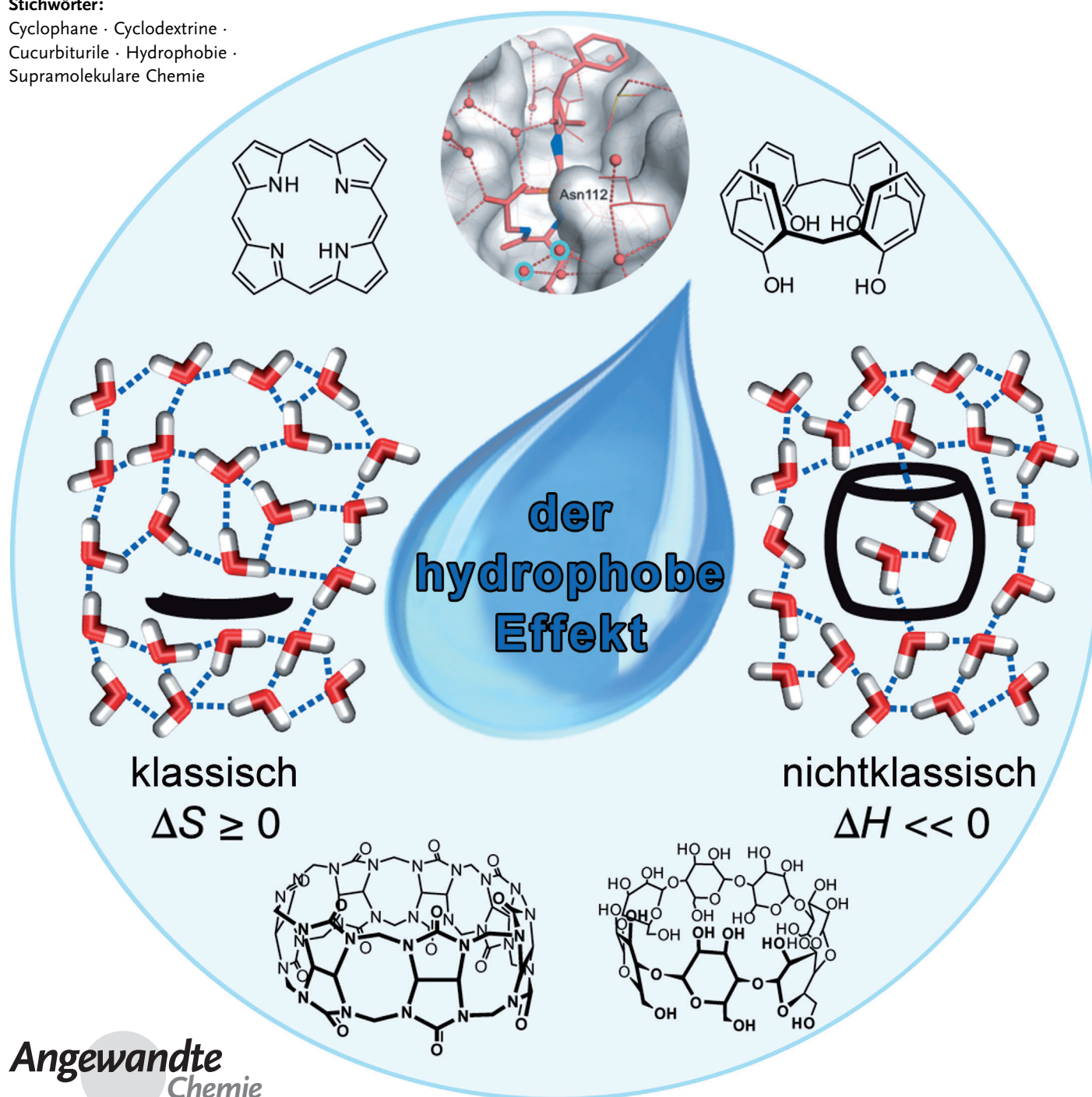


Neues zum hydrophoben Effekt – Studien mit supra- molekularen Komplexen zeigen hochenergetisches Wasser als nichtkovalente Bindungstriebkraft

Frank Biedermann,* Werner M. Nau* und Hans-Jörg Schneider*

Stichwörter:

Cyclophane · Cyclodextrine ·
Cucurbiturile · Hydrophobie ·
Supramolekulare Chemie



Die traditionelle Beschreibung des hydrophoben Effekts, die auf entropischen Gesichtspunkten oder auf der Berechnung von lösungsmittelzugänglichen Oberflächen basiert, wird insbesondere durch neue Ergebnisse zu supramolekularen Wirt-Gast-Komplexen infrage gestellt. Dadurch können nun hydrophobe von dispersiven Wechselwirkungen separiert werden, wobei letztere vornehmlich in wässrigen Systemen von Bedeutung sind. Selbst die sehr hydrophoben Alkane werden allerdings nur dann stark gebunden, wenn die Kavität des Wirtes mit Wassermolekülen gefüllt ist, die nur eine kleine Zahl von Wasserstoffbrücken bilden können. Im Unterschied dazu bilden Wassermoleküle in der kondensierten Phase im Durchschnitt vier H-Brücken, wie Röntgenstreuungsexperimente und neuere Rechnungen belegen. Daten für Komplexe von Cyclodextrinen, Cyclophanen und Cucurbiturilen zeigen, dass die Verdrängung des „High-Energy“-Kavitätswassers durch Komplexierung des Gastes eine bedeutende enthalpische Bindungstriebkraft ist, wobei Komplexierungsenthalpien von bis zu -100 kJ mol^{-1} erreicht werden. Wasserboxsimulationen untermauern diesen enthalpischen Wasserverdrängungseffekt, wobei dieser für Cucurbiturile bis auf 10 % Abweichung mit dem experimentellen Enthalpiewert übereinstimmt. Kavitäten synthetischer Rezeptoren, besonders solche ohne nach innen ausgerichtete, H-Brücken bildende funktionelle Gruppen, sind dabei eher prädestiniert, einen High-Energy-Wassereffekt hervorzurufen, als diejenigen von Proteinen und Nukleinsäuren.

1. Einleitung

Der hydrophobe Effekt ist unter allen nichtkovalenten intermolekularen Wechselwirkungen die am meisten diskutierte,^[1] gleichzeitig aber auch die am wenigsten verstandene. Konventionell wird er durch die Bildung einer großen Kavität um zwei lipophile Partikel nach deren Aggregation erklärt, wobei die Freisetzung von vormalig Partikel solvatisierenden zu mobileren Wassermolekülen eine entropische Aggregationstriebkraft erzeugt (Frank-Evans-Modell).^[2] Eine konkurrierende Sichtweise beschreibt den Effekt durch die Zunahme von kohäsiven Wechselwirkungen zwischen freigesetzten Wassermolekülen, wodurch eine enthalpische Triebkraft zu erwarten wäre.^[3] Studien mit Cyclodextrinen und Cyclophanen (Schema 1, siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2) haben gezeigt, dass entgegen der konventionellen Erklärung (entropische Triebkraft durch freigesetzte Wassermoleküle) enthalpische Beiträge dominieren können^[3a,4] und dass hydrophobe Lösungsmittelparmeter am besten geeignet sind, den Einfluss des Mediums auf die Komplexstabilitäten zu beschreiben.^[5] Dieser enthalpische, so genannte „nichtklassische“ hydrophobe Effekt^[6] korreliert mit der Oberflächenspannung von Wasser, welche die Wasserstoffbrückenstärke z. B. durch die Sinanoglu-Gleichung (1a) mit der Differenz der lösungsmittelzugänglichen Oberfläche (ΔA) der Partikel vor und nach der Aggregation verknüpft.^[7] Für Proteinkomplexe werden hydrophobe Bindungsenergien oft durch eine ähnliche Gleichung (1b) abgeschätzt, wobei anstelle von γ

eine empirisch bestimmte Konstante tritt, die stark variiert, von 200 bis $500 \text{ J (mol } \text{\AA}^{-2})^{-1}$.^[1d]

$$\Delta G_{\text{hp}} = \text{konst. } \gamma \Delta A \quad \Delta G_{\text{hp}} = \text{konst. } \Delta A \quad (1a, b)$$

Untersuchungen mit supramolekularen Komplexen zeigen, dass etablierte Konzepte für diese fundamentalen Wechselwirkungen eine neue Betrachtung erfordern. Schon früh wurde die Freisetzung von Wassermolekülen aus Cyclodextrinkavitäten im Verlauf der Komplexierung eines Gastes als wichtiger Faktor vorgeschlagen, da die freigesetzten Wassermoleküle im Volumenmedium mehr Wasserstoffbrücken untereinander bilden können.^[8] Neue Studien für die

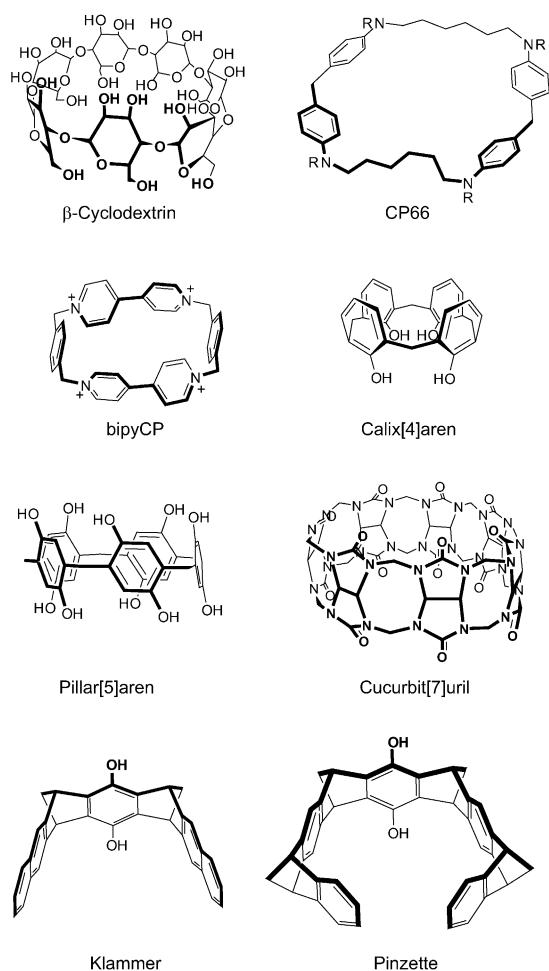
Aus dem Inhalt

1. Einleitung	11339
2. Theoretische Aspekte	11340
3. Beschreibung der hydrophoben Beiträge und allgemeine Designprinzipien für hochaffine Rezeptoren und molekulare Wirte	11341
4. Assoziation an flache molekulare Oberflächen – Fehlen eines starken hydrophoben Effekts	11342
5. Repräsentative konkave Wirte mit hydrophoben Beiträgen zur Komplexierung	11343
6. Studien mit Biopolymeren	11349
7. Zusammenfassung und Ausblick	11350

[*] Dr. F. Biedermann
ISIS – Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires
67083 Strasbourg (Frankreich)
E-Mail: frankbiedermann@daad-alumni.de
Prof. Dr. W. M. Nau
School of Engineering and Science
Jacobs University Bremen
28759 Bremen (Deutschland)
E-Mail: w.nau@jacobs-university.de
Prof. Dr. H.-J. Schneider
FR Org. Chemie der Universität des Saarlandes
66041 Saarbrücken (Deutschland)
E-Mail: ch12hs@rz.uni-sb.de



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201310958> zu finden.



Schema 1. Grundlegende Strukturen molekularer Wirte, die in diesem Aufsatz diskutiert werden.

Komplexierung von Cucurbiturilen und ungeladenen Liganden ergaben einen überzeugenden experimentellen Beleg für die Wichtigkeit solcher „High-Energy“-Kavitätswassermoleküle. Die extrem hohen Bindungskonstanten (K_a bis zu $7 \times 10^{17} \text{ M}^{-1}$),^[9] die sogar stärker sind als für biologische Rezeptoren, korrelieren mit der Zahl und energetischen Frustration der durch Ligandbindung freigesetzten Kavitätswassermoleküle,^[3c] wie durch kalorimetrische Messungen und Molekül-

dynamiksimulationen gezeigt werden konnte. Dieser thermodynamische Fingerabdruck der Cucurbituril-Komplexbildung ist konsistent mit dem nichtklassischen hydrophoben Effekt (Abschnitt 5.5).

2. Theoretische Aspekte

Computerbasierte Methoden haben die Existenz und Wichtigkeit des Enthalpiegewinns durch High-Energy-Wasserfreisetzung bestätigt.^[3b,10] Die Zahl der H-Brücken, die Wassermoleküle untereinander in der kondensierten Phase bilden, ist in diesem Zusammenhang von besonderer Relevanz. Neue Ab-initio-Moleküldynamik(MD)-Rechnungen bezüglich der Energie und Symmetrie von lokalen Wechselwirkungen und deren Vergleich mit Röntgenstreuungsdaten räumen frühere Unstimmigkeiten^[11] aus dem Weg und lassen darauf schließen, dass Wasser aus vierfach koordinierten, ineinander verflochtenen Ringen besteht, wobei jedes Wassermolekül im Durchschnitt gleichzeitig an zwei Donor- und zwei Akzeptorwechselwirkungen in einer quasi-symmetrischen, tetraedrischen Anordnung teilnimmt.^[12]

Der Transfer von Wassermolekülen aus der kondensierten Phase in Hohlräume oder zu Oberflächen ist im Allgemeinen exergonisch, wobei sowohl vorteilhafte als auch unvorteilhafte entropische Beiträge bei der Bindung von Wassermolekülen in hydrophoben Kavitäten oder Proteinbindungstaschen vorliegen können.^[13] Neuere MD-Simulationen und „Potential of Mean Force“ (PMF)-Rechnungen ergaben, dass die enthalpisch getriebene, hydrophobe Komplexbildung vor allem durch die Kavitätsdehydrierung begünstigt wird (ΔG_w bis zu $-10.5 \text{ kJ mol}^{-1}$), was auf der Bildung von neuen H-Brücken nach Freisetzung der Kavitätswassermoleküle beruht.^[3b,10] Dabei ist die Entropie des Kavitätswassers oft größer als die des Volumenwassers, das durch Wasser-Wasser-Wechselwirkungen stark in seiner Mobilität beschränkt ist. Es gibt aber auch Ausnahmen, z.B. Wassermoleküle in der Streptavidin-Bindungstasche.^[13c] Die energetische Überkompensation durch die Zunahme von enthalpisch vorteilhaften Wasser-Wasser-Wechselwirkungen nach Kavitätswasserdrängung durch den Liganden führt dann zu einem signifikanten Nettogewinn in (Gibbsscher) freier Enthalpie.



Frank Biedermann studierte zunächst an der Universität Leipzig und schloss sein Studium und seine Promotion an der University of Cambridge (Großbritannien) unter Anleitung von O. Scherman ab. 2012 wurde er Postdoktorand bei W. Nau an der Jacobs University Bremen, wo er supramolekulare Assays für die chirale Erkennung, den Membrantransport und Enzymreaktionen entwickelte. Mittlerweile ist er Mitglied der Gruppe von L. De Cola am Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (ISIS) in Strasbourg (Frankreich) und am Karlsruher Institut für Technologie (KIT).



Werner M. Nau erhielt 1991 seinen MSc von der St. Francis Xavier University (Kanada) und promovierte 1994 an der Universität Würzburg bei W. Adam in organischer Chemie. Nach einem Postdoktorat an der University of Ottawa (Kanada, 1994/1995) bei J. C. „Tito“ Scaiano in Photochemie habilitierte er sich bei J. Wirz an der Universität Basel (Schweiz), wo er 2000 Assistenzprofessor wurde. Seit 2002 ist er Chemieprofessor an der Jacobs University Bremen. Er hatte Gastprofessuren an der St. Francis Xavier University, der University of Wisconsin-Madison (USA), der University of Cambridge (Großbritannien) und dem Institute of Chemical Research of Catalonia (Spanien) inne.

3. Beschreibung der hydrophoben Beiträge und allgemeine Designprinzipien für hochaffine Rezeptoren und molekulare Wirte

Die optimale Freisetzung von High-Energy-Wasser ist ein wichtiges Designkriterium, wenn die Wirt-Gast-Affinität in Wasser unter Nutzung des hydrophoben Effekts maximiert werden soll. Dabei sollten drei Gesichtspunkte Beachtung finden. Erstens: Nur bestimmte dreidimensionale (3D-) Geometrien molekularer Wirte, z.B. konkave, tiefe Makrocyclen (molekulare Fässer, Vasen, Pinzetten), verhindern oder limitieren die Bildung stabilisierender Wechselwirkungen zwischen Kavitäts- und benachbarten Wassermolekülen des Volumenmediums (Abbildung 1a). Cyclodextrine, einige Cyclophane, Cucurbiturile und Cryptophane sind repräsentative Beispiele für diese speziellen Wirtgeometrien. Im Unterschied hierzu ermöglichen flache, weit geöffnete Wirtstrukturen, z.B. Porphyrine und einfache Calixarene, dem Kavitätswasser, H-Brücken mit umliegenden Wassermolekülen der kondensierten Phase einzugehen, wodurch die hydrophoben Triebkräfte signifikant vermindert werden. Zweitens: Es gibt für konkave Wirte eine kritische Spannbreite von Kavitätsdurchmesser und -volumen, für die der maximale hydrophobe Energiegewinn bei Gastkomplexierung erzielt werden kann (Abbildung 1b): Wirte mit sehr kleinem Durchmesser enthalten kein Kavitätswasser, weil der entropische Gewinn bei Füllen des kleinen Hohlraums nicht den Energieverlust der Reduzierung der H-Brücken zwischen den Lösungsmittelwassermolekülen aufwiegen kann. Deren Kavität bleibt daher leer oder „trocken“,^[14] wie durch Computersimulationen für kleine Proteinbindungstaschen nachgewiesen werden konnte.^[13b] Die Aufnahme des Gastes in solche leeren Kavitäten kann in diesen Spezialfällen entropisch vorteilhaft sein, da so ein Vakuum vermieden wird (Abbildung 1b, links).

Bei größeren Wirtdurchmessern müssen sich einige Wassermoleküle in der Kavität aufhalten, um ein größeres Vakuum zu vermeiden. Diese wenigen Kavitätswassermoleküle können aber untereinander kein stabiles H-Brückennetzwerk bilden, sodass ihre energetische Frustration in einer Kavität mittlerer Größe substantiell ist (= High-Energy-Wasser). In diesen Fällen kann eine starke *enthalpische* Triebkraft für die Bindung eines Gastes erwartet werden, weil die freigesetzten Wassermoleküle in der kondensierten Phase

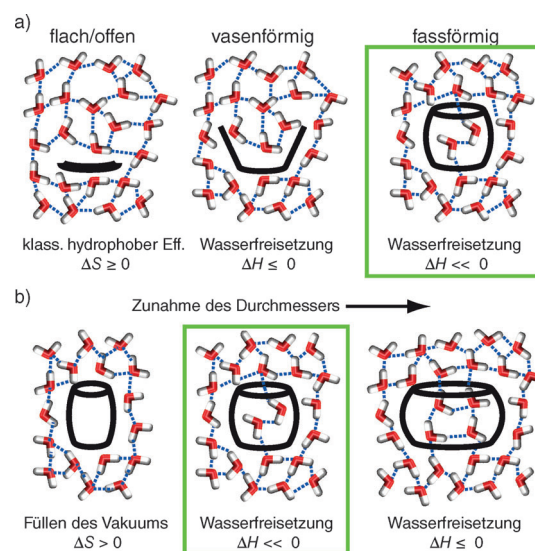


Abbildung 1. Verschiedene Wirtgeometrien und die zugehörigen thermodynamischen Dehydratationseffekte nach Wirt-Gast-Komplexierung, die als klassische ($\Delta S > 0$) und nichtklassische ($\Delta H < 0$) hydrophobe Effekte klassifiziert werden können. a) Konkave verhindern besser als flache/offene Wirte, dass ihr Kavitätswasser mit umliegenden Wassermolekülen H-Brücken bilden kann. b) Es gibt einen optimalen Wirtsdurchmesser, für den die Kavität durch eine maximale Zahl von energetisch frustrierten, weil schlecht H-Brücken bildenden Wassermolekülen besetzt ist. H-Brücken in Inneren und in der Nähe des Wirtes sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

ihre H-Brückenfähigkeiten voll ausschöpfen können (Abbildung 1b, mittig). Bei einer weiteren Vergrößerung des Wirtsdurchmessers steigt zwar die Zahl freisetzbaren Wassermoleküle weiter an, aber deren individuelle energetische Frustration sinkt gleichzeitig ab, weil nun mehr benachbarte Wassermoleküle zur H-Brückenwechselwirkung zur Verfügung stehen (Abbildung 1b, rechts). Computersimulationen für Fullerene und Cucurbit[*n*]urile haben ergeben, dass sich ab einem Kavitätsdurchmesser von ca. 1 nm stabile H-Brückennetzwerke zwischen den Kavitätswassermolekülen bilden,^[1c,3c,14] sodass sich Wasser in großen Kavitäten wie ein Nanotropfen von kondensiertem Wasser verhält (oder wie „molekulares Eis“, um die Bezeichnung für ein experimentell beobachtetes Decamer von Wassermolekülen in einem selbstorganisierten supramolekularen Käfig aufzugreifen).^[15] Den physikalischen Zustand von High-Energy-Wasser in mittelgroßen Kavitäten kann man im Unterschied dazu eher als überkritisch beschreiben.^[16]

Es bietet sich daher an, die Zahl der Kavitätswassermoleküle unter gleichzeitiger Beibehaltung ihrer energetischen Frustration zu maximieren, um neuartige hochaffine Wirte zu erhalten. Eine vielversprechende Designstrategie ist die Vergrößerung der Kavitätshöhe anstelle des -durchmessers von fass-, tassen- oder pinzettenförmigen molekularen Wirten. Kohlenstoffnanoröhren haben langgestreckte Hohlräume, die oft eine Kette von Wassermolekülen enthalten, welche nur durch wenige H-Brücken gebunden sind (Abbildung 2a).^[17] Die Freisetzung des Kavitätswassers durch Binden von Liganden sollte daher einen wichtigen Anteil zur energetischen Assoziationstriebkraft liefern, selbst dann,



Hans-Jörg Schneider studierte in München, Berlin und Tübingen, wo er 1967 bei M. Hanack in organischer Chemie promovierte. Nach zweijährigem Postdoktorat an der University of California, San Diego bei R. C. Fahey habilitierte er sich im Umfeld von W. Hückel in Tübingen und wurde 1972 Professor an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Er befasste sich mit Stereochemie, Konformationsanalyse, Mechanismen organischer Reaktionen, NMR-Spektroskopie und später auch mit supramolekularer Chemie. In letzter Zeit erforscht seine Gruppe „intelligente“ Materialien auf Basis von selektiver Erkennung in chemomechanischen Polymeren.

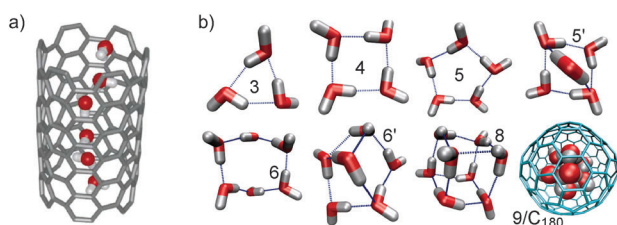


Abbildung 2. a) Die Momentaufnahme einer MD-Simulation für eine kurze (6,6-)Kohlenstoffnanoröhre zeigt eine eindimensionale, H-Brücken-verknüpfte Kette von Wassermolekülen.^[17c] Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [14b]. Copyright 2001 Macmillan Magazines Ltd. b) Clusterstrukturen von drei bis acht Wassermolekülen innerhalb sphärischer Kavitäten und von neun Wassermolekülen in einem C₁₈₀-Fulleren.^[14] Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [14a]. Copyright 2004, The National Academy of Sciences.

wenn die direkten Wechselwirkungen zwischen Ligand und Wand der Nanoröhre nur schwach sind. Diesem auch praktisch relevanten Aspekt, z. B. für die Anwendung von solchen Nanomaterialien als Sensoren, Wirkstoffreservoirs oder zur Wasseraufreinigung, wurde bisher zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Sphärische Poren und Kavitäten, z. B. in Fullerenen,^[14] sollten ebenso energetisch frustrierte Wassermoleküle aufweisen.^[18]

Zusätzlich zur 3D-Struktur des Wirtes und der Größe der Kavität ist die Art und Ausrichtung der funktionellen Gruppen des Wirtes ein drittes, wichtiges Designkriterium. Selbstverständlich sollte der Wirt nicht selbst die Kavitätswassermoleküle stabilisieren, d. h., potenziell H-Brücken bildende funktionelle Gruppen (Donoren und Akzeptoren) sollten nicht ins Innere der Kavität gerichtet sein. Diese Bedingung ist bei Cyclodextrinen und auch bei vielen Cyclophanen und Calixarenen nur unzureichend erfüllt. Letztere können unter anderem O-H... π -Wechselwirkungen eingehen.

Um dem Leser einen Leitfaden für diesen Aufsatz zu geben und um die Gegenüberstellung von populären Wirten bezüglich der zu erwartenden hydrophoben Beiträge zu ermöglichen, haben wir die Zahl der Kavitätswassermoleküle und deren H-Brückengrad mit MD-Simulationen untersucht (Tabelle 1, Schema 1). Die übersichtsartigen MD-Simulationen wurden an „fixierten“ Wirtstrukturen ausgeführt, jeweils ausgehend von experimentellen Kristallstrukturen oder dichtefunktionaltheoretisch (DFT)-optimierten Vakuumstrukturen. Diese Vereinfachung ist für formstabile Wirte wie CB_n (CB = Cucurbituril) und molekulare Klammern ausreichend, für die flexibleren Cyclodextrine und Cyclophane können aber signifikante Unterschiede zu deren 3D-Struktur in Lösung erwartet werden. Tatsächlich bestätigten MD-Simulationen, dass flexible Wirte in Lösung teilweise kollabieren können, z. B. γ -Cyclodextrin,^[19] um die Menge an energetisch frustriertem Kavitätswasser zu verringern. Dieser hydrophobe Kollaps von großen, flexiblen Wirten ist daher ein weiteres Anzeichen für die energetisch unvorteilhafte Füllung von konkaven Wirtkavitäten mit Wassermolekülen, zu der es nur deshalb kommt, weil ein Vakuum noch unvorteilhafter wäre. Unsere MD-Simulationen mit fixierten Wirtgeometrien schätzen daher die Höchstwerte für hydrophobe Effekte ab (Tabelle 1); die tatsächlichen Werte für

Tabelle 1: Ergebnisse der Wasserboxsimulationen für Kavitätswasser in molekularen Wirten.

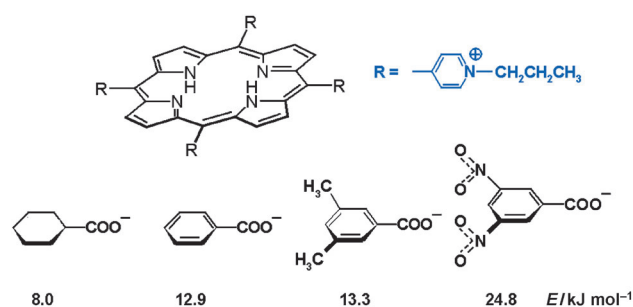
System ^[a]	$N^{[b]}$	$m^{[c]}$	$Z^{[d]}$
flüssiges Wasser		3.62	
CB6	3.3	1.71	6.3
CB7	7.9	2.52	8.7
CB8	13.1	3.06	7.3
Calix[4]aren	0.8	2.15	1.2
Klammer	3.8	2.67	3.6
Pinzette	0.7	1.00	1.8
CP66	4.9	2.92	3.4
BipyCP	3.2	2.73	2.9
α -CD	3.6	2.86 ^[e]	3.1
β -CD ^[e]	4.4	2.96 ^[e]	3.1
Pillar[5]aren	0.5	1.24	1.2

[a] Siehe Schema 1. Die geometrischen Grenzen sind in Schema S1 in der Hintergrundinformationen zu finden. [b] Durchschnittliche Zahl der Kavitätswassermoleküle. [c] Durchschnittliche Zahl von H-Brücken der Kavitätswassermoleküle (mit Grenzwerten des H-O-H-Winkels von 130° und des H-OH-Abstands von 3.5 Å). Es sei angemerkt, dass sich die tatsächlich gezeigte Zahl der Wassermoleküle in den MD-Momentaufnahmen in den Abbildungen 3–5, 7 und 9 von den tabellierten Durchschnittswerten unterscheidet. [d] Relatives Maß des abgeschätzten High-Energy-Wassereffekts; siehe Text. [e] H-Brücken zwischen O1- und O4-Cyclodextrin-Sauerstoffatomen und Kavitätswassermolekülen wurden berücksichtigt.

flexible Wirte sind vermutlich deutlich geringer. Dabei haben wir die Zahl der Kavitätswassermoleküle (N) in Tabelle 1 mit ihrem Durchschnittsdefizit bezüglich ihrer H-Brückenfähigkeiten, definiert als die Differenz zwischen der Zahl der H-Brücken in der kondensierten Phase ($m = 3.62$) und derjenigen des Kavitätswassers, multipliziert. Die so definierte Größe $Z = N(3.62 - m)$ wird im Folgenden verwendet, um die High-Energy-Wassereffekte für verschiedene Wirte vergleichen zu können (Tabelle 1). Aus Konsistenzgründen wurde hier stets $m = 3.62$ und nicht $m = 4$ als maximale Koordinationszahl des Wassers in der kondensierten Phase verwendet, da dies in TIP5P-Simulationen der maximal beobachtete H-Brückenwert unter einer großzügiger Festlegung von Abstands- und H-O...H-Winkelgrenzwerten ist. Es sei angemerkt, dass die berechneten Werte nicht nur von dieser Festlegung, sondern auch von der recht willkürlichen Einteilung in Kavitäts- und umliegende Wassermolekülen abhängt;^[20] es wurde z. B. experimentell beobachtet, dass lipophile Teile von Gästen, die aus der Kavität herausragen, noch signifikant die Affinität vergrößern können.^[21]

4. Assoziation an flache molekulare Oberflächen – Fehlen eines starken hydrophoben Effekts

Selbst die Assoziation von stark hydrophoben Alkanen an flache molekulare Rezeptoren ist in wässriger Lösung nur schwach.^[22] Zum Beispiel wurde experimentell nachgewiesen, dass die Wechselwirkung von Alkylgruppen mit wasserlöslichen Porphyrinen (Schema 2) trotz der großen Moleküloberfläche des Rezeptors nur $< 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ pro CH₂-Gruppe beträgt, wogegen hydrophilere, aber polarisierbare Heteroatome starke dispersive Wechselwirkungen mit dem Re-



Schema 2. Porphyrinkomplexe zeigen in Wasser keine messbaren hydrophoben, aber starke disperse Bindungsenergieanteile (experimentelle ΔG -Werte in kJ mol^{-1}).^[22]

zeptor eingehen können.^[22] Auch die Bildung von Micellen ist nur durch eine geringe freie Enthalpie gekennzeichnet, die sogar für langkettige Tenside, z. B. Hexadecyltrimethylammoniumbromid (CTAB) insgesamt nur ca. 17 kJ mol^{-1} beträgt und in Übereinstimmung mit dem „klassischen“ hydrophoben Effekt durch entropische Beiträge dominiert ist. Ähnliches wird auch für die Komplexierung von Tensiden mit Calixarenen beobachtet.^[23]

5. Repräsentative konkave Wirte mit hydrophoben Beiträgen zur Komplexierung

5.1. Cyclodextrinkomplexe

Die Analyse der verschiedenen Bindungsmechanismen in Cyclodextrin(CD)-Komplexen^[24] ist durch die Vielzahl von gleichzeitig auftretenden Wechselwirkungen (d. h. polaren Wechselwirkungen mit polaren Liganden, dispersiven Wechselwirkungen und dem hydrophoben Effekt) erschwert. Cyclodextrine können ihre Liganden auch außerhalb der Kavität binden, sodass selbst die Interpretation der Daten bezüglich Inklusions- oder Exklusionskomplexen nicht immer eindeutig ist.^[11d] Neuere MD-Simulationen mit parameterabhängigen Kraftfeldrechnungen erreichten ΔG -Werte, die erstaunlich nah an experimentell bestimmten Werten lagen, aber die zugehörigen $T\Delta S$ - und ΔH -Werte waren für CD-Komplexe unrealistisch groß (bis zu 100 kJ mol^{-1}).^[25] Es sei angemerkt, dass der Beitrag der High-Energy-Kavitätswassermoleküle zur CD-Komplexbildung bisher nicht in den Rechnungen berücksichtigt wurde. Kalorimetrische Messungen zeigen meist das Merkmal einer enthalpisch dominierten Komplexbildung, nicht nur für polarisierbare Gäste, die starke disperse Bindungsenergien beitragen können, sondern auch für Alkanderivate.^[24] Nur für die Kavitäten der größeren CD-Homologen, die den Gast weniger passgenau binden, werden auch substanzielle entropische Bindungsanteile beobachtet.^[26] Repräsentative kalorimetrische Daten für CD-Komplexe, für die durch NMR-spektroskopische Messungen der

Einschluss des Gastes in die CD-Kavität bestätigt wurde, sind in Tabelle 2 aufgelistet.^[8e] Diese Daten lassen sich durch das Vorliegen von High-Energy-Wassermolekülen in der Kavität hydratisierter CD-Wirte interpretieren.^[8e]

Im Unterschied zu früheren Vermutungen^[24] binden ionisierte Liganden nicht per se schwächer als ihre nichtionisierte Ausgangsform. Dies konnte unter anderem für die Paare Nitrophenol/-phenolat und Iodphenol/-phenolat nachgewiesen werden (Tabelle 2). Diese Beobachtung und der starke Anstieg der Bindungsenthalpie für geladene Phenolate zeigen, dass hier andere Bindungsmechanismen als der klassische hydrophobe Effekt die CD-Komplexierung dominieren, z. B. disperse Wechselwirkungen zwischen den Arylgruppen und den C-H-Bindungen der Cyclodextrine, vor

Tabelle 2: Repräsentative experimentelle thermodynamische Daten (in kJ mol^{-1}) für die Bildung von Einschlusskomplexen mit α -CD und β -CD.^[8e]

	ΔG	α -CD ΔH	$-T\Delta S$	ΔG	β -CD ΔH	$-T\Delta S$
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ OH	−11.5	−23.0	11.5	−14.2	−10.2	−3.9
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ O [−]	−18.7	−42.8	24.1	−15.0	−16.1	1.1
<i>p</i> -IC ₆ H ₄ OH	−16.8	−26.3	9.5	−17.0	−16.1	−0.9
<i>p</i> -IC ₆ H ₄ O [−]	−19.1	−36.5	17.4	−17.1	−12.7	−4.5
1-Adamantyl-COOH	−	−	−	−32.4	−42.1	9.7
1-Adamantyl-COO [−] [a]	−11.6	−14.3	2.7	−24.5	−21.6	−2.9

[a] Kein vollständiger Einschluss des Gastes gemäß NMR-Experimenten und Molekülmodellen.

allem für das engere α -CD. Im Gegensatz dazu steht das Verhalten von aliphatischen Adamantangästen, welche die typischen Anzeichen eines nichtklassischen hydrophoben Effekts zeigen: Die ionisierte Form des Liganden bindet schwächer an β -CD als die nichtionisierte Grundform, aber die enthalpische Komplexierungstriebkraft dominiert jeweils.

Unsere Wasserboxsimulationen zeigen für α -CD die Gegenwart von $N = 3.6$ Kavitätswassermolekülen, die nur einen H-Brückenwert von 2.9 aufweisen, was einem Z-Wert von 3.1 entspricht. Für β -CD wurden $N = 4.4$ mit 3.0 H-Brücken, entsprechend $Z = 3.1$, erhalten (Abbildung 3 a,b). Der High-Energy-Wasserbeitrag ist ähnlich dem der Cyclophane, aber vergleichsweise klein gegenüber dem der Cucurbiturile. Diese Analyse kann nur zur groben Abschätzung der hydrophoben Bindungsbeiträge dienen, denn es kann nicht erwartet werden, dass die experimentell bestimmte Enthalpie oder freie Enthalpie direkt mit den Z-Werten korreliert, da z. B. spezifische H-Brücken des Wassers mit Sauerstoffatomen des Wirtes und direkte Wirt-Gast-Wechselwirkungen nicht (vollständig) berücksichtigt wurden. Deren Relevanz kann man aber auch von den deutlich unterschiedlichen experimentellen Entropiewerte ablesen (Tabelle 2).

Neutronenstreuungsexperimente mit kristallinem β -CD-Dodecahydrat zeigten durchschnittlich 6.1 ungeordnete Kavitätswassermoleküle^[27,28] (Abbildung 3c), was mit den Resultaten von MD- und Monte-Carlo(MC)-Simulationen übereinstimmt.^[28,29] Gestützt auf die MD-Methode wurde die Vermutung angestellt, dass sich die Zahl der Kavitätswassermoleküle in etwa pro weitere Glucoseeinheit verdoppelt und dass die Verweilzeit der eingeschlossenen Wassermoleküle invers proportional zur Kavitätsgröße ist.^[30] Frü-

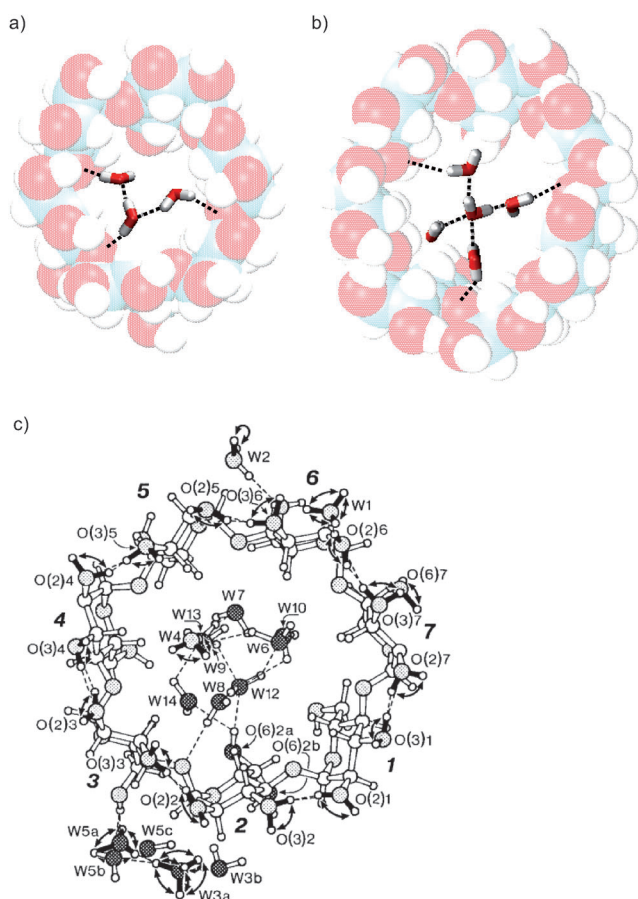
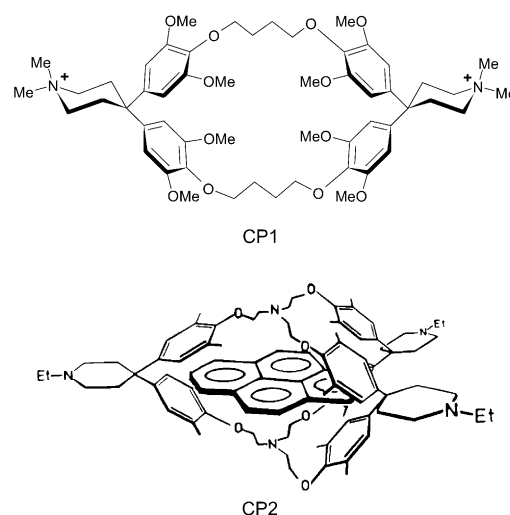


Abbildung 3. Momentaufnahmen aus MD-Simulationen für a) α-CD und b) β-CD mit 3 bzw. 5 Kavitätswassermolekülen. H-Brücken sind als gestrichelte Linien dargestellt. c) Neutronenstreuungsstruktur von β-CD-Dodecahydrat.^[27] Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [27]. Copyright 1984 American Chemical Society.

here Simulationen ergaben für α-CD nur 2–3 Kavitätswassermoleküle und für γ-CD mehr als für β-CD, nämlich 8.8.^[29] Fast alle Kavitätswassermoleküle in der β-CD-Kristallstruktur (Abbildung 3c) können nur weniger als die theoretisch möglichen vier H-Brücken pro Wassermolekül bilden, wobei einige stabilisierende Wechselwirkungen mit dem CD-Gerüst eingehen (W8 und W12 in Abbildung 3c).

5.2. Cyclophane

Die meisten wasserlöslichen Cyclophane haben eine lipophile Kavität, aber oft auch polare H-Brückendonoren- und H-Brückenakzeptorgruppen, sodass die energetische Frustration der High-Energy-Wassermoleküle wie bei den Cyclodextrinen vermindert ist. Diederich et al. haben für die Cyclophane CP1 und CP2 (Schema 3) gezeigt, dass diese aromatischen Kohlenwasserstoffe sowohl in Wasser als auch in anderen Lösungsmitteln wie Methanol durch ganz überwiegend enthalpische Effekte binden.^[3a,31] Die maximale Affinität wurde dabei in Wasser beobachtet (Tabelle 3), was durch die Lösungsmittelkohäsionskraft erklärt wurde, die ähnlich der zuvor diskutierten, entropisch begünstigten As-



Schema 3. Strukturen der wasserlöslichen Cyclophane CP1 und CP2 (letzteres als Wirt-Gast-Komplex mit Pyren).^[3a,31a]

Tabelle 3: Thermodynamische Bindungsparameter (in kJ mol^{−1}) für die Cyclophane CP1 und CP2.^[3a,31a]

Wirt	Gast	Lösungsmittel	ΔG	ΔH	−TΔS
CP1	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Me	Wasser	−22.3	−30.1	7.8
	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ OMe	Wasser	−22.5	−41.8	19.3
		MeOH	−5.0	−15.5	10.5
CP2	Pyren	Wasser (1 % DMSO)	−39.3	–	–
		MeOH	−26.7	−50.1	23.4
		CHCl ₃	−9.6	−13.0	3.4

soziation bei Freisetzung der Lösungsmittelmoleküle zunimmt.

Die besser abgeschirmte Kavität des dreidimensionalen trimeren Wirtes CP2 verhindert die Bildung von H-Brücken des Kavitätswassers mit umliegenden Wassermolekülen der kondensierten Phase effizienter als jene des zweidimensionalen Wirtes CP1, weshalb ein stärkerer High-Energy-Wasserfreisetzungseffekt für CP2 zu erwarten ist. In der Tat wird Pyren am stärksten von CP2 gebunden, vor allem in Wasser (Tabelle 3) – die Stabilität des CP2-Pyren-Komplexes fällt in weniger polaren Lösungsmitteln stark ab, was auf eine stark sinkende enthalpische Triebkraft, die nur unzureichend durch eine zunehmende Entropie ausgeglichen wird, zurückzuführen ist. Diese Beobachtungen untermauern die besondere Stärke des hydrophoben Effekts in abgeschirmten Kavitäten mit keinen/wenigen Kavitätswasser-stabilisierenden funktionellen Gruppen. Die Lösungsmittelabhängigkeit von CP2-Komplexen wurde auch durch Berechnungen der freien Enthalpie in Wasser und Chloroform durch die „doppelte Annihilationstechnik“ untersucht (dabei wird der Gast Pyren sowohl im Lösungsmittel als auch im Cyclophankomplex schrittweise entfernt).^[32] Die Rechnungen ergaben ΔG-Werte, die zwar eine Größenordnung größer als die experimentell bestimmten Werte waren, zeigten aber zweifelsfrei, dass die Freisetzung von Kavitätslösungsmittelmolekülen durch Komplexierung mit dem Gast Pyren die Ursache für die starken Lösungsmittelleffekte ist.

Die Cyclophane CP3 und CP4 (Abbildung 4) haben geometrisch ähnliche Kavitäten, unterscheiden sich aber durch die geladenen Stickstoffatome in CP3, die aufgrund von Kationen- π -Wechselwirkungen zu einer bevorzugten Bin-

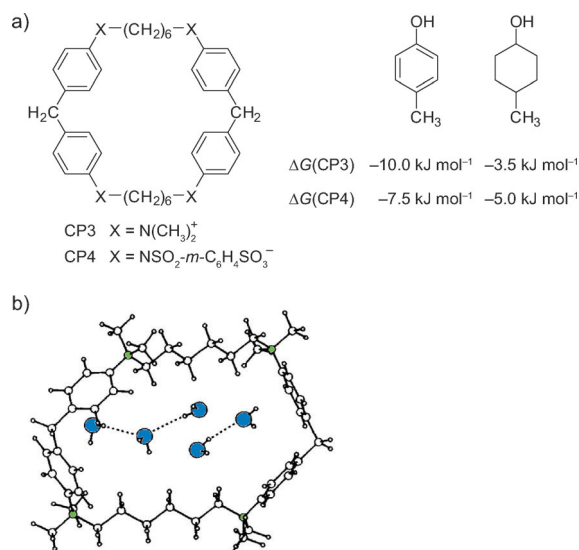


Abbildung 4. a) Strukturen der Cyclophane CP3 und CP4 zusammen mit repräsentativen Gästen und deren freien Bindungsenthalpien.^[8d,e,33] b) Momentaufnahme einer frühen TIP3P-Wasserboxsimulation für CP3.^[8e] Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [8e]. Copyright 1991 Wiley-VCH.

dung von aromatischen Gästen durch CP3 führen.^[33] In Abwesenheit dieser Kationen- π -Wechselwirkungen, d.h. für CP4, wurde hingegen die bevorzugte Komplexierung von gesättigten Verbindungen beobachtet. Frühe Wasserboxsimulationen von CP3 (Abbildung 4b) zeigten die Gegenwart von fünf Kavitätswassermolekülen, die wesentlich weniger H-Brücken bilden konnten als im Volumenmedium.^[33] Unsere neuen Simulationen (unter Annahme einer „fixierten“ Wirtstruktur) mit einem ungeladenen Cyclophanwirt, funktionalisiert mit NHSO_2Me anstelle der NMe_2^+ -Gruppen (Hintergrundinformationen, Schema S1b), zeigten auch das Vorhandensein von High-Energy-Kavitätswassermolekülen, 4.9 an der Zahl. Diese sind durchschnittlich nur an 2.9 H-Brücken beteiligt, im Vergleich zu 3.6 H-Brücken in Wasser als Lösungsmittel. Der berechnete Z-Wert von 3.4 legt nahe, dass der High-Energy-Wassereffekt für dieses Cyclophan ähnlich dem von α - oder β -Cyclodextrin ist und deutlich stärker als jener für Calix[4]arene.

Das elektronenarme, vierfach positiv geladene Cyclophan BipyCP^[34] (siehe Schema 1) basiert auf Viologen und komplexiert vorzugsweise elektronenreiche Gäste aufgrund von elektrostatischen Wechselwirkungen.^[35] Es kann aber auch ungeladene, nicht sonderlich elektronenreiche Verbindungen wie Indol ($K_a = 7.100 \text{ M}^{-1}$) binden.^[35a,36] Die Wasserboxsimulationen ergaben 3.2 Kavitätswassermoleküle für BipyCP mit durchschnittlich 2.7 H-Brücken,^[36] was einem Z-Wert von 2.9 entspricht. Dieser Z-Wert ist kleiner als der für Cucurbiturile, aber größer als der für Calixarene (siehe Abschnitt 4.3).

5.3. Calixarene, Resorcinarene und strukturverwandte Wirte

Der flache Kelch des Calix[4]arens ist wenig geeignet, um Kavitätswassermoleküle von umliegenden Lösungsmittelmolekülen abzuschirmen (Abbildung 5a und Tabelle 1).

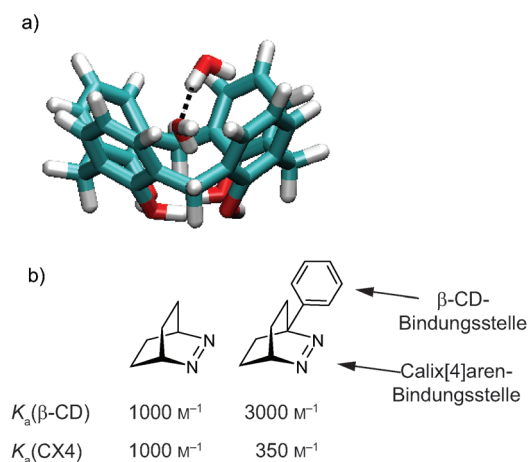


Abbildung 5. a) TIP5P-Wasserboxsimulationen für Calix[4]aren. b) Das Phenyl-substituierte Azoalkan zeigt unterschiedliche Bindungspräferenzen mit β -CD und *p*-Sulfonatocalix[4]aren (CX4) aufgrund von High-Energy-Wasserfreisetzung (β -CD) bzw. C-H- π -Wechselwirkungen (CX4).^[38]

Daher ist es nicht verwunderlich, dass Wirt-Gast-Komplexe mit lipophilen Gästen fast ausschließlich für Calixarenderivate im Festkörper berichtet wurden, die kleine Gasmoleküle wie CH_4 , CO_2 , CF_3Br , C_2F_6 , CF_4 usw.^[37] durch dispersive Kräfte binden. *p*-Sulfonatocalix[4]aren (CX4) ist der Prototyp eines wasserlöslichen Calixarens. Seine Offenheit und Flexibilität ermöglicht es diesem Makrocyclus, ähnlich große Gäste wie β -CD und CB7 zu binden. Für ungeladene Gäste, d.h. in Abwesenheit von zusätzlichen ionischen Wechselwirkungen, wurden nur Affinitäten bis maximal 10^3 M^{-1} beobachtet.^[38] Noch kleinere Bindungskonstanten von unter 100 M^{-1} wurden für kleine, ungeladene Moleküle wie Alkohole erhalten, selbst wenn die Werte für die konkurrierende Bindung anorganischer Kationen korrigiert wurden.^[38,39]

Neueren Strukturdaten zufolge, sowohl im Kristall^[40] als auch in der Gasphase,^[41] befindet sich nur ein einziges Wassermolekül in der schalenförmigen Kavität von CX4, das durch zwei O-H $\cdots\pi$ -Wechselwirkungen an die Arylringe von CX4 gebunden ist. Diese beiden Bindungen tragen bis zu 15 kJ mol^{-1} zur Komplexstabilität bei, was in etwa der Hälfte der gesamten Bindungsenergie des Wassermoleküls entspricht (37 kJ mol^{-1});^[40] der restliche Anteil kann dispersiven Wechselwirkungen mit der elektronenreichen Kavität zugeordnet werden. Wegen der Befüllung der Kavität mit nur einem Wassermolekül wurde CX4 als „kleinste Tasse Wasser“ bezeichnet.^[41] Die oben genannten Strukturdaten sind in guter Übereinstimmung mit unseren MD-Simulationen und zeigen vor allem, dass die High-Energy-Wasserfreisetzung nur eine untergeordnete Bedeutung für die Komplexbildung von Gästen mit offenen, kleinen Wirtkavitäten hat (Abbildung 5a). Tatsächlich werden die Komplexbildungen von

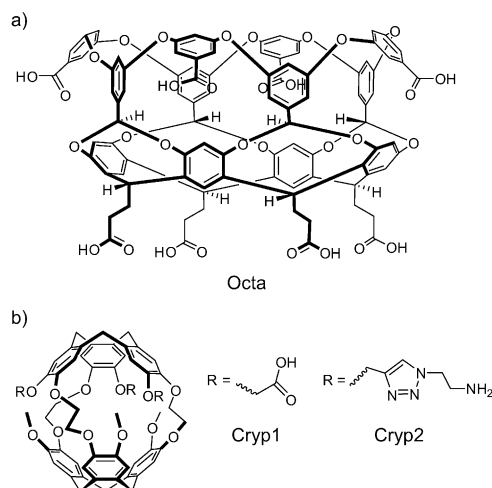
Calixarenen in wässriger Lösung durch direkte Wirt-Gast-Wechselwirkungen dominiert. Ein aufschlussreiches Beispiel ist die starke Präferenz von CX4, aliphatische Gruppen durch C-H... π -Wechselwirkungen anstelle von aromatischen Resten durch π - π -Wechselwirkung zu binden, wie Komplexierungsstudien mit dem Gast 1-Phenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-en ergaben (Abbildung 5b).^[38] ROESY-NMR-Experimente zeigten hierfür die bevorzugte Inklusion der weniger hydrophoben Azoalkan- anstelle der hydrophoberen Phenylgruppe, wobei der Phenylbrückenkopf (R = Ph) die Affinität gegenüber der des unsubstituierten Gastes (R = H, 1000 M^{-1}) auf 350 M^{-1} verringerte. Im Unterschied dazu stehen die Bindungsstudien mit β -CD, die nicht nur den erwarteten Anstieg der Affinität durch Einbringen des hydrophoben Ankers ergaben (von 1000 auf 3000 M^{-1}), sondern für die auch die bevorzugte Inklusion der Phenylgruppe durch ROESY-NMR-Spektroskopie bestätigt werden konnte (Abbildung 5b).

Abbildung 6 zeigt Calixaren-basierte Kapseln: H-Brücken-verknüpftes Caps1^[42] sowie ionisch gebundenes Caps2.^[43] Ionenpaar-vermittelte Kapseln wie Caps2 sind vielversprechende Alternativen zu einfachen Calixarenen in Bezug auf die Nutzung des hydrophoben Effekts,^[44] da ihre Kavitätswassermoleküle besser von umliegenden Lösungsmittelmolekülen abgeschirmt sind. Interessanterweise schließen solche Kavitäten auch Alkane in ungewöhnlichen Konformationen ein, sogar in wässriger Lösung (Abbildung 6a).^[42a,45] Resorcinarene wiederum, die strukturell eng

mit Calixarenen verwandt sind und die im Alkalischen wasserlöslich sind, haben eine noch flachere Kavität als Calixarene und zeigen daher noch geringe hydrophobe Komplexierungstriebkräfte.^[46]

5.4. Andere aromatische Makrocyclen

Der wasserlösliche aromatische Wirt Octaacid (Octa) ähnelt Calixarenen und Resorcinarenen dahingehend, dass seine Kavitätswand aus stark polarisierbaren, elektronenreichen aromatischen Komponenten bestehen (Schema 4).^[47] Für diesen Wirt wurden in einer theoretischen



Schema 4. a) Chemische Strukturen von Octaacid (Octa)^[47] und b) Cryptophanen zur Edelgaskomplexierung.^[50]

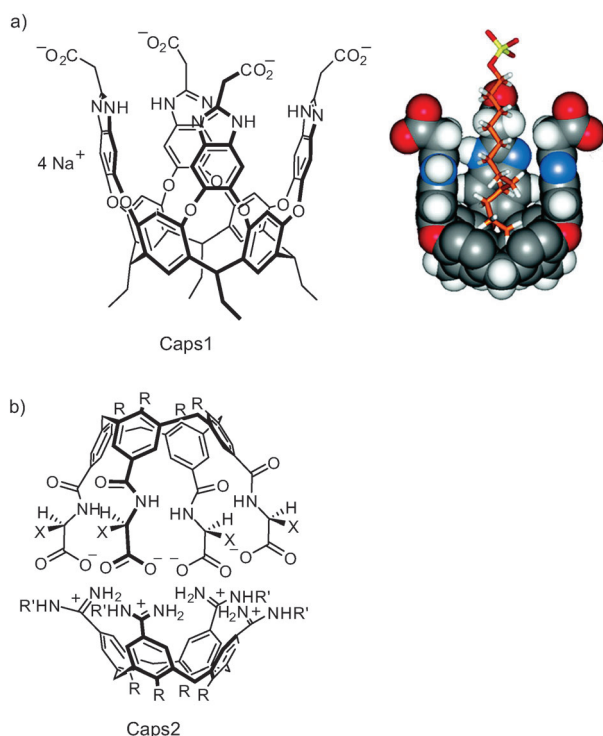


Abbildung 6. a) Chemische Struktur von Kapsel Caps1 und 3D-Darstellung ihres Wirt-Gast-Komplexes mit *gauche*-gefaltetem Natriumdodecylsulfat (SDS). Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [42a]. Copyright 2003 American Association for the Advancement of Science.^[42a] b) Chemische Struktur von Kapsel Caps2.^[43]

Studie geordnete Kavitätswassermoleküle gefunden, was entropisch unvorteilhaft ist.^[47b] Experimentell wurde der Einfluss des hydrophoben Effektes für diesen Wirt durch Komplexierung von Adamantancarboxylat, einem Gast mit sehr hydrophobem Kern, im Beisein von verschiedenen Natriumsalzen untersucht. Die zugehörigen Anionen wurden nach der Hofmeister-Serie als stark kosmotrop (Fluorid, Sulfat) oder stark chaotrop (Iodid, Thiocyanat, Perchlorat) eingeteilt.^[47a] Kosmotrope Anionen stabilisieren die Wasserstruktur, wodurch der hydrophobe Effekt verstärkt wird, was im Experiment zu einer Stabilisierung des Octa-Komplexes mit dem hydrophoben Gast um -2 kJ mol^{-1} führte. Die Gegenwart von chaotropen Anionen hingegen, welche die Wasserstruktur zerstören, verringert den hydrophoben Effekt, sodass eine starke Verringerung der Komplexaffinität beobachtet werden konnte.^[47a] Dies resultierte aus der starken Reduktion der Bindungsenthalpie um ca. 36 kJ mol^{-1} nach Zugabe der chaotropen Salze, was nur teilweise durch einen Anstieg der Bindungsentropie um ca. 32 kJ mol^{-1} kompensiert wurde.^[47a] Diese durch chaotrope Salze hervorgerufene, drastische Veränderung der thermodynamischen Bindungsparameter wurde nicht nur auf einen Hofmeister-Lösungsmittelleffekt zurückgeführt, sondern auch auf die direkte Wechselwirkung von Octa mit Perchlorat ($K_a = 95\text{ M}^{-1}$). Der

erste direkte Beleg für die Komplexierung von Anionen durch hydrophobe Kavitäten stammt übrigens aus dem Bereich der Cyclodextrine, genauer: aus der Bindung von Perchlorat durch α -CD ($K_a = 29 \text{ M}^{-1}$),^[48] obwohl erste qualitative Beobachtungen für die Wechselwirkung vom chaotropen Anion Iodid mit α -CD sogar mehr als 50 Jahre zurückreichen.^[49] Diese alten und neuen Studien sind im Bezug auf den hydrophoben Effekt von Interesse, da sie aufzeigen, dass die Freisetzung von Kavitätswasser genug Triebkraft nicht nur zur Bindung von ungeladenen, sondern sogar zu der von anionischen Gästen bereitstellen kann.

Pillararene sind kürzlich entdeckte makrocyclische Wirte (Schema 1).^[51] Unsere Wasserboxsimulationen (Tabelle 1) für Pillar[5]aren ergaben, dass keine oder nur wenige Wassermoleküle in seiner Kavität auftreten, sodass der Einfluss von High-Energy-Wasserfreisetzung als Triebkraft zur Komplexierung von unpolaren Gästen eine untergeordnete Rolle spielen sollte.

Das wasserlösliche Cryptophan Cryp1 (Schema 4) bindet Xenon mit $K = 33000 \text{ M}^{-1}$ ($\Delta G = -25.3 \text{ kJ mol}^{-1}$; $\Delta H = -18 \text{ kJ mol}^{-1}$; $-T\Delta S = -7 \text{ kJ mol}^{-1}$)^[50] und wird dabei sogar noch vom Cryp2 übertroffen, das sowohl Xenon (42000 M^{-1}) als auch Radon, genauer das radioaktive ^{222}Rn -Isotop (49000 M^{-1}), in Wasser komplexiert.^[52] ITC-Experimente (ITC = isotherme Titrationskalorimetrie) ergaben, dass die Assoziation stark enthalpisch getrieben ist ($\Delta H = -15.0 \text{ kJ mol}^{-1}$), wobei auch eine große entropische Triebkraft ($-T\Delta S = -11.0 \text{ kJ mol}^{-1}$) besteht, was unter anderem mit der Freisetzung von einem oder mehreren Kavitätswassermolekülen und mit dispersiven Wechselwirkungen, besonders für Radon, erklärt wurde. Der hohe Anteil an dispersiven Wechselwirkungen ist wohl auch der Grund, warum Xenon stärker durch Cryptophane als durch CB5 ($K_a \approx 4000 \text{ M}^{-1}$)^[53] und CB6 ($K_a \approx 1300 \text{ M}^{-1}$) gebunden wird.^[54]

5.5. Cucurbiturile

Die bisher eindeutigsten Hinweise auf die Wirkungsweise des High-Energy-Wassers stammen aus neuen Studien mit Cucurbiturilkomplexen, die zum ersten Mal eine Quantifizierung dieser hydrophoben Beiträge ermöglichten. Die fassförmige Kavität der Glycoluril-basierten CBn-Makrocyclen ist hydrophob,^[55] da keinerlei H-Brückendonoren oder -akzeptoren ins Innere zeigen.^[20] Neuere MD-Simulationen bestätigten frühere Vermutungen, dass die Freisetzung von Kavitätswasser einen gewichtigen Anteil zur Bildung von CBn-Gast-Komplexen leistet.^[56] Die Wassermoleküle der Kavität, besonders die der kleineren CBn-Homologen, bilden eine wesentlich geringere Zahl von H-Brücken als die des Volumenmediums, d. h., sie sind energetisch frustriert.^[3c] Die

strukturelle Übereinstimmung zwischen der berechneten Hydratation von CB6 und der experimentell beobachteten Hydratation (gemäß Kristallstruktur)^[57] eines isomeren Cucurbit[6]urilderivats (*i*CB6), für die eine der Glycolurileinheiten nach innen zeigt, ist offensichtlich (Abbildung 7).

Die Affinität der CBn-Wirte, vor allem die von CB7, für organische Gäste im Wasser ist sehr groß (K_a bis zu 10^{17} M^{-1})^[9] und im Regelfall wesentlich höher als die aller anderen bekannten synthetischen Wirte für denselben Gast.^[55] Die Komplexbildung wird im Allgemeinen durch eine starke enthalpische Triebkraft begünstigt, wobei die kleinere en-

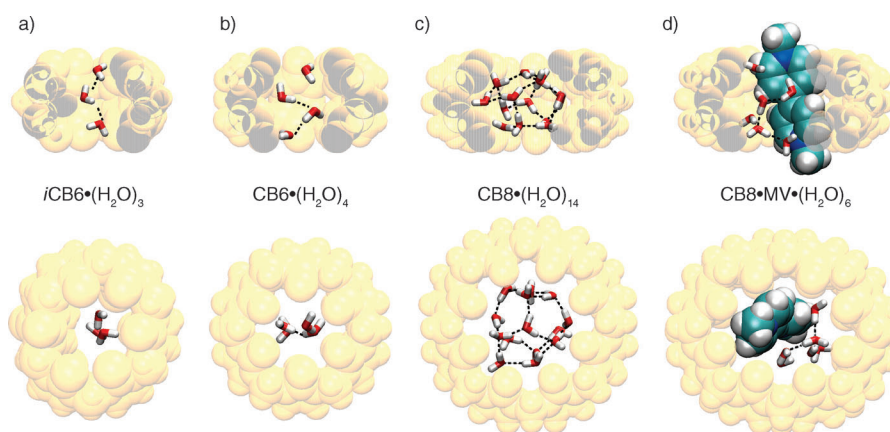


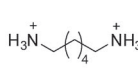
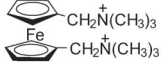
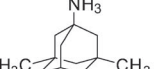
Abbildung 7. a) Kristallstruktur (NEBDII)^[57] von invertiertem CB6 mit 3 Kavitätswassermolekülen. b–d) Momentaufnahmen von MD-Simulationen für b) CB6, c) CB8 und d) einem CB8-Viologen-Komplex mit 4, 14 bzw. 6 Kavitätswassermolekülen. Oben: Seitenansicht der Komplexe (die vorderen CBn-Atome wurden entfernt). Unten: Draufsicht der Komplexe.

tropische Komponente sowohl vorteilhaft als auch unvorteilhaft sein kann. Erstaunlich große ΔH -Werte von bis zu -90 kJ mol^{-1} wurden für die Komplexbildung von CB7 mit Ferrocenderivaten beobachtet, wobei diese quasi unabhängig vom Ladungszustand des Gastes waren (ungeladen, einfach positiv oder zweifach positiv).^[58] Ähnliche Beobachtungen wurden für andere rigide sphärische Gäste wie Adamantane (K_a bis zu 10^{14} M^{-1} , ΔH bis zu -80 kJ mol^{-1}) und Bicyclo-[2.2.2]octane (K_a bis zu 10^{15} M^{-1} , ΔH bis zu -60 kJ mol^{-1}) gemacht.^[59]

Die großen Affinitätsunterschiede, die zwischen geladenen und ungeladenen Gastanaloga gemessen wurden ($K(\text{monokationisch})/K(\text{ungeladen}) \approx 10^3$) sind nahezu vollständig entropischer Natur,^[58,59] was ein typisches Kennzeichen für ionische Wechselwirkungen ist. Die Komplexbildung des Gastes durch den Wirt führt zur einer entropisch begünstigten Desolvatation der geladenen Ammoniumgruppen am Gast, die anschließend in Kontakt mit den Carbonylgruppen-besetzten CBn-Portalen treten.^[60] Dieser zusätzliche bindungsverstärkende Effekt wurde vor kurzem genutzt, um durch Komplexbildung eines verlängerten Diamantanderivats die Rekordaffinität von $7 \times 10^{17} \text{ M}^{-1}$ zu erreichen.^[9] Rechnungen ergaben, dass die polaren Wechselwirkungen zwischen den geladenen funktionellen Gruppen des Gastes und Wasser (vor Komplexbildung) und CB7 (nach Komplexbildung) von ähnlicher Stärke sind und daher den ΔH -Wert in der Summe nicht beeinflussen.^[59]

Kavitätswassermoleküle in CB6 bilden weniger H-Brücken als in CB8, aber gleichzeitig können mehr Wassermoleküle aus der größeren CB8-Kavität freigesetzt werden, wie Simulationen zeigen (Tabelle 1 und Abbildung 7). Mit MD-Simulationen wurde vorhergesagt, dass der energetische Beitrag durch vollständige Kavitätswasserfreisetzung bei Ligandenbindung für den mittelgroßen Wirt CB7 am größten ist,^[3c] was auch sehr gut mit dem Trend der *Z*-Werte übereinstimmt (siehe Abschnitt 3). Die experimentell bestimmte Gastbindungsenthalpie ist tatsächlich für CB6 und CB8 im Allgemeinen viel weniger exotherm als für CB7, selbst für die jeweils stärksten bekannten Gäste, z. B. $\Delta H = -48 \text{ kJ mol}^{-1}$ ^[61] für CB6·1,4-Diaminohexan und $\Delta H = -61 \text{ kJ mol}^{-1}$ für CB8·1-Amino-3,5-dimethyladamantan (Schema 5).

Gäste, die zu klein sind, um alle Kavitätswassermoleküle zu verdrängen, können nicht die gesamte hydrophobe Bindungstriebkraft zur Komplexbildung nutzen, vor allem weil die verbleibenden Kavitätswassermoleküle sogar noch weniger H-Brücken untereinander bilden können.^[3c] Eine gröbenselektive Bindung von Gästen kommt bei CB n -Komplexen oft vor.^[20,55] Ein besonders aufschlussreiches Beispiel ist die binäre Komplexbildung von CB8 mit quartären Ammoniumsalzen, für die mit dem kürzeren Gastmolekül

a)	b)	c)
		
Experiment $K_s(\text{CB6}) = 3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ $\Delta H_a(\text{CB6}) = -48 \text{ kJ mol}^{-1}$	$K_s(\text{CB7}) = 3 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ $\Delta H_a(\text{CB7}) = -90 \text{ kJ mol}^{-1}$	$K_s(\text{CB8}) = 2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ $\Delta H_a(\text{CB8}) = -61 \text{ kJ mol}^{-1}$
Simulation: Wasserfreisetzung $\Delta E_{\text{pot}}(\text{all}) = -51 \text{ kJ mol}^{-1}$	$\Delta E_{\text{pot}}(\text{all}) = -102 \text{ kJ mol}^{-1}$	$\Delta E_{\text{pot}}(\text{all}) = -66 \text{ kJ mol}^{-1}$

Schema 5. Ultrahochaffine Gäste für a) CB6, b) CB7 und c) CB8 und ihre Komplexbindingenthalpien.^[58, 61] $\Delta E_{\text{pot}}(\text{all})$ bezeichnet den berechneten Energiegewinn (gemäß Wasserboxsimulation) durch Freisetzung des Kavitätswassers.^[3c]

$\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_6\text{H}_{13}$ nur eine Bindungsenthalpie von -15 kJ mol^{-1} gemessen wurde, für das längere Gastmolekül $\text{Me}_3\text{N}^+\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ jedoch eine mehr als doppelt so große exotherme Triebkraft von -39 kJ mol^{-1} .^[62] NMR-Experimente zeigten eine rückwärtsgefaltete Konformation des C_{12} -Gastes in der auf diese Weise gefüllten CB8-Kavität. Der C_6 -Gast ist hingegen zu klein, um die CB8-Kavität vollständig zu füllen,^[62] sodass wahrscheinlich High-Energy-Kavitätswassermoleküle in dieser verbleiben.^[36]

Der große Wirt CB8 beherbergt typischerweise gleichzeitig zwei aromatische Gäste, entweder als homoternäre 2:1- oder als heteroternäre 1:1:1-Komplexe, um eine möglichst weitgehende Kavitätswasserfreisetzung zu gewährleisten (Abbildung 8).^[36] Beispielsweise behindert der Einschluss des Hilfgastes Viologen (Paraquat) in CB8 die H-Brückenbildung zwischen den verbleibenden Kavitätswassermolekülen (Abbildung 8a), sodass die darauffolgende Komplexbinding eines zweiten aromatischen Gastes stark exotherm begünstigt ist (ΔH bis zu -60 kJ mol^{-1}). Dieser Effekt hat seine maximale Stärke, wenn der zweite Gast groß genug ist, um alle Kavitätswassermoleküle zu verdrängen (z. B. für Derivate des

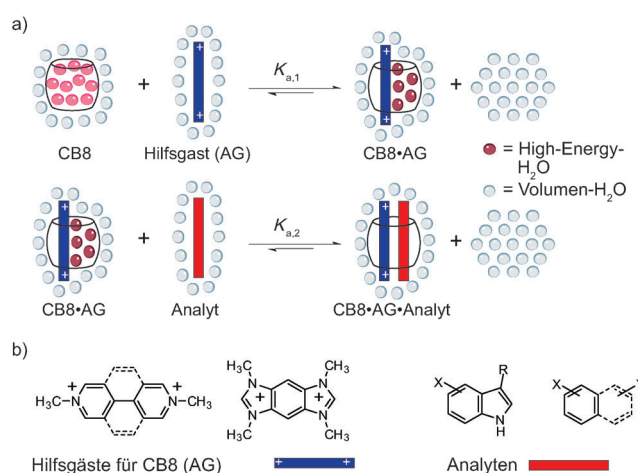


Abbildung 8. a) Schrittweise Bildung von ternären 1:1:1-Komplexen von CB8 in Wasser. Die Bindung des ersten Hilfgastes erhöht die energetische Frustration der verbleibenden Kavitätswassermoleküle, sodass deren Freisetzung bei der darauffolgenden Komplexbinding des Analyten energetisch vorteilhaft ist. b) Repräsentative Hilfgäste sind dicationische Heteroarene, und typische Analyten sind Phenyl-, Naphthyl- und Indol-derivate wie die natürlichen Aminosäuren Phe, Tyr und Trp.^[36, 77]

Naphthalins und Indols, allerdings nicht des Benzols). Dies ist ein weiteres Beispiel für die gröbenselektive Gastkomplexierung durch CB-Wirte.^[36] Ladungstransfer(CT)- oder π - π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Gästen sind hingegen von geringer energetischer Bedeutung.^[63] Starke Lösungsmittel- und Isotopeneffekte sind weitere experimentelle Anhaltspunkte für das Vorkommen von High-Energy-Wasser in CB8-Systemen.^[36] 1) Die Affinität für den zweiten aromatischen Gast ist in

Acetonitril um einen Faktor von mehr als 1000 geringer als in Wasser,^[64] in Analogie zu den Beobachtungen mit dem Cyclophan CP2 (Tabelle 3).^[3a, 31a] Wirte mit offenen oder kleinen Kavitäten sind im Unterschied hierzu viel weniger von einem solchen Lösungsmittelwechsel betroffen (Faktor 2–100).^[65] 2) Die Komplexbinding des Hilfgastes an CB8 ist stärker und exothermer in H_2O als in D_2O , während das Gegenteil für den darauffolgenden Komplexbindingsschritt des zweiten Gastes beobachtet wurde.^[36] Das Auftreten dieses Effekts kann als Indiz für das Vorhandensein und die Freisetzung von Kavitätswassermolekülen gewertet werden, weil Wasserstoffbrücken wegen der niedrigeren O-D-Nullpunktsschwingungsenergie zwischen D_2O -Molekülen stärker als zwischen H_2O -Molekülen sind.^[36, 66]

5.6. Acyclische konkave Wirte: Klammer- und Pinzettenmoleküle

Die Methanphosphonat-substituierten molekularen Wirte KlammerP und PinzetteP (Abbildung 9) sind eindrucksvolle Beispiele dafür, dass der nichtklassische hydrophobe Effekt

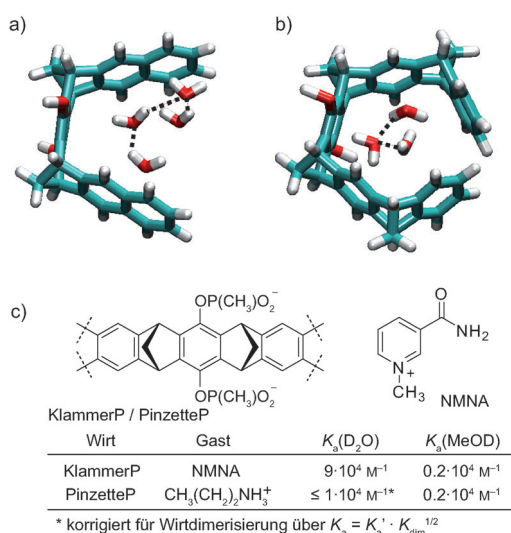


Abbildung 9. TIP5P-Wasserboxsimulationen für die Grundstruktur von a) einem Klammermolekül und b) einem Pinzettenmolekül. Es sei angemerkt, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Wassermolekül in der Kavität des Pinzettenmoleküls anzufinden, gering ist (Tabelle 1). c) Experimentelle Affinitäten für die Methanphosphonat-substituierten Wirte KlammerP und PinzetteP mit kationischen Gästen in D_2O und MeOD .^[67a,c]

auch die Komplexbildung in nicht vollständig abgeschirmten Kavitäten begünstigen kann.^[67] KlammerP hat eine hohe Affinität für organische Kationen, z. B. für *N*-Methylnicotinamid (NMNA) mit $K_a = 9 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in D_2O und $K_a = 2 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ in MeOD (Abbildung 9c).^[67a] Polyglycerol-funktionalisierte Klammermoleküle zeigen für kationische Gäste um ungefähr eine Größenordnung kleinere Affinitäten als die anionischen Klammern.^[67e] Interessanterweise ist die Komplexbindungsstärke in Wasser größer als die in Methanol, obwohl elektrostatische Wechselwirkungen zwischen der elektronenreichen Kavitätswand der Klammermoleküle und dem elektronenarmen Gast sowie auch die ionische Anziehung zwischen den negativ geladenen Methanphosphonatgruppen R und dem positiv geladenen NMNA-Gast im polareren Lösungsmittel schwächer sind. Für den kleineren Wirt PinzetteP, der bevorzugt Alkylammoniumkationen bindet, wurden wesentlich geringere Lösungsmittelleffekte beobachtet (Abbildung 9).^[67c]

Wasserboxsimulationen zeigen für die Klammermolekülgrundstruktur die Gegenwart von vier Kavitätswassermolekülen mit durchschnittlich 2.7 H-Brücken pro Wassermolekül (Abbildung 9a), wogegen die Pinzettenmolekülgrundstruktur im Mittel kaum mit Kavitätswasser gefüllt ist ($N < 1$), wie es auch für das ähnlich geformte Pillar[5]aren beobachtet wurde (Tabelle 1). Der Beitrag von High-Energy-Wasser zur Wirt-Gast-Komplexstabilität sollte daher für das Klammermolekül von größerer Bedeutung als für das Pinzettenmolekül sein, wie zum einen die zugehörigen Z -Werte von 3.6 bzw. 1.8, zum anderen die Lösungsmittelleffekte (Klammer: $K_a(\text{D}_2\text{O}) > K_a(\text{MeOD})$; Pinzette $K_a(\text{D}_2\text{O}) \approx K_a(\text{MeOD})$) verdeutlichen. Ein etwas breiterer PinzetteP-Verwandter, der eine Naphthalin- anstelle einer Phenylseitenwand hat (Abbildung S2 in den Hintergrundinformationen), neigt dagegen

stark zur Selbstaggregation ($K_{\text{dim}} = 2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$), aber nur in Wasser und nicht in Methanol.^[67a] Hierfür ist wiederum der nichtklassische hydrophobe Effekt eine plausible Erklärung, was zusätzlich durch die sehr exotherme Dimerisierungsenthalpie ($\Delta H_{\text{dim}} = -87 \text{ kJ mol}^{-1}$, bestimmt über die Temperaturabhängigkeit von K_a) untermauert wird.

Kürzlich eingeführte acyclische Cucurbiturilderivate^[68] haben eine ähnliche räumliche Struktur wie das Pinzettenmolekül. Auch für diese wurden sehr hohe Bindungsaffinitäten beobachtet, die im Allgemeinen nur 1–2 Größenordnungen unter denen der strukturverwandten cyclischen CBN-Wirte liegen.

6. Studien mit Biopolymeren

Die Bedeutung von geordneten Wassermolekülen in den Bindungstaschen von Proteinen ist durch viele Studien belegt, und ihre Freisetzung ist ein wichtiger Faktor bei der Bindung von Liganden. Die Anwendung verschiedenster Simulationsmethoden ergab,^[69] dass sowohl klassische entropische Effekte als auch kompensierende enthalpische Effekte vorkommen.^[70] Die kristallographische Analyse mehrerer Thermolysin-Inhibitor-Komplexe zeigte, dass die Ligandenstruktur entscheidend das H-Brückennetzwerk der verbleibenden Kavitätswassermoleküle beeinflussen kann (Abbildung 10a). Stark unterschiedliche Enthalpie- und Entropieanteile wurden in kalorimetrischen Messungen der Ligandenbindungsparameter dieser Komplexe gefunden, wobei die freie Bindungsenthalpie wegen einer Enthalpie-Entropie-Kompensation nur wenig variierte. Die Untersuchung von Thrombinkomplexen ergab, dass die Ligandenaffinität mit zunehmender Hydrophobie der Substituenten zunimmt, wobei der gekoppelte entropische Beitrag als Hinweis auf die Freisetzung von geordneten Kavitätswassermolekülen aus der gut hydratisierten Proteinbindungstasche angesehen werden kann.^[70] In einigen Proteinen sind die Kavitätswände apolar. Bei Tetrabrachion zum Beispiel ist die Kavität mit bis zu neun Kavitätswassermolekülen besetzt, die jeweils weniger als vier H-Brücken bilden können (Abbildung 10b).^[71] Kalorimetrische Messungen und kristallographische Analysen von α -Carboanhydrasekomplexen verdeutlichen, dass die Ligandenaffinität primär von der Zahl der aus der Proteinbindungstasche freigesetzten Wassermoleküle und nicht direkt von der Struktur des Liganden abhängt.^[72] Aufgereichte Kavitätswassermolekülketten wurden in Nanoröhren aus apolaren Peptiden gefunden.^[73] Die Rolle von Wassermolekülen in Proteinen kann in einigen Fällen auch die eines „hydrophilen Klebstoffs“ sein, der H-Brücken zwischen Peptidketten oder zwischen Peptid und Ligand vermittelt.^[74] Eine verbrückende, affinitätserhöhende Funktion von Wassermolekülen wurde auch bei der Bindung von Liganden an die kleine Furche der DNA-Doppelhelix festgestellt.^[75] Es wurde auch gezeigt, dass die Freisetzung von Wassermolekülen die Bindung von Proteinkomplexen an DNA fördert.^[76]

Der entscheidende Unterschied zwischen hydrophoben Effekten in Biopolymeren und synthetischen Rezeptoren ist, dass die Rezeptoren oft keine oder nur wenige ins Innere zeigende, mit Wasser wechselwirkende funktionelle Gruppen

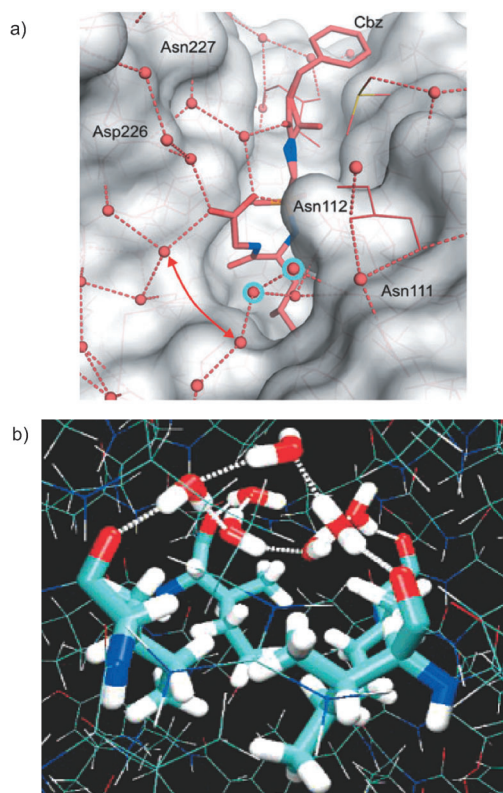


Abbildung 10. a) Wassernetzwerk in einem Thermolysin-Inhibitor-Komplex.^[70a] Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [70a]. Copyright 2013 Wiley-VCH. b) Kavität von Tetrabrachion mit Wassermolekülen, erhalten durch TIP3P-MD-Wasserboxsimulationen.^[71] Wiedergabe mit Genehmigung aus Lit. [71]. Copyright 2007 American Chemical Society.

tragen und dass ihre Kavität groß genug ist, um eine mittelgroße Zahl von Wassermolekülen beherbergen zu können. Daher ist der theoretisch erreichbare enthalpische Wasserfreisetzungseffekt bei Biopolymeren eher klein, kann aber für viele synthetische Wirt-Gast-Paare signifikant höher sein, wenn nicht sogar dominieren.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die berechneten, enorm unterschiedlichen hydrophoben Beiträge der High-Energy-Kavitätswasserfreisetzung können in Abbildung 11 mit typischen, experimentell bestimmten Wirt-Gast-Affinitäten ($\lg K_a$) verglichen werden. Für Letztere haben wir uns wo immer möglich auf Literaturdaten für ungeladene Gäste beschränkt. Trotz des sehr einfachen Ansatzes kann man näherungsweise feststellen, dass Wirte mit den größten Z -Werten die stärksten Wirt-Gast-Komplexe in Wasser bilden. Abweichungen der Korrelation zwischen Z und $\lg K_a$ können unter anderem von der Vernachlässigung von (unvorteilhaften) entropischen Beiträgen, direkten Wirt-Gast-Wechselwirkungen oder vom Einfluss verbrückender Wassermoleküle stammen. Dennoch können durch Wasserboxsimulationen die anderweitig schwer erklärbaren, starken Schwankungen in Wirt-Gast-Komplexaffinitäten in wässriger Lösung näherungsweise erklärt werden. Dieses Verständnis

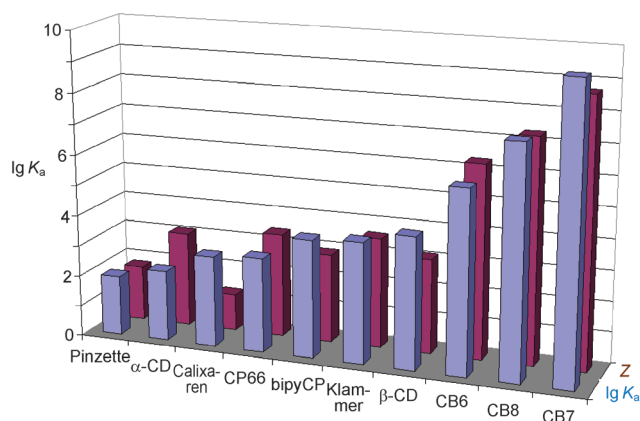


Abbildung 11. Erste, blaue Reihe: typische experimentelle $\lg K_a$ -Werte in verschiedenen Komplexen von synthetischen Wirten mit ungeladenen Gästen, zum Teil nach Korrektur für ionische Wechselwirkungen, siehe Tabelle S2 in den Hintergrundinformationen. Zweite, violette Reihe: hydrophobe Kennzahl $Z = N$ ($3.62 - m$) für den High-Energy-Kavitätswasserseffekt der verschiedenen Wirte, erhalten als Produkt der Zahl N von Kavitätswassermolekülen und des durchschnittlichen Defizits an H-Brücken pro Kavitätswassermolekül ($3.62 - m$); siehe Tabelle 1.

ist für ein verbessertes Design von hochaffinen Wirten wertvoll.

Eingegangen am 18. Dezember 2013
Online veröffentlicht am 28. Juli 2014

- [1] a) D. Chandler, *Nature* **2005**, 437, 640–647; b) E. E. Meyer, K. J. Rosenberg, J. Israelachvili, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 15739–15746; c) A. Oleinikova, I. Brovchenko, *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 14650–14659; d) H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3982–4036; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3924–3977.
- [2] C. Tanford, *The Hydrophobic Effect*, 2 Wiley, New York, **1980**.
- [3] a) D. B. Smithrud, T. B. Wyman, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5420–5426; b) P. Setny, R. Baron, J. A. McCammon, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 2866–2871; c) F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15318–15323.
- [4] F. Diederich, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 372–396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 362–386.
- [5] H. J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6442–6448.
- [6] W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw Hill, New York, **1989**.
- [7] O. Sinanoglu in *Molecular Associations in Biology* (Hrsg.: B. Pullmann) Academic Press, New York, **1986**.
- [8] a) R. L. VanEtten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3242–3253; b) W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 343–361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 344–362; c) W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1787–1802; d) V. Rüdiger, A. Eliseev, S. Simova, H.-J. Schneider, M. J. Blandamer, P. M. Cullis, A. J. Meyer, *Perkin Trans. 2* **1996**, 2119–2123; e) H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1419–1439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1417–1436.
- [9] L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1006–1011; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 988–993.

- [10] a) P. Setny, R. Baron, P. M. Keken-Huskey, J. A. McCammon, J. Dzubiella, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 1197–1202; b) R. Baron, P. Setny, J. A. McCammon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12091–12097.
- [11] a) A. Nilsson, L. G. M. Pettersson, *Chem. Phys.* **2011**, *389*, 1–34; b) G. N. I. Clark, C. D. Cappa, J. D. Smith, R. J. Saykally, T. Head-Gordon, *Mol. Phys.* **2010**, *108*, 1415–1433.
- [12] T. D. Kühne, R. Z. Khaliullin, *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 1450–1456.
- [13] a) R. Abel, T. Young, R. Farid, B. J. Berne, R. A. Friesner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2817–2831; b) L. Wang, B. J. Berne, R. A. Friesner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 1326–1330; c) T. Young, R. Abel, B. Kim, B. J. Berne, R. A. Friesner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 808–813.
- [14] a) S. Vaitheeswaran, H. Yin, J. C. Rasaiah, G. Hummer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 17002–17005; b) G. Hummer, J. C. Rasaiah, J. P. Noworyta, *Nature* **2011**, *414*, 188–190.
- [15] M. Yoshizawa, T. Kusukawa, M. Kawano, T. Ohhara, I. Tanaka, K. Kurihara, N. Niimura, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2798–2799.
- [16] L. Garel, J.-P. Dutasta, A. Collet, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1249–1251; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1169–1171.
- [17] a) G. Hummer, J. C. Rasaiah, J. P. Noworyta, *Nature* **2001**, *414*, 188–190; b) R. J. Mashl, S. Joseph, N. R. Aluru, E. Jakobsson, *Nano Lett.* **2003**, *3*, 589–592; c) J. C. Rasaiah, S. Garde, G. Hummer, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2008**, *59*, 713–740; d) T. Ohba, *Angew. Chem.*, DOI: 10.1002/ange.201403839; *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201403839.
- [18] I. Brovchenko, D. Paschek, A. Geiger, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 5026–5036.
- [19] C. Cézar, X. Trivelli, F. Aubry, F. Djedaini-Pilard, F.-Y. Dupradeau, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 15103–15121.
- [20] W. M. Nau, M. Florea, K. I. Assaf, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 559–577.
- [21] H.-J. Schneider, R. Kramer, I. Theis, M.-Q. Zhou, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 276–278.
- [22] T. Liu, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1418–1420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1368–1370.
- [23] E. Fiscaro, C. Compari, E. Duce, M. Biemmi, M. Peroni, A. Braibanti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3903–3914.
- [24] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- [25] a) W. Chen, C.-E. Chang, M. K. Gilson, *Biophys. J.* **2004**, *87*, 3035–3049; b) A. V. Odinkov, S. V. Titov, V. A. Tikhomirov, M. V. Basilevsky, M. V. Alfimov, *Mol. Simul.* **2013**, *39*, 442–452.
- [26] a) T. Kimura, T. Yukiama, M. Fujisawa, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2012**, *108*, 695–704; b) G. Castronuovo, M. Niccoli, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2011**, *103*, 641–646.
- [27] C. Betzel, W. Saenger, B. E. Hingerty, G. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7545–7557.
- [28] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* **1988**, *16*, 153–168.
- [29] G. Raffaini, F. Ganazzoli, *Chem. Phys.* **2007**, *333*, 128–134.
- [30] C. S. Pereira, A. F. de Moura, L. C. G. Freitas, R. D. Lins, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 951–961.
- [31] a) D. B. Smithrud, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 339–343; b) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1244–1287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250; c) L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4908–4944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808–4842.
- [32] T. Z. M. Denti, W. F. van Gunsteren, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6044–6051.
- [33] H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, I. Theis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 580–581.
- [34] B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1605–1608; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1547–1550.
- [35] a) A. R. Bernardo, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10624–10631; b) M. B. Nielsen, J. O. Jeppesen, J. Lau, C. Lomholt, D. Damgaard, J. P. Jacobsen, J. Becher, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3559–3563.
- [36] F. Biedermann, M. Vendruscolo, O. A. Scherman, A. De Simone, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14879–14888.
- [37] S. J. Dalgarno, P. K. Thallapally, L. J. Barbour, J. L. Atwood, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 236–245.
- [38] H. Bakirci, A. L. Koner, W. M. Nau, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9960–9966.
- [39] a) V. Francisco, A. Piñeiro, W. M. Nau, L. García-Río, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17809–17820; b) N. Basilio, L. García-Río, M. Martín-Pastor, *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 7201–7206.
- [40] K. Fucke, K. M. Anderson, M. H. Filby, M. Henry, J. Wright, S. A. Mason, M. J. Gutmann, L. J. Barbour, C. Oliver, A. W. Coleman, J. L. Atwood, J. A. K. Howard, J. W. Steed, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10259–10271.
- [41] N. Hontama, Y. Inokuchi, T. Ebata, C. Dedonder-Lardeux, C. Jouvét, S. S. Xantheas, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 2967–2972.
- [42] a) L. Trembleau, J. Rebek, Jr. *Science* **2003**, *301*, 1219–1220; b) F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1556–1578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488–1508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1488–1508; c) F. Corbellini, F. W. B. van Leeuwen, H. Beijleveld, H. Kooijman, A. L. Spek, W. Verboom, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 243–248; d) M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161–171; e) D. P. Weimann, C. A. Schalley, *Supramol. Chem.* **2008**, *20*, 117–128.
- [43] F. Corbellini, R. M. A. Knechtel, P. D. J. Grootenhuys, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 298–307.
- [44] J. Rebek, Jr. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2104–2115; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2068–2078.
- [45] J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2007**, 2777–2789.
- [46] U. Schneider, H.-J. Schneider, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2455–2469.
- [47] a) C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7344–7347; b) J. Ewell, B. C. Gibb, S. W. Rick, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 10272–10279.
- [48] F. Cramer, W. Saenger, H. C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 14–20.
- [49] H. Schlenk, D. M. Sand, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2312–2320.
- [50] P. A. Hill, Q. Wei, T. Troxler, I. J. Dmochowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3069–3077.
- [51] a) D. Cao, Y. Kou, J. Liang, Z. Chen, L. Wang, H. Meier, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9901–9903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9721–9723; b) M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1294–1308.
- [52] D. R. Jacobson, N. S. Khan, R. Collé, R. Fitzgerald, L. Laureano-Pérez, Y. Bai, I. J. Dmochowski, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 10969–10973.
- [53] G. Huber, F.-X. Legrand, V. Lewin, D. Baumann, M.-P. Heck, P. Berthault, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1053–1055.
- [54] B. S. Kim, Y. H. Ko, Y. Kim, H. J. Lee, N. Selvapalam, H. C. Lee, K. Kim, *Chem. Commun.* **2008**, 2756–2758.
- [55] a) E. Masson, X. X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Y. Lu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1213–1247; b) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4922–4949; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.
- [56] a) P. Germain, J. M. Letoffe, M. P. Merlin, H. J. Buschmann, *Thermochim. Acta* **1998**, *315*, 87–92; b) W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440–4446; c) C. N. Nguyen, T. K. Young, M. K. Gilson, *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 044101–044117.
- [57] J. Lagona, J. C. Fetting, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10381–10392.
- [58] 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*, 20737–20742.

- [59] S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3570–3581.
- [60] a) S. J. C. Lee, J. W. Lee, H. H. Lee, J. Seo, D. H. Noh, Y. H. Ko, K. Kim, H. I. Kim, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 8855–8864; b) D. Noh, S. Lee, J. Lee, H. Kim, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2014**, *25*, 410–421.
- [61] M. V. Rekharsky, Y. H. Ko, N. Selvapalam, K. Kim, Y. Inoue, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 39–46.
- [62] Y. H. Ko, Y. Kim, H. Kim, K. Kim, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 652–657.
- [63] a) F. Biedermann, U. Rauwald, M. Cziferszky, K. A. Williams, L. D. Gann, B. Y. Guo, A. R. Urbach, C. W. Bielawski, O. A. Scherman, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13716–13722; b) F. Biedermann, O. A. Scherman, *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 2842–2849.
- [64] V. Ramalingam, A. R. Urbach, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4898–4901.
- [65] a) A. Mirzorian, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8093–8095; b) C. Wang, D. Cao, A. C. Fahrenbach, L. Fang, M. A. Olson, D. C. Friedman, S. Basu, S. K. Dey, Y. Y. Botros, J. F. Stoddart, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 544–552; c) M. Whitehead, S. Turega, A. Stephenson, C. A. Hunter, M. D. Ward, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2744–2751.
- [66] a) N. Muller, *J. Solution Chem.* **1991**, *20*, 669–680; b) M. M. Lopez, G. I. Makhatadze, *Biophys. Chem.* **1998**, *74*, 117–125; c) M. C. Chervenak, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10533–10539.
- [67] a) F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831–4841; b) F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4029–4029; c) M. Fokkens, T. Schrader, F.-G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14415–14421; d) F.-G. Klärner, T. Schrader, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 967–978; e) M. Zieringer, M. C. Cartagena, E. Burakowska, J. Taktikos, K. Neuthe, H. Bandmann, F.-G. Klärner, R. Haag, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 362–367.
- [68] a) D. Ma, G. Hettiarachchi, D. Nguyen, B. Zhang, J. B. Wittenberg, P. Y. Zavalij, V. Briken, L. Isaacs, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 503–510; b) D. Ma, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4786–4795.
- [69] Schlüsselarbeiten: a) S. Barelier, S. E. Boyce, I. Fish, M. Fischer, D. B. Goodin, B. K. Shoichet, *PLoS One* **2013**, *8*, e69153; b) J. Luccarelli, J. Michel, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 3850–3856.
- [70] a) A. Biela, N. N. Nasief, M. Betz, A. Heine, D. Hangauer, G. Klebe, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1868–1876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1822–1828; b) A. Biela, F. Sielaff, F. Terwesten, A. Heine, T. Steinmetzer, G. Klebe, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6094–6110; c) A. De Simone, C. Kitchen, A. H. Kwan, M. Sunde, C. M. Dobson, D. Frenkel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 6951–6956.
- [71] H. Yin, G. Hummer, J. C. Rasaiah, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7369–7377.
- [72] a) M. R. Lockett, H. Lange, B. Breiten, A. Heroux, W. Sherman, D. Rappoport, P. O. Yau, P. W. Snyder, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7868–7871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7714–7717; b) B. Breiten, M. R. Lockett, W. Sherman, S. Fujita, M. Al-Sayah, H. Lange, C. M. Bowers, A. Heroux, G. Krilov, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15579–15584.
- [73] U. S. Raghavender, Kantharaju, S. Aravinda, N. Shamala, P. Balaran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1075–1086.
- [74] M. Ahmad, W. Gu, T. Geyer, V. Helms, *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 261–267.
- [75] a) B. Nguyen, S. Neidle, W. D. Wilson, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 11–21; b) F. Spyraakis, P. Cozzini, C. Bertoli, A. Marabotti, G. Kellogg, A. Mozzarelli, *BMC Struct. Biol.* **2007**, *7*, 4–21.
- [76] B. Jayaram, T. Jain, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2004**, *33*, 343–361.
- [77] F. Biedermann, W. M. Nau, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5802–5807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5694–5699.