

S. K. Collins, A. P. Davis, J. Gao, B. W. Gung, C. A. Hunter, A. Hori, S. Matile und J. Rebek, Jr. für die Zusendung der Abbildungen ihrer Rezeptoren und Komplexe danken.

Eingegangen am 2. Dezember 2010
Online veröffentlicht am 28. April 2011

- [1] E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.
- [2] R. Fasan, R. L. A. Dias, K. Moehle, O. Zerbe, D. Obrecht, P. R. E. Mittl, M. G. Grütter, J. A. Robinson, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 515–526.
- [3] V. L. Malinovskii, F. Samain, R. Häner, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4548–4551; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4464–4467.
- [4] G. Pappenberger, T. Schulz-Gasch, E. Kusznir, F. Müller, M. Hennig, *Acta Crystallogr. Sect. D* **2007**, *63*, 1208–1216.
- [5] C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5061–5084.
- [6] a) H. Steuber, A. Heine, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2007**, *368*, 618–638; b) weitere Arbeiten dieser Autoren über Arenwechselwirkungen: A. Di Fenza, A. Heine, U. Koert, G. Klebe, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 297–308.
- [7] S. Yanagisawa, P. B. Crowley, S. J. Firbank, A. T. Lawler, D. M. Hunter, W. McFarlane, C. Li, T. Kohzuma, M. J. Banfield, C. Dennison, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15420–15428.
- [8] P. Acharya, J. Chattopadhyaya, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 291–311.
- [9] D. D. Boehr, A. R. Farley, F. J. LaRonde, T. R. Murdock, G. D. Wright, J. R. Cox, *Biochemistry* **2005**, *44*, 12445–12453.
- [10] T. Wollert, D. W. Heinz, W.-D. Schubert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13960–13965.
- [11] C. L. Ng, K. Lang, N. A. G. Meenan, A. Sharma, A. C. Kelley, C. Kleanthous, V. Ramakrishnan, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2010**, *17*, 1241–1246.
- [12] M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656–10668.
- [13] a) D. Guo, R. P. Sijbesma, H. Zuilhof, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3667–3670; b) P. Mignon, S. Loverix, P. Geerlings, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *401*, 40–46; c) A. S. Reddy, D. Vijay, G. M. Sastry, G. N. Sastry, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 2479–2481; d) D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6017–6022; e) D. Quiñonero, A. Frontera, D. Escudero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 385–393.
- [14] a) E. C. Lee, D. Kim, P. Jurečka, P. Tarakeshwar, P. Hobza, K. S. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 3446–3457; b) J.-I. Seo, I. Kim, Y. S. Lee, *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *474*, 101–106.
- [15] S. T. Mutter, J. A. Platts, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5391–5399.
- [16] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 289–300; b) R. Peverati, K. K. Baldridge, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 2030–2048; c) T. Smith, L. V. Slipchenko, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 5286–5294.
- [17] a) R. Podeszwa, R. Bokowski, K. Szalewicz, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10345–10354; b) C. D. Zeinalipour-Yazdi, D. P. Pullman, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 24260–24265; c) S. Beg, K. Waggoner, Y. Ahmad, M. Watt, M. Lewis, *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *455*, 98–102; d) Y. Ding, Y. Mei, J. Z. H. Zhang, F.-M. Tao, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 275–279; e) S. K. Min, E. C. Lee, H. M. Lee, D. Y. Kim, D. Kim, K. S. Kim, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1208–1221; f) A. L. Ringer, C. D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4574–4575.
- [18] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 144323.
- [19] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 124304.
- [20] a) M. Piacenza, S. Grimme, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 1554–1558; b) S. Tsuzuki, M. Mikami, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8656–8662; c) E. G. Hohenstein, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 878–886; d) D. Escudero, C. Estrella, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *468*, 280–285.
- [21] M. Piacenza, S. Grimme, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14841–14848.
- [22] G. Cinacchi, G. Prampolini, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 9501–9509.
- [23] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 4061–4067.
- [24] a) G. Hill, G. Forde, N. Hill, W. A. Lester Jr., W. A. Sokalski, J. Leszczynski, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *381*, 729–732; b) J. Černý, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 5291–5303; c) J. Šponer, K. E. Riley, P. Hobza, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2595–2610; d) Ź. Czyżnikowska, R. Zaleśny, *Biophys. Chem.* **2009**, *139*, 137–143.
- [25] C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, *Mol. Phys.* **2007**, *105*, 2793–2798.
- [26] a) A. V. Morozov, K. M. S. Misura, K. Tsemekhman, D. Baker, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 8489–8496; b) S. Marsili, R. Chelli, V. Schettino, P. Procacci, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2673–2685.
- [27] a) T. K. Manojkumar, H. S. Choi, B. H. Hong, P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 841–846; b) O. Guvench, C. L. Brooks III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4668–4674; c) M.-F. Ng, S.-W. Yang, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 13886–13893; d) B. G. Sumpter, V. Meunier, E. F. Valeev, A. J. Lampkins, H. Li, R. K. Castellano, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 18912–18916; e) I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7246–7249; f) A. Sygula, S. Saebø, *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 65–72; g) H. Valdes, K. Pluháčková, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2248–2256.
- [28] S. Tsuzuki, *Struct. Bonding (Berlin)* **2005**, *115*, 149–193.
- [29] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 104–112.
- [30] S. Grimme, J. Antony, T. Schwabe, C. Mück-Lichtenfeld, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 741–758.
- [31] S. Grimme, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3478–3483; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3430–3434.
- [32] M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 8377–8379.
- [33] a) M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7690–7697; b) 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*, 4530–4537.
- [34] S. A. Arnstein, C. D. Sherrill, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2646–2655.
- [35] S. E. Wheeler, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10854–10855.
- [36] S. E. Wheeler, K. N. Houk, *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 749–760.
- [37] S. E. Wheeler, K. N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2301–2312.
- [38] A. L. Ringer, M. O. Sinnokrot, R. P. Lively, C. D. Sherrill, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3821–3828.
- [39] W. Wang, P. Hobza, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1003–1009.
- [40] P. Mignon, S. Loverix, J. Steyaert, P. Geerlings, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 1779–1789.
- [41] a) L. R. Rutledge, L. S. Campbell-Verduyn, S. D. Wetmore, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *444*, 167–175; b) L. R. Rutledge, S. D. Wetmore, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1768–1780; c) C. D. M. Churchill, L. Navarro-Whyte, L. R. Rutledge, S. D. Wetmore, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10657–10670; d) C. D. M. Churchill, S. D. Wetmore, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 16046–16058.

- [42] a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327; b) B. Moulton, M. J. Zaworotko, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629–1658.
- [43] a) C. M. Fitchett, C. Richardson, P. J. Steel, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 498–502; b) S. Varughese, V. R. Pedireddi, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1597–1609; c) K. Tahara, T. Fujita, M. Sonoda, M. Shiro, Y. Tobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14339–14345; d) O. Lukin, D. Schubert, C. M. Müller, W. B. Schweizer, V. Gramlich, J. Schneider, G. Dolgonos, A. Shivanyuk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 10922–10927; e) J. Yang, M. B. Dewal, D. Sobrangsingh, M. D. Smith, Y. Xu, L. S. Shimizu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 102–110.
- [44] a) J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 677–684; b) S. Muthu, J. J. Vittal, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1181–1184.
- [45] a) P. H. Dinolfo, M. E. Williams, C. L. Stern, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12989–13001; b) P. H. Dinolfo, S. J. Lee, V. Coropceanu, J.-L. Brédas, J. T. Hupp, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5789–5797; c) J.-Y. Wu, C.-H. Chang, P. Thanasekaran, C.-C. Tsai, T.-W. Tseng, G.-H. Lee, S.-M. Peng, K.-L. Lu, *Dalton Trans.* **2008**, 6110–6112.
- [46] a) H. Mansikkämäki, M. Nissinen, K. Rissanen, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1263–1266; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1243–1246; b) S. E. Snyder, P. I. Volkers, D. A. Engebretson, W. Lee, W. H. Pirkle, J. R. Carey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2341–2343; c) N.-F. She, M. Gao, X.-G. Meng, G.-F. Yang, J. A. A. W. Elemans, A.-X. Wu, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11695–11697.
- [47] E. J. Foster, R. B. Jones, C. Lavigne, V. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8569–8574.
- [48] a) H. Jiang, J.-M. Léger, P. Guionneau, I. Huc, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2985–2988; b) S. Shimomura, S. Horike, R. Matsuda, S. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10990–10991.
- [49] a) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1663; b) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 72–196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191; c) A. K. Tewari, R. Dubey, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 126–143; d) L. Fang, M. A. Olson, D. Benítez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 17–29; e) K. D. Hänni, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240–1251.
- [50] a) F. Diederich, *Modern Cyclophane Chemistry* (Hrsg.: R. Gleiter, H. Hopf), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 519–546; b) P. P. Neelakandan, M. Hariharan, D. Ramaiah, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5765–5768; c) J. J. Gassensmith, E. Arunkumar, L. Barr, J. M. Baumes, K. M. DiVittorio, J. R. Johnson, B. C. Noll, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15054–15059; d) D. Ramaiah, P. P. Neelakandan, A. K. Nair, R. R. Avirah, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4158–4168.
- [51] a) B. H. Northrop, D. Chercak, P. J. Stang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11495–11503; b) A. K. Nair, P. P. Neelakandan, D. Ramaiah, *Chem. Commun.* **2009**, 6352–6354; c) R. S. Forgan, D. C. Friedman, C. L. Stern, C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5861–5863.
- [52] a) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853–907; b) S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972–983; c) L. Pirondini, D. Bonifazi, B. Cantadori, P. Braiuca, M. Campagnolo, R. De Zorzi, S. Geremia, F. Diederich, E. Dalcanale, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2008–2015; d) C. J. Hastings, M. D. Pluth, S. M. Biros, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8362–8367; e) M. Yoshizawa, J. K. Klotterman, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3470–3490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418–3438; f) Y. Inokuma, T. Arai, M. Fujita, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 780–783; g) T. Murase, K. Otsuka, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7864–7865; h) Y. Yamauchi, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5897–5899.
- [53] a) T. Kawase, K. Tanaka, N. Fujiwara, H. R. Darabi, M. Oda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1662–1666; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1624–1628; b) T. Kawase, K. Tanaka, Y. Seirai, N. Shiono, M. Oda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5755–5758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5597–5600; c) T. Kawase, K. Tanaka, N. Shiono, Y. Seirai, M. Oda, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1754–1756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1722–1724; d) T. Kawase, H. Kurata, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5250–5273; e) T. Kawase, *Synlett* **2007**, 2609–2626; f) T. Kawase, Y. Nishiyama, T. Nakamura, T. Ebi, K. Matsumoto, H. Kurata, M. Oda, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1104–1106; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1086–1088.
- [54] E. Huerta, H. Isla, E. M. Pérez, C. Bo, N. Martín, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5351–5353.
- [55] X.-H. Tian, C.-F. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8072–8079.
- [56] a) S. M. Butterfield, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9580–9581; b) S. E. Kiehna, M. L. Waters, *Protein Sci.* **2003**, *12*, 2657–2667; c) S. M. Butterfield, C. M. Goodman, V. M. Rotello, M. L. Waters, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 742–745; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 724–727; d) M. L. Waters, *Biopolymers* **2004**, *76*, 435–445; e) S. M. Butterfield, W. J. Cooper, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 24–25; f) S. M. Butterfield, M. M. Sweeney, M. L. Waters, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1105–1114.
- [57] a) D. M. Chung, Y. Dou, P. Baldi, J. S. Nowick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9998–9999; b) Arenwechselwirkungen in β -Faltblättern: J. S. Nowick, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1319–1330.
- [58] R. Faraoni, M. Blanzat, S. Kubicek, C. Braun, W. B. Schweizer, V. Gramlich, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1962–1964.
- [59] a) B. Bhayana, C. S. Wilcox, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6957–6960; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6833–6836; b) I. K. Mati, S. L. Cockroft, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4195–4205.
- [60] a) W. R. Carroll, P. Pellechia, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3547–3550; b) eine andere molekulare Waage derselben Gruppe: Y. S. Chong, W. R. Carroll, W. G. Burns, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9117–9126.
- [61] D. B. Smithrud, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 339–343.
- [62] H. Yuasa, N. Miyagawa, M. Nakatani, M. Izumi, H. Hashimoto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3548–3556.
- [63] E. Kim, S. Palwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192–11193.
- [64] a) F. Hof, D. M. Scofield, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5166–5169; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056–5059; b) F. R. Fischer, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8418–8421; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8270–8273; c) F. R. Fischer, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2008**, 4031–4033.
- [65] a) S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Commun.* **2006**, 3806–3808; b) S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Commun.* **2009**, 3961–3963.
- [66] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5424–5439; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5310–5324.
- [67] M. Ōki, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 351–356.
- [68] C.-F. Chen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1674–1688.
- [69] a) B. W. Gung, X. Xue, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3641–3644; b) B. W. Gung, M. Patel, X. Xue, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10532–10537; c) B. W. Gung, F. Wekesa, C. L. Barnes, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1803–1808; d) B. W. Gung, B. U. Emenike, C. N. Alvarez, J. Rakovan, K. Kirschbaum, N. Jain, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1648–1650; e) B. W. Gung, B. U. Emenike, M. Lewis, K. Kirschbaum, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12357–12362.

- [70] F. Cozzi, R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, L. Raimondi, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 157–162.
- [71] a) F. Cozzi, M. Cinquini, R. Annunziata, T. Dwyer, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5729–5733; b) F. Cozzi, R. Annunziata, M. Benaglia, K. K. Baldridge, G. Aguirre, J. Estrada, Y. Sritana-Anant, J. S. Siegel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2686–2694; c) π – π -Stapelwechselwirkungen in substituierten 1,8-Diacridylnaphthalin-Modellsystemen: X. Mei, C. Wolf, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2299–2305.
- [72] S. L. Cockroft, C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 172–188.
- [73] S. L. Cockroft, J. Perkins, C. Zonta, H. Adams, S. E. Spey, C. M. R. Low, J. G. Vinter, K. R. Lawson, C. J. Urch, C. A. Hunter, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1062–1080.
- [74] a) M. Harmata, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 862–873; b) J. D. Crowley, B. Bosnich, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2015–2025; c) H. M. Colquhoun, Z. Zhu, C. J. Cardin, Y. Gan, M. G. B. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16163–16174; d) B. Legouin, P. Uriac, S. Tomasi, L. Toupét, A. Bondon, P. van de Weghe, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 745–748; e) M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme, M. Sallé, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 30–43.
- [75] a) F.-G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 919–932; b) F.-G. Klärner, M. Lobert, U. Naatz, H. Bandmann, R. Boese, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5036–5047; c) F.-G. Klärner, J. Polkowska, J. Panitzky, U. P. Seelbach, U. Burkert, M. Kamieth, M. Baumann, A. E. Wigger, R. Boese, D. Bläser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1405–1423; d) F. Marchionni, A. Juris, M. Lobert, U. P. Seelbach, B. Kahlert, F.-G. Klärner, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 780–784; e) F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831–4841; f) T. Schaller, U. P. Bücheler, F.-G. Klärner, D. Bläser, R. Boese, S. P. Brown, H. W. Spiess, F. Koziol, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1293–1303; g) B. Branchi, V. Balzani, P. Ceroni, M. Campaña Kuchenbrandt, F.-G. Klärner, D. Bläser, R. Boese, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5839–5851.
- [76] J. K. Klosterman, Y. Yamauchi, M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1714–1725.
- [77] a) Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564–584; b) A. Lohr, M. Grüne, F. Würthner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3691–3705.
- [78] a) S. Bhosale, A. L. Sisson, P. Talukdar, A. Fürstenberg, N. Banerji, E. Vauthey, G. Bollot, J. Mareda, C. Röger, F. Würthner, N. Sakai, S. Matile, *Science* **2006**, *313*, 84–86; b) M. M. Safont-Sempere, P. Osswald, K. Radacki, F. Würthner, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7380–7384.
- [79] H. Ihm, J.-S. Ahn, M. S. Lah, Y. H. Ko, K. Paek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3893–3896.
- [80] E. M. García-Frutos, B. Gómez-Lor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9173–9177.
- [81] A. Wu, P. Mukhopadhyay, A. Chakraborty, J. C. Fettinger, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10035–10043.
- [82] Y. Yamauchi, M. Yoshizawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5832–5833.
- [83] a) H. Furuta, T. Asano, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 767–768; b) T. Morimoto, H. Uno, H. Furuta, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3746–3749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3672–3675.
- [84] T. F. Headen, C. A. Howard, N. T. Skipper, M. A. Wilkinson, D. T. Bowron, A. K. Soper, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5735–5742.
- [85] a) Y. Zhang, C. Liu, W. Shi, Z. Wang, L. Dai, X. Zhang, *Langmuir* **2007**, *23*, 7911–7915; b) J. S. Kim, Y. J. Jung, J. W. Park, A. D. Shaller, W. Wan, A. D. Q. Li, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 786–789.
- [86] <http://www.tim.hi-ho.ne.jp/dionisio/>.
- [87] a) M. Nishio, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 130–158; b) O. Takahashi, Y. Kohno, M. Nishio, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6049–6076.
- [88] S. Tsuzuki, A. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2584–2594.
- [89] a) A. T. Macias, A. D. MacKerell, Jr., *J. Comput. Chem.* **2005**, *26*, 1452–1463; b) A. L. Ringer, M. S. Figgs, M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10822–10828; c) K. Shibasaki, A. Fujii, N. Mikami, S. Tsuzuki, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4397–4404; d) E. M. Cabaleiro-Lago, A. Peña-Galgado, J. Rodríguez-Otero, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 194311; e) R. K. Raju, A. Ramraj, M. A. Vincent, I. H. Hillier, N. A. Burton, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6500–6508.
- [90] a) M. J. Plevin, D. L. Bryce, J. Boisbouvier, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 466–471; b) C-H \cdots π -Wechselwirkungen in supramolekularen Polymeren: Z. Zhang, Y. Luo, J. Chen, S. Dong, Y. Yu, Z. Ma, F. Huang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1433–1437; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1397–1401.
- [91] a) E. Klein, Y. Ferrand, N. P. Barwell, A. P. Davis, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2733–2736; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2693–2696; b) A. P. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3629–3638; c) D. B. Walker, G. Joshi, A. P. Davis, *Cell. Mol. Life Sci.* **2009**, *66*, 3177–3191.
- [92] Y. Ferrand, M. P. Crump, A. P. Davis, *Science* **2007**, *318*, 619–622.
- [93] R. U. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 373–380.
- [94] a) F. A. Quijano, *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 287–315; b) F. A. Quijano, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1293–1306.
- [95] C. D. Tatko, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2028–2034.
- [96] a) S. E. Kiehna, Z. R. Laughrey, M. L. Waters, *Chem. Commun.* **2007**, 4026–4028; b) Z. R. Laughrey, S. E. Kiehna, A. J. Riemen, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14625–14633.
- [97] a) M. P. Schramm, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5924–5933; b) J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2007**, 2777–2789.
- [98] a) L. Trembleau, J. Rebek, Jr., *Science* **2003**, *301*, 1219–1220; b) R. J. Hooley, H. J. Van Anda, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13464–13473.
- [99] a) A. Scarso, L. Trembleau, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5657–5660; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5499–5502; b) A. Scarso, L. Trembleau, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13512–13518.
- [100] R. Carrillo, M. López-Rodríguez, V. S. Martín, T. Martín, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7943–7948; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7803–7808.
- [101] a) G. B. Jones, B. J. Chapman, *Synthesis* **1995**, 475–497; b) G. B. Jones, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7999–8016; c) M. Nishio, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6923–6950.
- [102] M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2900–2903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818–2821.
- [103] a) I. Škorić, N. Basarić, Ž. Marinić, A. Višnjevac, B. Kojić-Prodić, M. Šindler-Kulyk, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 543–551; b) S. Grimme, C. Diedrich, M. Korth, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 641–645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 625–629; c) S. Karthikeyan, V. Ramamurthy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6409–6413; d) S. Karthikeyan, V. Ramamurthy, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 452–458; e) I. Škorić, M. Šmehil, Ž. Marinić, K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, M. Šindler-Kulyk, *J. Photochem. Photobiol. A* **2009**, *207*, 190–196.
- [104] a) S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4370–4374; b) S. K. Ginotra, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3573–3581.
- [105] P. Brandt, P. Roth, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4885–4890.
- [106] a) F. Naso, M. A. M. Capozzi, A. Bottoni, M. Calvaresi, V. Bertolasi, F. Capitelli, C. Cardellicchio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*,

- 13417–13426; b) G. Santoni, M. Mba, M. Bonchio, W. A. Nugent, C. Zonta, G. Licini, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 645–654.
- [107] a) J. J. Carbó, A. Lledós, D. Vogt, C. Bo, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1457–1467; b) M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756–6764; c) J. A. Bodkin, G. B. Bacsikay, M. D. McLeod, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2544–2553; d) K. Katagiri, T. Tohaya, H. Masu, M. Tominaga, I. Azumaya, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2804–2810.
- [108] a) A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3802–3805; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674–3677; b) A. V. Malkov, M. Bell, F. Castelluzzo, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219–3222.
- [109] A. Bisai, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405–2408.
- [110] C. R. Patrick, G. S. Prosser, *Nature* **1960**, *187*, 1021–1021.
- [111] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, W. B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 4073–4092.
- [112] J. H. Williams, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 593–598.
- [113] a) J. D. Dunitz, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 614–621; b) A. Gavezzotti, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 834–840; c) K. Reichenbächer, H. I. Süss, J. Hulliger, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 22–30; d) J. D. Dunitz, W. B. Schweizer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6804–6815; e) M. Keiluweit, M. Kleber, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 3421–3429.
- [114] a) A. P. West, Jr., S. Mecozzi, D. A. Dougherty, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 347–350; b) S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 295–304; c) O. R. Lozman, R. J. Bushby, J. G. Vinter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1446–1452.
- [115] a) J. S. Brennan, N. M. D. Brown, F. L. Swinton, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1974**, *70*, 1965–1970; b) H. Adams, J.-L. Jimenez Blanco, G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. M. Sanderson, J. G. Vinter, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3494–3503.
- [116] a) H. Zheng, J. Gao, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8817–8821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8635–8639; b) H. Robson Marsden, J. G. E. M. Fraaije, A. Kros, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8750–8752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8570–8572.
- [117] a) F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, R. Ragni, *Chem. Commun.* **2007**, 1003–1022; b) S.-H. Jang, A. K.-Y. Jen, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 20–31.
- [118] a) J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89–98; b) V. R. Thalladi, H.-C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8702–8710; c) A. N. Koller, J. Božilović, J. W. Engels, H. Gohlke, *Nucleic Acids Res.* **2010**, *38*, 3133–3146; d) G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 52–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 52–59.
- [119] a) M. Morimoto, S. Kobatake, M. Irie, *Chem. Rec.* **2004**, *4*, 23–38; b) Y. Sakamoto, T. Suzuki, M. Kobayashi, Y. Gao, Y. Fukai, Y. Inoue, F. Sato, S. Tokito, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8138–8140; c) A. Schwarzer, W. Seichter, E. Weber, H. Stoeckli-Evans, M. Losada, J. Hulliger, *CrystEngComm* **2004**, *6*, 567–572; d) C. E. Smith, P. S. Smith, R. L. Thomas, E. G. Robins, J. C. Collings, C. Dai, A. J. Scott, S. Borwick, A. S. Batsanov, S. W. Watt, S. J. Clark, C. Viney, J. A. K. Howard, W. Clegg, T. B. Marder, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 413–420; e) S. W. Watt, C. Dai, A. J. Scott, J. M. Burke, R. L. Thomas, J. C. Collings, C. Viney, W. Clegg, T. B. Marder, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3123–3125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3061–3063; f) J. C. Collings, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, D. A. Dickie, J. A. C. Clyburne, H. A. Jenkins, T. B. Marder, *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 515–519; g) P. Kirsch, M. Lenges, D. Kühne, K.-P. Wanzek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 797–802; h) S. Zhu, S. Zhu, G. Jin, Z. Li, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2713–2716; i) S. Bacchi, M. Benaglia, F. Cozzi, F. Demartin, G. Filippini, A. Gavezzotti, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3538–3546; j) K. Kishikawa, K. Oda, S. Aikyo, S. Kohmoto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 778–782; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 764–768; k) S. S. Babu, V. K. Praveen, S. Prasanthkumar, A. Ajayaghosh, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9577–9584; l) T. Rasmussen, L. J. P. Martyn, G. Chen, A. Lough, M. Oh, A. K. Yudin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7117–7120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7009–7012; m) J. M. Serrano-Becerra, S. Hernández-Ortega, D. Morales-Morales, J. Valdés-Martínez, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 226–228.
- [120] a) M. Gdaniec, W. Jankowski, M. J. Milewska, T. Połoński, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4033–4036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3903–3906; b) K. Reichenbaecher, H. Stoeckli-Evans, E. Weber, J. Hulliger, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 270–276; c) B. Piotrkowska, M. Gdaniec, M. J. Milewska, T. Połoński, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 868–872; d) A. Wasilewska, M. Gdaniec, T. Połoński, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 203–206.
- [121] a) C. Burress, C. Elbjeirami, M. A. Omary, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12166–12167; b) A. Sundararaman, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, F. Jäkle, *Chem. Commun.* **2005**, 1708–1710; c) K. Kasai, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 54–55; d) T. J. Taylor, V. L. Bakhmutov, F. P. Gabbaï, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7188–7191; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7030–7033; e) J. Wang, H. Wang, X. Yan, H. Huang, D. Jin, J. Shi, Y. Tang, D. Yan, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 824–830; f) O. Baldovino-Pantaleón, D. Morales-Morales, S. Hernández-Ortega, R. A. Toscano, J. Valdés-Martínez, *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 117–123; g) A. Hori, T. Arii, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 215–217; h) A. Hori, A. Shinohe, M. Yamasaki, E. Nishibori, S. Aoyagi, M. Sakata, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7761–7764; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7617–7620; i) K. Kasai, M. Fujita, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3089–3105; j) C. Videlot-Ackermann, J. Ackermann, F. Fages, *Synth. Met.* **2007**, *157*, 551–557.
- [122] Z. Wang, F. Dötz, V. Enkelmann, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1273–1276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1247–1250.
- [123] J.-Z. Wang, J. T. Sadowski, Z.-H. Xiong, Y. Fujikawa, Q. K. Xue, T. Sakurai, *Nanotechnology* **2009**, *20*, 1–4.
- [124] a) R. Xu, V. Gramlich, H. Frauenrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5541–5547; b) R. Xu, W. B. Schweizer, H. Frauenrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11437–11445; c) R. Xu, W. B. Schweizer, H. Frauenrath, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9105–9116.
- [125] B.-B. Ni, C. Wang, H. Wu, J. Pei, Y. Ma, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 782–784.
- [126] a) Y. El-Azizi, A. Schmitzer, S. K. Collins, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 982–987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 968–973; b) S. K. Collins, Y. El-Azizi, A. R. Schmitzer, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6397–6408.
- [127] M. R. Bisce, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12718–12719.
- [128] M. Jereb, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9384–9392.
- [129] M. Morimoto, S. Kobatake, M. Irie, *Chem. Commun.* **2008**, 335–337.
- [130] a) S. Tsuzuki, T. Uchimaru, M. Mikami, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2027–2033; b) andere Rechnungen: K. E. Riley, K. M. Merz, Jr., *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17752–17756.
- [131] a) N. Galand, G. Wipff, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1319–1325; b) Rechnungen zur unterschiedlichen Solvatation von Benzol und Hexafluorbenzol: M. Raimondi, G. Calderoni, A. Famulari, L. Raimondi, F. Cozzi, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 772–774.
- [132] F. Cozzi, S. Bacchi, G. Filippini, T. Pilati, A. Gavezzotti, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7177–7184.
- [133] a) B. W. Gung, J. C. Amicangelo, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9261–9270; b) J. C. Amicangelo, B. W. Gung, D. G. Irwin, N. C. Romano, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2695–2705.
- [134] Aromatische Fluorierungseffekte auf Ladungstransport-eigenschaften organischer Halbleiter: H.-Y. Chen, I. Chao, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *401*, 539–545.
- [135] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881–1886; b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369;

- c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [136] a) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, U. Obst Sander, A. D'Arcy, M. Stihle, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2611–2615; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2507–2511; b) J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *Chem.-BioChem.* **2004**, *5*, 666–675; c) experimentelle und computer-gestützte Studien über Fluorsubstitutionen an aromatischen Ringen in proteinbindenden Liganden: J. Olsen, P. Seiler, B. Wagner, H. Fischer, T. Tschopp, U. Obst-Sander, D. W. Banner, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1339–1352; d) R. Löser, K. Schilling, E. Dimmig, M. Güttschow, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7688–7707; e) C. A. Morgado, I. H. Hillier, N. A. Burton, J. J. W. McDouall, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2706–2714; f) M. Morgenthaler, J. D. Aebi, F. Grüninger, D. Mona, B. Wagner, M. Kansy, F. Diederich, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 852–865.
- [137] B. C. Gorske, H. E. Blackwell, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14378–14387.
- [138] M. G. Woll, E. B. Hadley, S. Mecozzi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15932–15933.
- [139] a) J. S. Lai, J. Qu, E. T. Kool, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6155–6159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5973–5977; b) A. Zahn, C. Brotschi, C. J. Leumann, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2125–2129.
- [140] R. Faraoni, R. K. Castellano, V. Gramlich, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2004**, 370–371.
- [141] M. Perry, C. Carra, M. N. Chrétien, J. C. Scaiano, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4884–4889.
- [142] a) B. W. Gung, X. Xue, Y. Zou, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2469–2475; b) B. W. Gung, Y. Zou, Z. Xu, J. C. Amicangelo, D. G. Irwin, S. Ma, H.-C. Zhou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 689–693.
- [143] S. L. Cockroft, C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8594–8595.
- [144] a) T. Korenaga, Y. Kawauchi, T. Kosaki, T. Ema, T. Sakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 2175–2179; b) T. Korenaga, T. Kosaki, Y. Kawauchi, T. Ema, T. Sakai, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 604–609.
- [145] T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
- [146] L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446–2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382–2426.
- [147] a) C. Allott, H. Adams, P. L. Bernad, Jr., C. A. Hunter, C. Rotger, J. A. Thomas, *Chem. Commun.* **1998**, 2449–2450; b) K. S. Kim, P. Tarakeshwar, J. Y. Lee, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145–4185.
- [148] T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535–557.
- [149] S. Kato, T. Nakagaki, T. Shimasaki, T. Shinmyozu, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 483–486.
- [150] N. S. Scrutton, A. R. C. Raine, *Biochem. J.* **1996**, *319*, 1–8.
- [151] a) G. Tóth, R. F. Murphy, S. Lovas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11782–11790; b) R. Mahalakshmi, A. Sengupta, S. Raghothama, N. Shamala, P. Balaran, *Biopolymers* **2007**, *88*, 36–54.
- [152] N. Foloppe, L. M. Fisher, R. Howes, P. Kierstan, A. Potter, A. G. S. Robertson, A. E. Surgenor, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4332–4345.
- [153] N. Foloppe, L. M. Fisher, G. Francis, R. Howes, P. Kierstan, A. Potter, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1792–1804.
- [154] a) C. Biot, E. Buisine, M. Rooman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13988–13994; b) B. K. Mishra, N. Sathyamurthy, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 2139–2147; c) E. A. Mukhutdinov, A. A. Mukhutdinov, V. I. Kovalenko, O. A. Sol'yashinova, *Russ. J. Phys. Chem. A* **2007**, *81*, 747–751; d) V. Barone, M. Biczysko, M. Pavone, *Chem. Phys.* **2008**, *346*, 247–256; e) E. M. Cabaleiro-Lago, J. Rodríguez-Otero, A. Peña-Gallego, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6344–6350; f) L. V. Slipchenko, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 2092–2102; g) Y. Zhao, H. T. Ng, E. Hanson, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2726–2733; h) K. E. Riley, M. Pitoňák, J. Černý, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 66–80.
- [155] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11450–11458.
- [156] G. Duan, V. H. Smith Jr., D. F. Weaver, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4521–4532.
- [157] L. Bendová, P. Jurečka, P. Hobza, J. Vondrášek, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9975–9979.
- [158] C. H. Suresh, N. Mohan, K. P. Vijayalakshmi, R. George, J. M. Mathew, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 1392–1404.
- [159] a) S. Vaupel, B. Brutschy, P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5416–5426; b) I. Alfonso, M. I. Burguete, F. Galindo, S. V. Luis, L. Vigara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7947–7956; c) P. Ottiger, C. Pfaffen, R. Leist, S. Leutwyler, R. A. Bachor, W. Klopper, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 2937–2943; d) M. P. Gosling, I. Pugliesi, M. C. R. Cockett, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 132–142.
- [160] J. Zheng, K. Kwak, J. Asbury, X. Chen, I. R. Piletic, M. D. Fayer, *Science* **2005**, *309*, 1338–1343.
- [161] J. Braun, H. J. Neusser, P. Hobza, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3918–3924.
- [162] R. M. Hughes, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13586–13591.
- [163] W. B. Motherwell, J. Moise, A. E. Aliev, M. Nič, S. J. Coles, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, G. Chessari, C. A. Hunter, J. G. Vinter, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7969–7972; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7823–7826.
- [164] A. E. Aliev, J. Moise, W. B. Motherwell, M. Nič, D. Courtier-Murias, D. A. Tocher, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 97–100.
- [165] a) K. S. C. Reid, P. F. Lindley, J. M. Thornton, *FEBS Lett.* **1985**, *190*, 209–213; b) S. K. Burley, G. A. Petsko, *Adv. Protein Chem.* **1988**, *39*, 125–189; c) D. Pal, P. Chakrabarti, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1998**, *15*, 1059–1072; d) R. J. Zauhar, C. L. Colbert, R. S. Morgan, W. J. Welsh, *Biopolymers* **2000**, *53*, 233–248; e) G. Duan, V. H. Smith, Jr., D. F. Weaver, *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 1689–1699; f) D. Pal, P. Chakrabarti, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2001**, *19*, 115–128.
- [166] U. Samanta, D. Pal, P. Chakrabarti, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **2000**, *38*, 288–300.
- [167] R. Bhattacharyya, D. Pal, P. Chakrabarti, *Protein Eng. Des. Sel.* **2004**, *17*, 795–808.
- [168] A. L. Ringer, A. Senenko, C. D. Sherrill, *Protein Sci.* **2007**, *16*, 2216–2223.
- [169] M. Hendlich, A. Bergner, J. Günther, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2003**, *326*, 607–620.
- [170] M. Ellermann, R. Jakob-Roetne, C. Lerner, E. Borroni, D. Schlatter, D. Roth, A. Ehler, M. G. Rudolph, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9256–9260; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9092–9096.
- [171] P. C. Kohler, T. Ritschel, W. B. Schweizer, G. Klebe, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10809–10817.
- [172] P. Chakrabarti, R. Bhattacharyya, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2007**, *95*, 83–137.
- [173] Y. N. Imai, Y. Inoue, Y. Yamamoto, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1189–1196.
- [174] a) M. Gaßel, C. B. Breitenlechner, P. Rüger, U. Jucknischke, T. Schneider, R. Huber, D. Bossemeyer, R. A. Engh, *J. Mol. Biol.* **2003**, *329*, 1021–1034; b) E. A. Meyer, M. Furler, F. Diederich, R. Brenk, G. Klebe, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1333–1356; c) S. P. Kawatkar, D. A. Kuntz, R. J. Woods, D. R. Rose, G.-J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8310–8319; d) M. Wogulis, C. E. Wheelock, S. G. Kamita, A. C. Hinton, P. A. Whetstone, B. D. Hammock, D. K. Wilson, *Biochemistry* **2006**, *45*, 4045–4057; e) M. Mileni, J. Garfunkle, J. K. DeMartino, B. F. Cravatt,

- D. L. Boger, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10497–10506; f) T. Ritschel, P. C. Kohler, G. Neudert, A. Heine, F. Diederich, G. Klebe, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 2012–2023.
- [175] T. Reißner, S. Schneider, S. Schorr, T. Carell, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3142–3145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3077–3080.
- [176] P. Di Lello, L. M. Miller Jenkins, T. N. Jones, B. D. Nguyen, T. Hara, H. Yamaguchi, J. D. Dikeakos, E. Appella, P. Legault, J. G. Omichinski, *Mol. Cell* **2006**, *22*, 731–740.
- [177] U. Grether, A. Bénardeau, J. Benz, A. Binggeli, D. Blum, H. Hilpert, B. Kuhn, H. P. Märki, M. Meyer, P. Mohr, K. Püntener, S. Raab, A. Ruf, D. Schlatter, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 951–956.
- [178] a) T. P. Tauer, M. E. Derrick, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 191–196; b) C. A. Morgado, J. P. McNamara, I. H. Hillier, N. A. Burton, M. A. Vincent, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 1656–1664; c) C. D. Sherrill, B. G. Sumpter, M. O. Sinnokrot, M. S. Marshall, E. G. Hohenstein, R. C. Walker, I. R. Gould, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2187–2193; d) C. D. Sherrill, T. Takatani, E. G. Hohenstein, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 10146–10159.
- [179] E. M. Cabaleiro-Lago, J. Rodríguez-Otero, A. Peña-Gallego, *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 084305.
- [180] E. M. Cabaleiro-Lago, J. A. Carrazana-García, J. Rodríguez-Otero, *J. Chem. Phys.* **2009**, *130*, 234307.
- [181] H. S. Biswal, S. Wategaonkar, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12774–12782.
- [182] Y. Wang, B. Paulus, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *441*, 187–193.
- [183] S. Yan, S. J. Lee, S. Kang, K.-H. Choi, S. K. Rhee, J. Y. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 959–964.
- [184] A. R. Fersht, C. Dingwall, *Biochemistry* **1979**, *18*, 1245–1249.
- [185] C. D. Tatko, M. L. Waters, *Protein Sci.* **2004**, *13*, 2515–2522.
- [186] I. Hartman, C. A. Raia, R. J. Zauhar, *Biopolymers* **2006**, *83*, 595–613.
- [187] J. Beckmann, D. Dakternieks, A. Duthie, C. Mitchell, M. Schürmann, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 119–127.
- [188] W. J. Chung, M. Ammam, N. E. Gruhn, G. S. Nichol, W. P. Singh, G. S. Wilson, R. S. Glass, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 397–400.
- [189] a) T. J. Sheppard, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6085–6087; b) M. A. Petti, T. J. Sheppard, R. E. Barrans, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6825–6840; c) T. J. Sheppard, M. A. Petti, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1983–1985; d) J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.
- [190] S. Khademi, J. O'Connell III, J. Remis, Y. Robles-Colmenares, L. J. W. Miercke, R. M. Stroud, *Science* **2004**, *305*, 1587–1594.
- [191] R. Worch, M. Jankowska-Anyszka, A. Niedzwiecka, J. Stepin-ski, C. Mazza, E. Darzynkiewicz, S. Cusack, R. Stolarski, *J. Mol. Biol.* **2009**, *385*, 618–627.
- [192] H. Li, S. Ilin, W. Wang, E. M. Duncan, J. Wysocka, C. D. Allis, D. J. Patel, *Nature* **2006**, *442*, 91–95.
- [193] A. Schiefner, J. Breed, L. Bösser, S. Kneip, J. Gade, G. Holtmann, K. Diederichs, W. Welte, E. Bremer, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 5588–5596.
- [194] C. Felder, H.-L. Jiang, W.-L. Zhu, K.-X. Chen, I. Silman, S. A. Botti, J. L. Sussman, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1326–1333.
- [195] K. S. Kim, J. Y. Lee, S. J. Lee, T.-K. Ha, D. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7399–7400.
- [196] J. G. Cheng, X. M. Luo, X. H. Yan, Z. Li, Y. Tang, H. L. Jiang, W. L. Zhu, *Sci. China Ser. B* **2008**, *51*, 709–717.
- [197] H. A. Lester, M. I. Dibas, D. S. Dahan, J. F. Leite, D. A. Dougherty, *Trends Neurosci.* **2004**, *27*, 329–336.
- [198] a) P. H. N. Celie, S. E. van Rossum-Fikkert, W. J. van Dijk, K. Brejc, A. B. Smit, T. K. Sixma, *Neuron* **2004**, *41*, 907–914; b) A. P. R. Zabell, A. D. Schröff Jr., B. Evans Bain, R. L. Van Etten, O. Wiest, C. V. Stauffacher, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 6520–6527.
- [199] E. T. Kool, M. L. Waters, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 70–73.
- [200] a) P. Sörme, P. Arnoux, B. Kahl-Knutsson, H. Leffler, J. M. Rini, U. J. Nilsson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1737–1743; b) I. Cumpstey, E. Salomonsson, A. Sundin, H. Leffler, U. J. Nilsson, *ChemBioChem* **2007**, *8*, 1389–1398.
- [201] S. Rana, B. Kundu, S. Durani, *Biopolymers* **2007**, *87*, 231–243.
- [202] S. Yamada, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2903–2912.
- [203] a) M. M. Gromiha, C. Santhosh, S. Ahmad, *Int. J. Biol. Macromol.* **2004**, *34*, 203–211; b) M. M. Gromiha, C. Santhosh, M. Suwa, *Polymer* **2004**, *45*, 633–639.
- [204] R. Sathyapriya, S. Vishveshwara, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 4109–4118.
- [205] M. Rooman, J. Liévin, E. Buisine, R. Wintjens, *J. Mol. Biol.* **2002**, *319*, 67–76.
- [206] L. Mao, Y. Wang, Y. Liu, X. Hu, *J. Mol. Biol.* **2004**, *336*, 787–807.
- [207] P. B. Crowley, A. Golovin, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2005**, *59*, 231–239.
- [208] M. S. Marshall, R. P. Steele, K. S. Thanthiriwatte, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 13628–13632.
- [209] a) A. Frontera, D. Quiñonero, C. Garau, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 9307–9309; b) D. Quiñonero, A. Frontera, C. Garau, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2487–2491; c) A. Frontera, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 556–560.
- [210] H. Matsumura, T. Yamamoto, T. C. Leow, T. Mori, A. B. Salleh, M. Basri, T. Inoue, Y. Kai, R. N. Zaliha, R. A. Rahman, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2008**, *70*, 592–598.
- [211] Y. Hagiwara, H. Matsumura, M. Tateno, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16697–16705.
- [212] A. Alt, K. Lammens, C. Chiocchini, A. Lammens, J. C. Pieck, D. Kuch, K.-P. Hopfner, T. Carell, *Science* **2007**, *318*, 967–970.
- [213] a) S. Yamada, T. Misono, S. Tsuzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9862–9872; b) W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6698–6700; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6548–6550; c) S. Yamada, Y. Morimoto, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5557–5560; d) P. Romanato, S. Duttwyler, A. Linden, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7828–7829.
- [214] a) H. Mansikkämäki, M. Nissinen, K. Rissanen, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 519–526; b) M. D. Pluth, D. W. Johnson, G. Szegedi, A. V. Davis, S. J. Teat, A. G. Oliver, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 111–120; c) G. W. Gokel, *Chem. Commun.* **2003**, 2847–2852.
- [215] R. M. Hughes, K. R. Wiggins, S. Khorasanizadeh, M. L. Waters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 11184–11188.
- [216] S. A. Jacobs, S. Khorasanizadeh, *Science* **2002**, *295*, 2080–2083.
- [217] a) R. M. Hughes, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6518–6519; b) R. M. Hughes, M. L. Benshoff, M. L. Waters, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5753–5764; c) A. J. Riemen, M. L. Waters, *Biochemistry* **2009**, *48*, 1525–1531; d) R. M. Hughes, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12735–12742.
- [218] L. A. Ingberman, M. E. Cuellar, M. L. Waters, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1839–1841.
- [219] P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2153–2166.
- [220] K. Schäfer, M. Morgenthaler, R. Paulini, U. Obst-Sander, D. W. Banner, D. Schlatter, J. Benz, M. Stihle, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4474–4479; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4400–4404.
- [221] L. M. Salonen, C. Bucher, D. W. Banner, W. Haap, J.-L. Mary, J. Benz, O. Kuster, P. Seiler, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 825–828; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 811–814.
- [222] Eine andere Studie, die die Ineffizienz der Kation-π-Wechselwirkung mit Lys aufzeigt: R. S. Prajapati, M. Sirajuddin, V.

- Durani, S. Sreeramulu, R. Varadarajan, *Biochemistry* **2006**, *45*, 15000–15010.
- [223] Ein Programm zur Identifizierung von Kation- π -Wechselwirkungen in Proteinkristallstrukturen: J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9459–9464.
- [224] a) S. C. R. Lummis, D. L. Beene, N. J. Harrison, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 993–997; b) C. L. Padgett, A. P. Hanek, H. A. Lester, D. A. Dougherty, S. C. R. Lummis, *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 886–892; c) M. M. Torrice, K. S. Bower, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 11919–11924; d) X. Xiu, N. L. Puskar, J. A. P. Shanata, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Nature* **2009**, *458*, 534–538.
- [225] a) R. B. M. Ansems, L. T. Scott, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 819–823; b) A. Åhman, M. Luostarinen, K. Rissanen, M. Nissinen, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 169–177; c) B. Schnatwinkel, M. V. Rekharsky, V. V. Borovkov, Y. Inoue, J. Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1374–1376; d) C. Sgarlata, J. S. Mugridge, M. D. Pluth, B. E. F. Tiedemann, V. Zito, G. Arena, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1005–1009.
- [226] G. Dyker, M. Mastalerz, I. M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3801–3812.
- [227] a) S.-D. Tan, W.-H. Chen, A. Satake, B. Wang, Z.-L. Xu, Y. Kobuke, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2719–2721; b) S. M. Biros, J. Rebek, Jr., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 93–104.
- [228] K. Salorinne, T.-R. Tero, K. Riikonen, M. Nissinen, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4211–4217.
- [229] P. Ballester, M. A. Sarmentero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3477–3480.
- [230] a) A. Shvanyuk, J. C. Friese, S. Döring, J. Rebek, Jr., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6489–6496; b) N. K. Beyeh, A. Valkonen, K. Rissanen, *Supramol. Chem.* **2009**, *21*, 142–148.
- [231] F. Hof, L. Trembleau, E. C. Ullrich, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3258–3261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3150–3153.
- [232] A. Gissot, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7424–7425.
- [233] F. H. Zelder, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2006**, 753–754.
- [234] a) J. L. Atwood, A. Szumna, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10646–10647; b) J. L. Atwood, A. Szumna, *Chem. Commun.* **2003**, 940–941.
- [235] a) C. S. Beshara, C. E. Jones, K. D. Daze, B. J. Lilgert, F. Hof, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 63–66; b) eine verwandte Studie: A. L. Whiting, N. M. Neufeld, F. Hof, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7035–7037.
- [236] M. Fokkens, T. Schrader, F.-G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14415–14421.
- [237] M. Fokkens, C. Jasper, T. Schrader, F. Koziol, C. Ochsenfeld, J. Polkowska, M. Lobert, B. Kahlert, E.-G. Klärner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477–494.
- [238] J. Polkowska, F. Bastkowski, T. Schrader, F.-G. Klärner, J. Zienau, F. Koziol, C. Ochsenfeld, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 779–790.
- [239] T. Schrader, M. Fokkens, F.-G. Klärner, J. Polkowska, F. Bastkowski, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10227–10237.
- [240] P. Talbiersky, F. Bastkowski, F.-G. Klärner, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9824–9828.
- [241] M. Cametti, M. Nissinen, A. Dalla Cort, L. Mandolini, K. Rissanen, *Chem. Commun.* **2003**, 2420–2421.
- [242] M. Cametti, M. Nissinen, A. Dalla Cort, L. Mandolini, K. Rissanen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3641–3648.
- [243] a) C. A. Hunter, C. M. R. Low, C. Rotger, J. G. Vinter, C. Zonta, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4873–4876; b) C. A. Hunter, C. M. R. Low, C. Rotger, J. G. Vinter, C. Zonta, *Chem. Commun.* **2003**, 834–835.
- [244] M. Albertí, A. Aguilar, F. Pirani, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 14741–14748.
- [245] P. Sarri, F. Venturi, F. Cuda, S. Roelens, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3654–3661.
- [246] a) S. Bartoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11908–11909; b) S. Bartoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8307–8315.
- [247] B. W. Berry, M. M. Elvekrog, C. Tommos, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5308–5309.
- [248] J. S. Rao, H. Zipse, G. N. Sastry, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 7225–7236.
- [249] J. M. Heemstra, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2004**, 1480–1481.
- [250] J. M. Heemstra, J. S. Moore, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 659–662.
- [251] J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 1814–1820.
- [252] M. J. Page, E. Di Cera, *Physiol. Rev.* **2006**, *86*, 1049–1092.
- [253] a) G. W. Gokel, S. L. De Wall, E. S. Meadows, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2967–2978; b) G. W. Gokel, L. J. Barbour, S. L. De Wall, E. S. Meadows, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 127–154; c) G. W. Gokel, A. Mukhopadhyay, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 274–286; d) G. W. Gokel, L. J. Barbour, R. Ferdani, J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 878–886.
- [254] R. Li, R. E. K. Winter, J. Kramer, G. W. Gokel, *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 73–80.
- [255] M. Diefenbach, H. Schwarz, *Electronic Encyclopedia of Computational Chemistry*, (Hrsg.: P. von R. Schleyer, P. R. Schreiner, H. F. Schaefer III, W. L. Jorgensen, W. Thiel, R. C. Glen), Wiley, Chichester, **2004**, S. 1–25.
- [256] S. D. Zarić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2197–2209.
- [257] D. Cuc, D. Canet, J.-P. Morel, N. Morel-Desrosiers, P. Muzenhardt, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 643–645.
- [258] J.-P. Morel, N. Morel-Desrosiers, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 462–465.
- [259] K. Salorinne, M. Nissinen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1798–1807.
- [260] A. Åhman, M. Nissinen, *Chem. Commun.* **2006**, 1209–1211.
- [261] Y. Li, C. M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3527–3530.
- [262] P. Monje, M. R. Paleo, L. García-Río, F. J. Sardina, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7394–7397.
- [263] C. K. Gren, T. P. Hanusa, A. L. Rheingold, *Organometallics* **2007**, *26*, 1643–1649.
- [264] a) D. A. Stauffer, R. E. Barrans, Jr., D. A. Dougherty, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 953–956; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 915–918; b) A. McCurdy, L. Jimenez, D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10314–10321.
- [265] M. Szostak, L. Yao, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1235–1243.
- [266] S. Yamada, N. Uematsu, K. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12100–12101.
- [267] R. Kaliappan, M. V. S. N. Maddipatla, L. S. Kaanumalle, V. Ramamurthy, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2007**, *6*, 737–740.
- [268] K. Ishihara, N. Fushimi, M. Akakura, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1049–1055.
- [269] A. Sakakura, K. Ishihara, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 163–172.
- [270] S. Yamada, M. Inoue, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1477–1480.
- [271] S. Yamada, J. Yamamoto, E. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 855–858.
- [272] P. Bolduc, A. Jacques, S. K. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12790–12791.
- [273] a) P. Gamez, T. J. Mooibroek, S. J. Teat, J. Reedijk, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 435–444; b) P. Ballester, *Struct. Bonding (Berlin)* **2008**, *129*, 127–174; c) B. P. Hay, V. S. Bryantsev, *Chem. Commun.* **2008**, 2417–2428; d) S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *Struct. Bonding (Berlin)* **2008**, *126*, 137–160; e) B. L. Schottel, H. T. Chifotides, K. R. Dunbar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68–83; f) O. B. Berryman, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2009**, 3143–3153; g) C. Caltagirone, P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520–563.
- [274] a) S. Demeshko, S. Dechert, F. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4508–4509; b) P. Gamez, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *29*–42; c) D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, Q.-Q. Wang, M.-X.

- Wang, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7595–7598; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7485–7488.
- [275] a) I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4687–4691; b) D. Quiñonero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3539–3542; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389–3392; c) M. Albrecht, M. Müller, O. Mergel, K. Rissanen, A. Valkonen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5062–5069.
- [276] M. Egli, S. Sarkhel, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 197–205.
- [277] 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*, 8242–8249.
- [278] O. B. Berryman, V. S. Bryantsev, D. P. Stay, D. W. Johnson, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 48–58.
- [279] S. Chowdhury, P. Kebarle, *J. Chem. Phys.* **1986**, *85*, 4989–4994.
- [280] K. Hiraoka, S. Mizuse, S. Yamabe, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5294–5297.
- [281] K. Hiraoka, S. Mizuse, S. Yamabe, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 4102–4105.
- [282] H. Schneider, K. M. Vogelhuber, F. Schinle, J. M. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13022–13026.
- [283] B. Chiavarino, M. E. Crestoni, S. Fornarini, F. Lanucara, J. Lemaire, P. Maitre, D. Scuderi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8185–8195.
- [284] a) I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593–8598; b) D. Kim, P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1250–1258.
- [285] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 103–105.
- [286] M. Mascal, A. Armstrong, M. D. Bartberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6274–6276.
- [287] A. Ebrahimi, M. Habibi, O. Sayyadi, *THEOCHEM* **2008**, 859, 46–50.
- [288] D. Y. Kim, N. J. Singh, J. W. Lee, K. S. Kim, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1162–1169.
- [289] Y. S. Rosokha, S. V. Lindeman, S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4750–4752; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4650–4652.
- [290] a) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 1344–1348; b) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9423–9427; c) A. Clements, M. Lewis, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12705–12710; d) D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 2098–2107; e) C. Garau, D. Quiñonero, A. Frontera, D. Escudero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *438*, 104–108; f) D. Quiñonero, A. Frontera, D. Escudero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1182–1187; g) I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1817–1822; h) A. Ebrahimi, M. Habibi, O. Sayyad, *Mol. Simul.* **2008**, *34*, 689–697; i) C. Estarellas, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, J. Morey, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1622–1626; j) D. Y. Kim, N. J. Singh, K. S. Kim, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1401–1407; k) M. Mandado, J. M. Hermida-Ramón, C. M. Estévez, *THEOCHEM* **2008**, 854, 1–9.
- [291] a) L. A. Barrios, G. Aromí, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, P. Gamez, O. Roubeau, E. J. Shotton, S. J. Teat, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5873–5881; b) M. Zucchetti, C. Filippi, F. Buda, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1627–1632; c) D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 75–82; d) C. Estarellas, A. Frontera, D. Quiñonero, I. Alkorta, P. M. Deyà, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 3266–3273; e) X. Lucas, C. Estarellas, D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2256–2264.
- [292] C. Garau, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9341–9345.
- [293] C. Garau, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 211–214.
- [294] D. Kim, E. C. Lee, K. S. Kim, P. Tarakeshwar, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 7980–7986.
- [295] a) T. Dorn, C. Janiak, K. Abu-Shandi, *CrystEngComm* **2005**, *7*, 633–641; b) D. G. Golovanov, D. S. Perekalin, A. A. Yakovchenko, M. Y. Antipin, K. A. Lyssenko, *Mendeleev Commun.* **2005**, 237–239; c) A. Garcia-Raso, F. M. Albertí, J. J. Fiol, A. Tasada, M. Barceló-Olivier, E. Molins, D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5821–5825; d) A. Garcia-Raso, F. M. Albertí, J. J. Fiol, A. Tasada, M. Barceló-Olivier, E. Molins, D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 10724–10735; e) C. Rotger, B. Soberats, D. Quiñonero, A. Frontera, P. Ballester, J. Benet-Buchholz, P. M. Deyà, A. Costa, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1864–1868; f) A. Garcia-Raso, F. M. Albertí, J. J. Fiol, A. Tasada, M. Barceló-Olivier, E. Molins, C. Estarellas, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2363–2376; g) J. Li, G. Wang, Z. Shi, M. Yang, R. L. Luck, *Solid State Sci.* **2009**, *11*, 1955–1960; h) J. Lu, J. K. Kochi, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 291–296; i) J. Lu, A. S. Jalilov, J. K. Kochi, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2009**, *65*, o226–o228; j) A. Garcia-Raso, F. M. Albertí, J. J. Fiol, Y. Lagos, M. Torres, E. Molins, I. Mata, C. Estarellas, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5171–5180.
- [296] a) P. de Hoog, P. Gamez, I. Mutikainen, U. Turpeinen, J. Reedijk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5939–5941; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5815–5817; b) P. Gamez, G. A. van Albada, I. Mutikainen, U. Turpeinen, J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1975–1980; c) H. Casellas, C. Massera, F. Buda, P. Gamez, J. Reedijk, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1561–1566; d) I. A. Gural'skiy, P. V. Solntsev, H. Krautscheid, K. V. Domasevitch, *Chem. Commun.* **2006**, 4808–4810; e) P. U. Maheswari, B. Modec, A. Pevec, B. Kozlevčar, C. Massera, P. Gamez, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6637–6645; f) H. Casellas, O. Roubeau, S. J. Teat, N. Masciocchi, S. Galli, A. Sironi, P. Gamez, J. Reedijk, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4583–4591; g) K. V. Domasevitch, I. A. Gural'skiy, P. V. Solntsev, E. B. Rusanov, H. Krautscheid, J. A. K. Howard, A. N. Chernega, *Dalton Trans.* **2007**, 3140–3148; h) K. V. Domasevitch, P. V. Solntsev, I. A. Gural'skiy, H. Krautscheid, E. B. Rusanov, A. N. Chernega, J. A. K. Howard, *Dalton Trans.* **2007**, 3893–3905; i) R. J. Götz, A. Robertazzi, I. Mutikainen, U. Turpeinen, P. Gamez, J. Reedijk, *Chem. Commun.* **2008**, 3384–3386; j) P. de Hoog, A. Robertazzi, I. Mutikainen, U. Turpeinen, P. Gamez, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2684–2690; k) I. A. Gural'skiy, D. Escudero, A. Frontera, P. V. Solntsev, E. B. Rusanov, A. N. Chernega, H. Krautscheid, K. V. Domasevitch, *Dalton Trans.* **2009**, 2856–2864.
- [297] a) B.-C. Tzeng, Y.-L. Wu, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 199–201; b) J. R. Price, N. G. White, A. Perez-Velasco, G. B. Jameson, C. A. Hunter, S. Brooker, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10729–10738; c) B.-C. Tzeng, J.-H. Kuo, Y.-C. Lee, G.-H. Lee, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 2515–2521; d) C. Biswas, M. G. B. Drew, D. Escudero, A. Frontera, A. Ghosh, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2238–2246; e) C. Estarellas, M. C. Rotger, M. Capó, D. Quiñonero, A. Frontera, A. Costa, P. M. Deyà, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1987–1990; f) J. A. Kitchen, N. G. White, M. Boyd, B. Moubaraki, K. S. Murray, P. D. W. Boyd, S. Brooker, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6670–6679; g) N. G. White, J. A. Kitchen, S. Brooker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1172–1180; h) D. Quiñonero, P. M. Deyà, M. P. Carranza, A. M. Rodríguez, F. A. Jalón, B. R. Manzano, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 794–806.
- [298] a) R. M. Fairchild, K. T. Holman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364–16365; b) D. L. Reger, R. P. Watson, M. D. Smith,

- [298] *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10077–10087; c) B. L. Schottel, H. T. Chifotides, M. Shatruk, A. Chouai, L. M. Pérez, J. Bacsa, K. R. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5895–5912; d) C. A. Black, L. R. Hanton, M. D. Spicer, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3669–3679; e) X.-P. Zhou, X. Zhang, S.-H. Lin, D. Li, *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 485–487; f) M. Capó, J. Benet-Buchholz, P. Ballester, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10190–10192; g) B. García, J. García-Tojal, R. Ruiz, R. Gil-García, S. Ibeas, B. Donnadieu, J. M. Leal, *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1892–1900; h) S. K. Padhi, R. Sahu, V. Manivannan, *Polyhedron* **2008**, *27*, 2221–2225; i) Y.-R. Zhong, M.-L. Cao, H.-J. Mo, B.-H. Ye, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 2282–2290; j) R. Gyepes, S. Pacigová, M. Sivák, J. Tatiersky, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1515–1522; k) G.-G. Luo, D. Sun, N. Zhang, R.-B. Huang, L.-S. Zheng, *J. Mol. Struct.* **2009**, *938*, 65–69; l) J. Moussa, V. Gandon, M. N. Rager, M. Malacria, L.-M. Chamoreau, H. Amouri, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *3703*–3707; m) J. Ramírez, A.-M. Stadler, Z. Anorg. Allg. Chem. **2009**, *635*, 1348–1351; n) C. Yuste, L. Cañadillas-Delgado, A. Labrador, F. S. Delgado, C. Ruiz-Pérez, F. Lloret, M. Julve, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 6630–6640.
- [299] a) P. Banerjee, A. D. Jana, G. Mostafa, S. Goswami, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 44–47; b) B.-C. Tzeng, Y.-C. Huang, G.-H. Lee, *Inorg. Chem. Commun.* **2008**, *11*, 557–560; c) C.-Q. Wan, G.-S. Li, X.-D. Chen, T. C. W. Mak, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3897–3901; d) S.-Q. Zang, L. Zhao, T. C. W. Mak, *Organometallics* **2008**, *27*, 2396–2398; e) S. R. Choudhury, C.-Y. Chen, S. Seth, T. Kar, H. M. Lee, E. Colacio, S. Mukhopadhyay, *J. Coord. Chem.* **2009**, *62*, 540–551.
- [300] D. Quiñonero, A. Frontera, P. M. Deyà, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 397–399.
- [301] C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *382*, 534–540.
- [302] a) M. Albrecht, C. Wessel, M. de Groot, K. Rissanen, A. Lüchow, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4600–4601; b) M. Arunachalam, P. Ghosh, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 328–331.
- [303] A. Frontera, F. Saczewski, M. Gdaniec, E. Dziemidowicz-Borys, A. Kurland, P. M. Deyà, D. Quiñonero, C. Garau, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6560–6567.
- [304] H. T. Chifotides, B. L. Schottel, K. R. Dunbar, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7360–7365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7202–7207.
- [305] B. P. Hay, R. Custelcean, *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2539–2545.
- [306] T. J. Mooibroek, C. A. Black, P. Gamez, J. Reedijk, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1082–1093.
- [307] B. Han, J. Lu, J. K. Kochi, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 1327–1334.
- [308] P. S. Lakshminarayanan, I. Ravikumar, E. Suresh, P. Ghosh, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4769–4771.
- [309] a) M. Mascal, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2956–2959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2890–2893; b) M. Mascal, I. Yakovlev, E. B. Nikitin, J. C. Fettinger, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8938–8940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8782–8784.
- [310] O. B. Berryman, F. Hof, M. J. Hynes, D. W. Johnson, *Chem. Commun.* **2006**, 506–508.
- [311] H. Maeda, A. Osuka, H. Furuta, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, *49*, 33–36.
- [312] O. B. Berryman, A. C. Sather, B. P. Hay, J. S. Meissner, D. W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10895–10897.
- [313] D.-X. Wang, Q.-Q. Wang, Y. Han, Y. Wang, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13053–13057.
- [314] Z. Xu, N. J. Singh, S. K. Kim, D. R. Spring, K. S. Kim, J. Yoon, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1163–1170.
- [315] T. J. Jentsch, V. Stein, F. Weinreich, A. A. Zdebik, *Physiol. Rev.* **2002**, *82*, 503–568.
- [316] G. W. Gokel, N. Barkey, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 947–963.
- [317] a) V. Gorteau, G. Bollot, J. Mareda, A. Perez-Velasco, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14788–14789; b) V. Gorteau, G. Bollot, J. Mareda, S. Matile, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3000–3012; c) V. Gorteau, M. D. Julliard, S. Matile, *J. Membr. Sci.* **2008**, *321*, 37–42; d) J. Mareda, S. Matile, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 28–37; e) R. E. Dawson, A. Hennig, D. P. Weimann, D. Emery, V. Ravikumar, J. Montenegro, T. Takeuchi, S. Gabutti, M. Mayor, J. Mareda, C. A. Schalley, S. Matile, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 533–538; f) J. Míšek, A. Vargas Jentzsch, S. Sakurai, D. Emery, J. Mareda, S. Matile, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7846–7849; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7680–7683.
- [318] G. Gil-Ramírez, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, P. Ballester, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4182–4186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4114–4118.
- [319] G. Gil-Ramírez, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3820–3821.
- [320] S.-J. Hong, J. Yoo, D.-W. Yoon, J. Yoon, J. S. Kim, C.-H. Lee, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 768–772.
- [321] C.-Y. Hung, A. S. Singh, C.-W. Chen, Y.-S. Wen, S.-S. Sun, *Chem. Commun.* **2009**, 1511–1513.
- [322] S. G. Jones, H. M. Yau, E. Davies, J. M. Hook, T. G. A. Youngs, J. B. Harper, A. K. Croft, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 1873–1878.
- [323] C. Estarellas, A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 435–438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 415–418.