

# Selektive Wirt-Gast-Bindung von Anionen ohne Hilfe von Wasserstoffbrücken: die Entropie als Designwerkzeug\*\*

Andrei Ursu und Franz P. Schmidtchen\*

Das Hauptziel der Bindung zwischen molekularen Wirts- und Gästen richtet sich auf die Selektivität, also auf die Maximierung des Unterschieds an freier Bindungsenthalpie  $\Delta\Delta G$  bei der Komplexierung konkurrierender Gäste durch einen molekularen Rezeptor. Die fundamentale Gibbs-Helmholtz-Gleichung ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ) erlaubt dazu im Prinzip die Annäherung von der enthalpischen ( $\Delta H$ ) wie auch von der entropischen Seite ( $\Delta S$ ). Tatsächlich wird beim Design molekularer Wirs jedoch fast ausschließlich der erste Weg beschritten und damit die optimale enthalpisch anziehende Wechselwirkung angestrebt. Im Ergebnis erhält man Komplexe mit wohldefinierter Ausrichtung beider Bindungspartner zueinander, was dem klassischen Bild der Passform einer Schlüssel-Schloss-Beziehung nahekommt.<sup>[1–4]</sup> Einige Beispiele in der biologischen oder abiotischen molekularen Erkennung folgen recht gut diesem einfachen Enthalpie-dominierten Modell und reflektieren damit die realen Verhältnisse. In den meisten Fällen trägt jedoch auch die Entropiekomponente wesentlich zur freien Enthalpie supramolekularer Wechselwirkungen bei,<sup>[5]</sup> nicht zuletzt wegen der Bildung mehrerer unterschiedlicher Komplexstrukturen und der daraus folgenden breiteren Verteilung populierter Energieminima. Der entsprechende Zuwachs an Konfigurationsentropie spiegelt die strukturelle Vielfalt wider und kann sogar im Vergleich mit einer singulären Wirt-Gast-Komplexstruktur die energetisch überlegene Alternative sein. In solchen Fällen bestimmt letztlich die Entropie statt der Enthalpie die Gastbindung und macht dann das gezielte Maßschneidern der Entropiekomponente als attraktive Option im Design molekularer Wirs sinnvoll.

Entropiezunahme würde grundsätzlich die Affinität zum Gast begünstigen, sorgt aber wegen der höheren Zahl thermisch besetzbarer Mikrozustände tendenziell für eine breitere Vielfalt an Strukturen und wirkt deshalb der Selektivität entgegen. Um die Entropie zur Gasterkennung einzuspannen, muss daher die Einzigartigkeit der Komplexstruktur, wie sie aus der Forderung nach Gast-Selektivität erwächst, von der experimentellen Entropieänderung  $\Delta S^\circ$  entkoppelt

werden.<sup>[6,7]</sup> In diesem Sinn beschreiben wir hier einen Ansatz zur Überwindung der intrinsischen strukturellen Unschärfe, die supramolekularen Systemen mit hohem Entropiezuwachs eigen ist. Der Trick liegt dabei in der Trennung der eigentlich bilateralen Wechselwirkung der Bindungspartner von allen anderen molekularen Einflüssen, insbesondere der Wechselwirkung mit dem Solvens.<sup>[8]</sup> Der erstere Teilprozess geht mit einer negativen Entropieänderung einher, weil viele Freiheitsgrade der inter- und intramolekularen Beweglichkeit bei der Assoziation verlorengehen. Dagegen trägt die Entfernung der Gastsolvationshülle und das Freisetzen unabhängig beweglicher Solvensmoleküle beim Eintritt in die Molekülhöhle vermutlich mit großem Entropiezuwachs zur Bilanz bei.<sup>[9]</sup> Wenn das Design des Wirts so ausgelegt ist, dass der Entropieverlust der direkten gegenseitigen Wirt-Gast-Wechselwirkung bei gleichzeitigem optimalen Entropiezuwachs aller anderen Teilprozesse minimiert wird, ließe sich ein positiver Entropiesaldo absehen, der die Assoziation unterstützt, ohne die strukturelle Integrität und damit die Selektivität zu opfern.

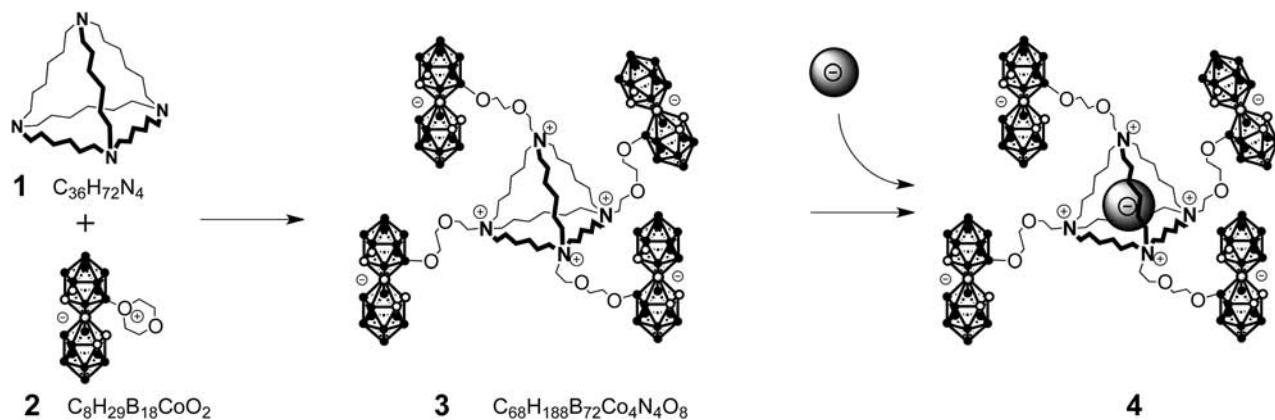
Die Wirt-Gast-Bindung von Anionen erfolgt im Allgemeinen mit großer Umschichtung der Solvatation, sodass sie einen attraktiven und anspruchsvollen Erprobungsrahmen bietet.<sup>[4,10]</sup> Um einen negativ geladenen Gast in eine einzigartige Position innerhalb der Wirtstruktur zu binden, muss die Solvathülle weitgehend entfernt werden. Die erforderliche Enthalpie dazu muss durch die neu errichtete Wirt-Gast-Anziehung bereitgestellt werden. Sollen mehrere Anionen energetisch verglichen werden, ist außerdem eine einheitliche Grundstruktur der Komplexe unverzichtbar.

Ein Wirt, der diese Kriterien potentiell erfüllen könnte, ist das quaternäre Adamantan **3** (Schema 1), für das mehrere Analoga<sup>[11–14]</sup> eine respektable Bindungsstärke für Anionen vorweisen können.<sup>[15–19]</sup> Allen Mitgliedern dieser Familie ist ein Einschlusssprozess als Bindungsmodus gemeinsam, der auf der starken Coulomb-Anziehung durch Überlagerung von vier positiven Ladungen gründet. Die hohe und feste Konnektivität der Makrocyclen erzeugt einen Potentialgradienten, der den anionischen Gast in die Molekülhöhle hineinzieht, wobei eine nennenswerte Potentialbarriere überwunden werden muss.<sup>[20,21]</sup> Eine Röntgenkristallstrukturanalyse klärte, dass die Höhle groß genug zur Aufnahme eines Iodid-Ions ist, dann aber vollständig ausgefüllt wird.<sup>[22]</sup> Die hohe Nettoladung des „Herzstücks“ der Tetraederwirte erklärt ihre sehr geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und bringt darüber hinaus noch den Nachteil mit sich, dass die zwangsläufig vorhandenen Gegenionen potentielle Konkurrenten der angepeilten Gastbindung sind. Diese systemischen Probleme werden durch die kovalente Anknüpfung von Anionen mit diffuser Ladungsverteilung an die Stickstoffzentren

[\*] A. Ursu, Prof. F. P. Schmidtchen  
Department Chemie, Technische Universität München  
85747 Garching (Deutschland)  
E-Mail: schmidtchen@ch.tum.de

[\*\*] Wir danken der Hans-Fischer-Gesellschaft, München, für die großzügige finanzielle Unterstützung sowie Prof. H. Mayr und Dr. A. Ofial, LMU München, für die kollegiale Hilfe mit ITC-Messungen. Weiterer Dank gebührt Prof. V. Král, Technische Universität Prag, der uns auf die einzigartigen und vorteilhaften Eigenschaften des COSAN-dioxanats aufmerksam machte.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201106018> zu finden.



Schema 1.

umgangen, sodass nach außen elektroneutrale, aber zwitterionische Werte entstehen.<sup>[23,24]</sup> Der Anbau von schwach koordinierenden Anionen<sup>[25–27]</sup> an der Peripherie des Wirts gewährleistet, dass die fundamentale Triebkraft zum Gasteinschluss nicht beeinträchtigt wird, wogegen die Nachteile der ursprünglichen Wirtstruktur deutlich gemildert werden. Die Dioxanato-COSAN-Verbindung **2**<sup>[28]</sup> kann leicht durch tertiäre Amine unter Öffnung des Oxonium-Rings angegriffen werden<sup>[29]</sup> und ergibt dabei die quaternisierten Produkte. Als diese Reaktion mit dem makrotricyclischen Amin **1**<sup>[30]</sup> erprobt wurde, liefen die ersten Alkylierungsschritte sehr glatt ab, jedoch hing die Ausbeute an Endprodukt **3** entscheidend von der Reinheit des eingesetzten Oxoniumsalzes **2** ab. Vermutlich waren die gelegentliche Protonierung der basischen Stickstoffatome, aber auch die recht drastischen Temperaturbedingungen, die das nach innen gerichtete, noch freie Elektronenpaar des intermediären trissubstituierten Adamanzans zur Reaktion zwingen sollten,<sup>[31–33]</sup> einer hohen Ausbeute im Wege. Durch sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen wie auch der Aufarbeitung ließ sich die Gesamtausbeute des gewünschten Zwitterions **3** auf 57 % steigern.<sup>[34]</sup>

Zunächst wurde die Fähigkeit des elektroneutralen zwitterionischen Rezeptors **3** zur Anionenbindung mittels MALDI-Massenspektroskopie im Negativionen-Detektionsmodus untersucht.<sup>[34]</sup> Das erwartete Isotopenmuster des unkomplexierten Wirts wurde nach Zusatz eines Tetraalkylammonium-Salzes des entsprechenden Anions vollständig in das Isotopenmuster des anionischen 1:1-Komplexes umgewandelt. Komplexe mit höherer Stöchiometrie, die in den Massenspektren niederer Tetraalkylammonium-Salze häufig zu beobachten sind, fehlten völlig. Entgegen unseren Erwartungen bildeten jedoch auch sehr große Anionen wie  $BF_4^-$ ,  $ClO_4^-$  und  $PF_6^-$ , die wegen ihrer Abmessungen sicher nicht in die Molekülhöhle von **3** eindringen können, unter den Bedingungen der MALDI-MS-Analyse 1:1-Addukte mit dem Wirt. Offenbar ist die hohe positive Ladung der Tetraederflächen nur unzureichend durch die unabhängig beweglichen und schwach koordinierenden anionischen COSAN-Anhängsel geschützt, sodass andere polarisierbare Anionen in unspezifischer Ionenpaarung assoziiert werden können. In polarer Lösung sind solche Wechselwirkungen dagegen von

der dielektrischen Schirmung durch das Lösungsmittel stark reduziert und deshalb nur für die stärksten Ionenpaarungen bei millimolaren Konzentrationen beobachtbar. Als eine Folge davon zeigt der Wirt **3** im zeitlichen Mittel der NMR-Messung Tetraedersymmetrie, was nur neun Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erkennen lässt. Allerdings sind die Signale im Protonenspektrum, wahrscheinlich wegen langsamer konformativer Gleichgewichtseinstellungen, stark verbreitert.

Auf die Einschlusskomplexierung als Mechanismus der Anionenbindung wird nicht nur aufgrund von Modellrechnungen und des Designkonzepts geschlossen,<sup>[35,36]</sup> vielmehr ist sie auch experimentell belegt. Die Bindung von Bromid durch **3** in Aceton ist als Beispiel in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren in Abbildung 1 wiedergegeben. Bei Zugabe von etwa einem halben Äquivalent des Gastsalzes beobachtet man zwei Signalsätze für die C-Atome des molekularen Käfigs, die die

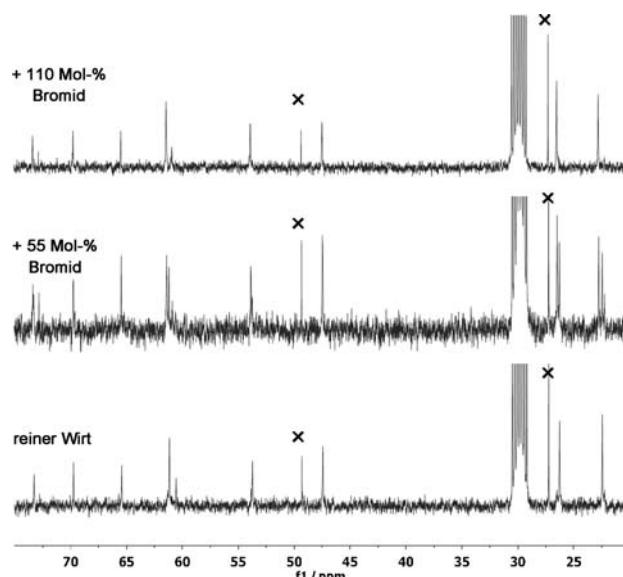


Abbildung 1.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Wirts **3** bei Zugabe von  $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Br}^-$  in  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$  (die markierten Signale stammen von Methyl-*tert*-butylether, der im Zuge der Aufreinigung als stöchiometrisches 3:1-Addukt mitgefällt wird; vgl. Hintergrundinformationen, Abbildung SI 2).

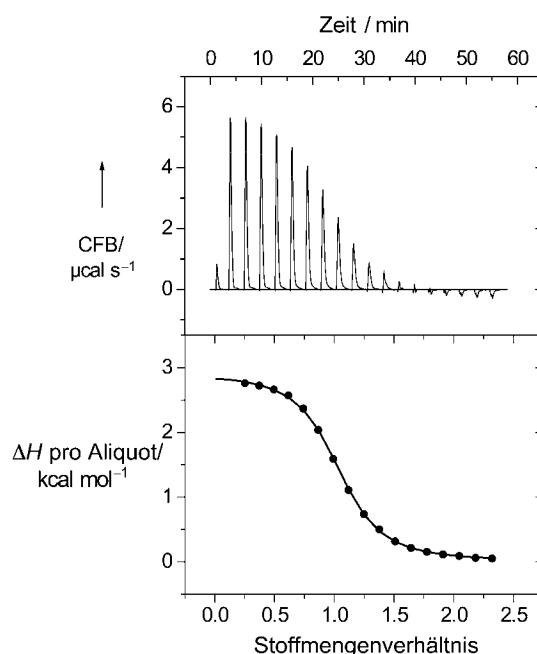
Bildung eines Komplexes mit identischer Symmetrie zum freien Wirt mit langsamer Austauschkinetik belegen. Offenbar sind der Wirt und sein Bromidkomplex über eine beträchtliche Aktivierungsbarriere im Reaktionsweg miteinander verbunden. Dieser Befund leuchtet ein, denn beim Eindringen des Gastes muss aus geometrischen Gründen ein kleinerer Durchtrittsradius in der Tetraederfläche überwunden werden als dann im Inneren der Molekülhöhle zur Verfügung steht. Weitere Unterstützung erhält diese Sicht von der Beobachtung, dass die Quasi-Ionenpaarung des Gastanions mit dem Produkt der Reaktion aus Tripropylamin und **2**, dem Zwitterion, das nur eine Ecke des Tetraederwirts **3** repräsentiert, aber keine Käfigstruktur aufweist, weder nennenswerte Affinität noch eine erkennbare Barriere für die Assoziation zeigt. Die Folgerung scheint zwingend, dass die Wirt-Gast-Bindung an den Rezeptor **3** durch Eindringen des Gastes in den unbesetzten Hohlraum des Wirtes erfolgt.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Wirt-Gast-Titration von Tetraalkylammonium-Salzen mit Wirt **3** zeigen in einer ganzen Reihe von Lösungsmitteln (Dimethylsulfoxid (DMSO), Acetonitril, Aceton) konzentrationsabhängige Verschiebungen vorwiegend der Signale der Käfigstruktur, was wiederum auf den Einschluss des Anions hinweist. Selbst in Lösungen des hochpolaren Solvens DMSO verursachen die Halogenide und andere Anionen ähnlicher Größe (siehe Tabelle A in den Hintergrundinformationen (SI)) ein Sättigungsverhalten der Signalverschiebung, die besonderes in der Tieffeldverschiebung der  $\alpha\text{-CH}_2$ -Resonanz sichtbar wird. Wegen der breiten und überlappenden Signale musste die Datenevaluation allerdings auf 2D-NMR-Methoden zurückgreifen. Andere größere Anionen, die in der Gasphase 1:1-Assoziate mit dem Wirt **3** gebildet hatten ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ), lieferten jedoch keine signifikanten Signalverschiebungen in DMSO. Im Allgemeinen findet man eine grobe Korrelation der Maximalverschiebung mit der Anionengröße, wenngleich auch weitere und subtilere Einflüsse der Geometrie und/oder der Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung nicht übersehen werden können.

Das ebene und aromatische Tetrazolat-Anion ( $\text{p}K_{\text{s}} = 8.2$  in DMSO) steuert einen Sonderfall bei, denn hier kann der Assoziationsprozess durch Inspektion der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten sowohl des Wirtes als auch des Gastes analysiert werden. Beide Evaluationsweisen stimmen innerhalb eines Faktors 2 ( $\Delta G^\circ \approx 0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) in den Gleichgewichtskonstanten überein. Auf der Grundlage der Affinitätskonstanten (Tabelle A, SI) qualifiziert sich der Rezeptor **3**, selbst für die Bindung unter starken Konkurrenzbedingungen wie in DMSO-Lösung, als herausragender elektroneutraler Wirt für Anionen und übertrifft dabei andere ungeladene Anionenwirte um mehrere Größenordnungen.<sup>[37–39]</sup> Außerdem beruht sein Bindungsmechanismus weder auf der Koordination an Metallatome noch auf konventionellen Wasserstoffbrücken, die die Grundlage zur Anionenkomplexbildung in nahezu allen anderen Anionenwirten ausmachen. Deshalb können Anionen wie  $\text{BH}_4^-$ , Tetrazolat oder  $\text{NO}_3^-$ , die mit den bisher bekannten Wirten kaum zu fassen sind, von **3** ohne Weiteres mit außergewöhnlicher Affinität komplexiert werden.

Die energetische Seite des Einschlussprozesses wurde auch mittels isothermaler Titrationskalorimetrie (ITC) un-

tersucht. Alle Anionen zeigten dabei eine ausgeprägte Endothermie der Wechselwirkung (Abbildung 2 und Tabelle 1), was die ausnehmend positive Entropiekomponente als



**Abbildung 2:** Isotherme Titrationskalorimetrie der Komplexbildung von Cyanid an den Rezeptor **3** in DMSO bei 303 K. Die obere Tafel zeigt die Wärmepulse der Titrationsschritte an (CFB = cell feedback current), die untere Tafel deren Zeitintegral, d.h. den für jedes Aliquot gemessenen Wärmeumsatz. Modell: OneSites,  $\xi^2/\text{DoF} = 223.6$ ,  $N = 1.01 \pm 0.003$ ,  $K = 8.8 \times 10^4 \pm 2.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ,  $\Delta H^\circ = + 12.22 \pm 0.05 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\circ = + 135.1 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ .

**Tabelle 1:** Bindungsenergetik der Wirt-Gast-Komplexbildung von **3** mit Tetraalkylammonium-Salzen in DMSO bei 303 K bestimmt durch ITC.

Salz	$K_{\text{ass}}$ [M $^{-1}$ ]	$\Delta G^\circ$ [kJ mol $^{-1}$ ]	$\Delta H^\circ$ [kJ mol $^{-1}$ ]	$\Delta S^\circ$ [kJ mol $^{-1}$ ]
1 TEA $^+$ Cl $^-$	$1.2 \times 10^5$	-29.38	+ 15.05	+ 44.45
2 TEA $^+$ Br $^-$	$9.3 \times 10^4$	-28.81	+ 12.31	+ 41.13
3 TEA $^+$ I $^-$	$3.3 \times 10^3$	-20.4	+ 17.64	+ 38.03
4 TEA $^+$ N <sub>3</sub> $^-$	$6.4 \times 10^4$	-27.87	+ 15.43	+ 43.36
5 TEA $^+$ NO <sub>2</sub> $^-$	$5.0 \times 10^4$	-27.24	+ 9.62	+ 36.89
6 TEA $^+$ NO <sub>3</sub> $^-$	$1.8 \times 10^4$	-24.63	+ 4.71	+ 29.29
7 TBA $^+$ CN $^-$	$8.8 \times 10^4$	-28.67	+ 12.24	+ 40.95
8 TEA $^+$ OCN $^-$	$2.4 \times 10^4$	-25.40	+ 9.64	+ 34.99
9 TBA $^+$ F $^- \times 3\text{H}_2\text{O}$	$1.8 \times 10^4$	-24.66	+ 13.25	+ 37.90
10 TEA $^+$ HF <sub>2</sub> $^-$	$2.4 \times 10^4$	-25.39	+ 28.99	+ 54.39
11 TEA $^+$ HCO <sub>3</sub> $^-$	$1.4 \times 10^3$	-18.22	+ 27.14	+ 45.38
12 TEA $^+$ BH <sub>4</sub> $^-$	$7.8 \times 10^4$	-28.36	+ 14.15	+ 42.47
13 TEA $^+$ -Tetrazolat $^-$	$2.4 \times 10^4$	-25.43	+ 18.66	+ 44.12
14 TEA $^{+2}$ -Oxalat $^{2-}$	$1.7 \times 10^4$	-24.53	+ 35.90	+ 60.34

Triebkraft des Assoziationsprozesses ausweist. Abweichend von anderen ionischen Assoziationen in stark polaren Lösungsmitteln, die ebenfalls durch große positive Entropiebeiträge charakterisiert sind,<sup>[41]</sup> beobachten wir die Beibehaltung der 1:1-Stöchiometrie ungeachtet der individuellen

chemischen Natur des Gastes, seiner Absolutladung oder der Ladungsdichte. Allerdings zeigte eine Reihe gewöhnlicher Anionen ( $\text{HSO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_2^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ) keinerlei Neigung zur Komplexierung in DMSO. Diese scharfe Unterscheidung bei der Gastbindung weist auf recht sperrige Einschränkungen im Bindungsprozess hin. Ein naheliegendes Kriterium ist die Größe des Gastes. Wenn seine Abmessungen ausladender sind als der Eingang zur Molekülhöhle, ist eine Bindung durch Einschluss unmöglich. Vermutlich gehören Rhodanid, Perchlorat und Tetrafluoroborat zu dieser Kategorie, weil ihr Ionenradius deutlich größer ist als der des größten noch gebundenen Gastes: dem Iodidion. Diese Größenabhängigkeit kann als weiteres Argument für den Einschlussprozess gewertet werden. Andererseits kann die Größenabhängigkeit nicht zur Erklärung der mangelnden Komplexierung von Hydrogensulfat oder Dihydrogenphosphat herhalten, denn diese Ionen sind nominell kleiner als Iodid.<sup>[42]</sup> Wir führen die „Weigerung“ dieser Anionen, in die Höhle des Wirts einzudringen, auf ihre Fähigkeit zurück, als Wasserstoffbrückendonoren zu wirken. Diese Eigenschaft unterscheidet sie von den anderen anionischen Gästen und ermöglicht die Bildung stabiler Solvate mit dem Lösungsmittel DMSO, das seinerseits einer der potentesten bekannten Akzeptoren für Wasserstoffbrücken ist.<sup>[43]</sup>

Bei der Suche nach der energetischen Ursache für die Anionenbindung ist die Betrachtung der Enthalpie- und Entropiekomponenten hilfreich. Die in Abbildung 3 gezeigte Auftragung der beiden Komponenten für alle gebundenen Anionen gegeneinander ist recht verlässlich linear ( $R=0.93$ ) mit einer nur wenig von 1 abweichenden Steigung (0.84). Wenn man die Werte der Ausreißer Iodid und Hydrogen-carbonat unberücksichtigt lässt, weil sie wegen der Größe (Iodid) bzw. wegen der H-Brücken-Donoreigenschaft ( $\text{HCO}_3^-$ ) als Sonderfälle gelten können, verbessern sich die Parameter der Regressionsgerade weiter deutlich ( $R=0.97$ , Steigung +0.92, Achsenabschnitt +27.9). Offenkundig gibt sich der wesentliche Grund für die Anionenbindung durch den Versatz des allgemeinen Entropiebeitrags zu positiveren Werten hin zu erkennen. Die Parallelverschiebung zur idealen

Enthalpie-Entropie-Kompensationsgerade umfasst alle Gastspezies und stellt damit einen unspezifischen Anteil dar.

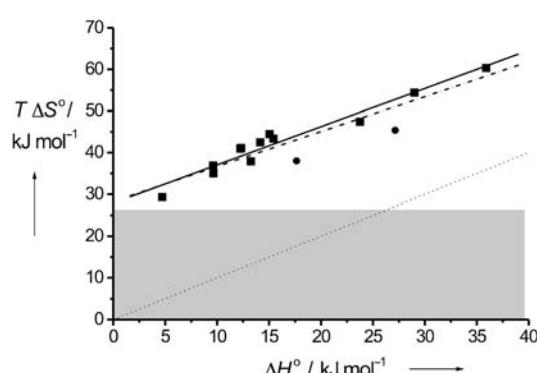
Im Hinblick auf den Einschlussprozess spiegelt der Entropiezuwachs zunächst den allgemeinen Beitrag für die Überführung eines solvatisierten Anions in die abgeschlossene, aber positiv geladene Molekülhöhle wider (getönte Fläche in Abbildung 3). Hauptsächlich resultiert dieser Anteil aus der Freisetzung gebundener Solvensmoleküle an die homogene Phase, die beide Partner der Wirt-Gast-Wechselwirkung im Zuge der Einwanderung des Gastes und der damit einhergehenden Änderung der Ladungsdichte erleiden. Zusätzlich fügt jeder Gast seinen spezifischen Beitrag zu dieser Basiswechselwirkung hinzu, der durch die individuelle Balance der Gasteigenschaften bei der Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel bzw. der Bindungsstelle innen in der Wirtstruktur bestimmt ist.

Im Vergleich der Entropienanteile  $T\Delta S^\circ$  der beiden Teilbeiträge (Abbildung 3) fällt die ungewöhnliche Größe des unspezifischen Anteils auf (+28 kJ mol<sup>-1</sup>), der von der gleichen Größenordnung ist wie der höchste spezifische Beitrag (Oxalate: +32 kJ mol<sup>-1</sup>). Allerdings liefern die anderen Anionen deutlich kleinere Beiträge, sodass der unspezifische Entropiebeitrag generell überwiegt und einen gemeinsamen grundlegenden Bindungsmechanismus suggeriert.

Die mäßige Streuung in der Auftragung der Enthalpie und Entropiekomponenten (Abbildung 3) sorgt für eine recht schmale Spanne bei der freien Bindungsenthalpie  $\Delta G^\circ$  (Tabelle 1).<sup>[44–46]</sup> Das Zwitterion **3** erscheint daher als ein Wirt mit prägnantem Diskriminierungsvermögen für Anionen in bindende und nicht-bindende Spezies. Die Grundlage dafür bildet ein Schwellenwert in der positiven Entropiebilanz dieses Einschlussprozesses. Innerhalb der Fraktion der bindenden Gäste ist allerdings die weitere Differenzierung nur schwach ausgeprägt und übersteigt kaum den Faktor 80.

Der massive Entropieüberschuss erlaubt den Ausgleich eines beträchtlichen Enthalpiedefizits, das aus der Balance der endothermen Solvationsänderung von Wirt und Gast und der sicher exothermen Einlagerung des negativ geladenen Gastes im positiv geladenen Umfeld des Wirtes hervorgeht. Die experimentelle Beobachtung spricht dafür, dass dieser Abgleich im Wesentlichen von der Solvationsänderung bestimmt wird, die die bilaterale Wirt-Gast-Wechselwirkung enthalpisch übertrifft. Im konkreten Fall ist der Bindungsprozess nur mäßig sensibel auf die Geometrie, die Basizität und die Fähigkeit des Gastes, sich als Donor/Akzeptor an Wasserstoffbrücken zu beteiligen oder seine Elektronenpaar-Donorkapazität einzusetzen. Vielmehr hebt sich der Rezeptor **3** von allen anderen künstlichen Wirten dadurch ab, dass er die grundlegendste Eigenschaft anspricht, die ein Anion mitbringt: die negative Ladung.

Der elektroneutrale, aber zwitterionische Wirt **3** stellt sich als seltenes und vom Konzept her ziemlich einzigartiges Beispiel für die Bindung negativ geladener Gäste in polaren Lösungsmitteln wie DMSO dar. Die kleine und strukturell abgesicherte Molekülhöhle dient als unspezifisches „Mikrosolvans“, das dank des starken elektropositiven Potentials die gesamte Solvationshülle des Gastes ersetzen kann. Obwohl die Enthalpiebilanz für den Einschlussprozess recht ungünstig ausfällt, werden trotzdem sehr stabile Wirt-Gast-Komplexe



**Abbildung 3.** Kompensationsauftragung der enthalpischen gegen die entropische Komponente der Anionenbindung an Wirt **3** (gepunktete Linie: ideale Kompensation; strichpunktete Linie: Regressionsgerade aller Datenpunkte; ausgezogene Linie: Regressionsgerade unter Ausschluss der 2 Ausreißer (runde Punkte)). Die eingefärbte Fläche repräsentiert den unspezifischen Entropie-Sockelbetrag.

gebildet, weil ein enormer Entropiegewinn aus der Freisetzung der Solvensmoleküle vornehmlich des Anions das Enthalpedefizit überkompensiert. Im Unterschied zu den hergebrachten Konzepten zur supramolekularen Anionenbindung, die auf speziellen enthalpischen Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast aufbauen (H-Brücken, Halogen-Halogen-Bindungen, Elektronenpaar-Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen oder die Nutzung allgemeiner Van-der-Waals-Wechselwirkungen als Konsequenz komplementärer Passform), verfolgt der Wirt **3** einen neuen Plan und besetzt damit einen bislang verwaisten Platz. Die zugehörige Bindungsstrategie baut auf die starke Triebkraft elektropositiver Anziehung von Anionen in Kombination mit einer rigiden, strukturell indifferenten und deshalb entropisch wenig kostspieligen Architektur. Der Erfolg dieses Plans nährt unsere Hoffnung, dass die Konfektion der Entropie als ein Routenwerkzeug beim Entwurf spezifischer Wirte eingesetzt werden kann, ohne dabei Abstriche an der strukturellen Integrität der Komplexe hinzunehmen.

Eingegangen am 25. August 2011  
Online veröffentlicht am 18. November 2011

**Stichwörter:** Anionen · Enthalpie-Entropy-Kompensation · Käfigverbindungen · Kalorimetrie · Wirt-Gast-Systeme

- [1] F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609.  
[2] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. Garcia-Espana, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York, **1997**.  
[3] P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3746.  
[4] P. A. Gale, T. Gunnlaugsson, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3581.  
[5] C. Piguet, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8059.  
[6] A. Ben-Naim, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 99.  
[7] F. L. Lambert, H. S. Leff, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 94.  
[8] E. Grunwald, C. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5687.  
[9] F. P. Schmidtchen, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2918.  
[10] F. P. Schmidtchen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3916.  
[11] K. Ichikawa, M. Izumi, D. Goto, N. Ito, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5094.  
[12] K. Ichikawa, M. A. Hossain, *Chem. Commun.* **1996**, 1721.  
[13] K. Ichikawa, M. A. Hossain, T. Tamura, N. Kamo, *Supramol. Chem.* **1995**, *5*, 219.  
[14] M. A. Hossain, K. Ichikawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8393.  
[15] F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 751; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 720.  
[16] F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 597.  
[17] K. Wichmann, B. Antonioli, T. Söhnle, M. Wenzel, K. Gloe, K. Gloe, J. R. Price, L. F. Lindoy, A. J. Blake, M. Schröder, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2987.  
[18] F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 469; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 466.  
[19] F. P. Schmidtchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8249.  
[20] A. Chaumont, E. Engler, G. Wipff, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 635.  
[21] A. Chaumont, G. Wipff, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 537.  
[22] F. P. Schmidtchen, G. Muller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1115.  
[23] A. Cattani, F. P. Schmidtchen, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 291.  
[24] K. Worm, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 71; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 65.  
[25] I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2116; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066.  
[26] I. Krossing, A. Reisinger, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2721.  
[27] C. A. Reed, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 133.  
[28] J. Plesek, S. Hermanek, A. Franken, I. Cisarova, C. Nachtigal, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 47.  
[29] A. A. Semioshkin, I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Dalton Trans.* **2008**, 977.  
[30] F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 864.  
[31] V. Galasso, *Chem. Phys.* **2001**, *270*, 79.  
[32] J. Springborg, *Dalton Trans.* **2003**, 1653.  
[33] H. Takemura, T. Shinmyozu, T. Inazu, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1323.  
[34] Siehe die Hintergrundinformationen für experimentelle und analytische Ergebnisse.  
[35] P. Johansson, E. Abrahamsson, P. Jacobsson, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2005**, *717*, 215.  
[36] A. Chaumont, G. Wipff, *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 1532.  
[37] K. Bowman-James, S. O. Kang, M. A. Hossain, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3038.  
[38] S. O. Kang, J. M. Llinares, V. W. Day, K. Bowman-James, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3980.  
[39] J. W. Steed, A. L. Cresswell, M.-O. M. Piepenbrock, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2787.  
[40] R. Custelcean, J. E. Jackson, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1963.  
[41] S. Sammartano, A. De Robertis, C. De Stefano, O. Giuffre, *Ann. Chim.* **1999**, *89*, 23.  
[42] Y. Marcus, *Ion Properties*, Marcel Dekker, New York, **1997**.  
[43] M. H. Abraham, J. A. Platts, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3484.  
[44] J. D. Dunitz, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 709.  
[45] M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, Y. H. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim, Y. Inoue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20737.  
[46] A. Cornish-Bowden, *J. Biosci.* **2002**, *27*, 121.