

Wechselwirkungen mit Arenen

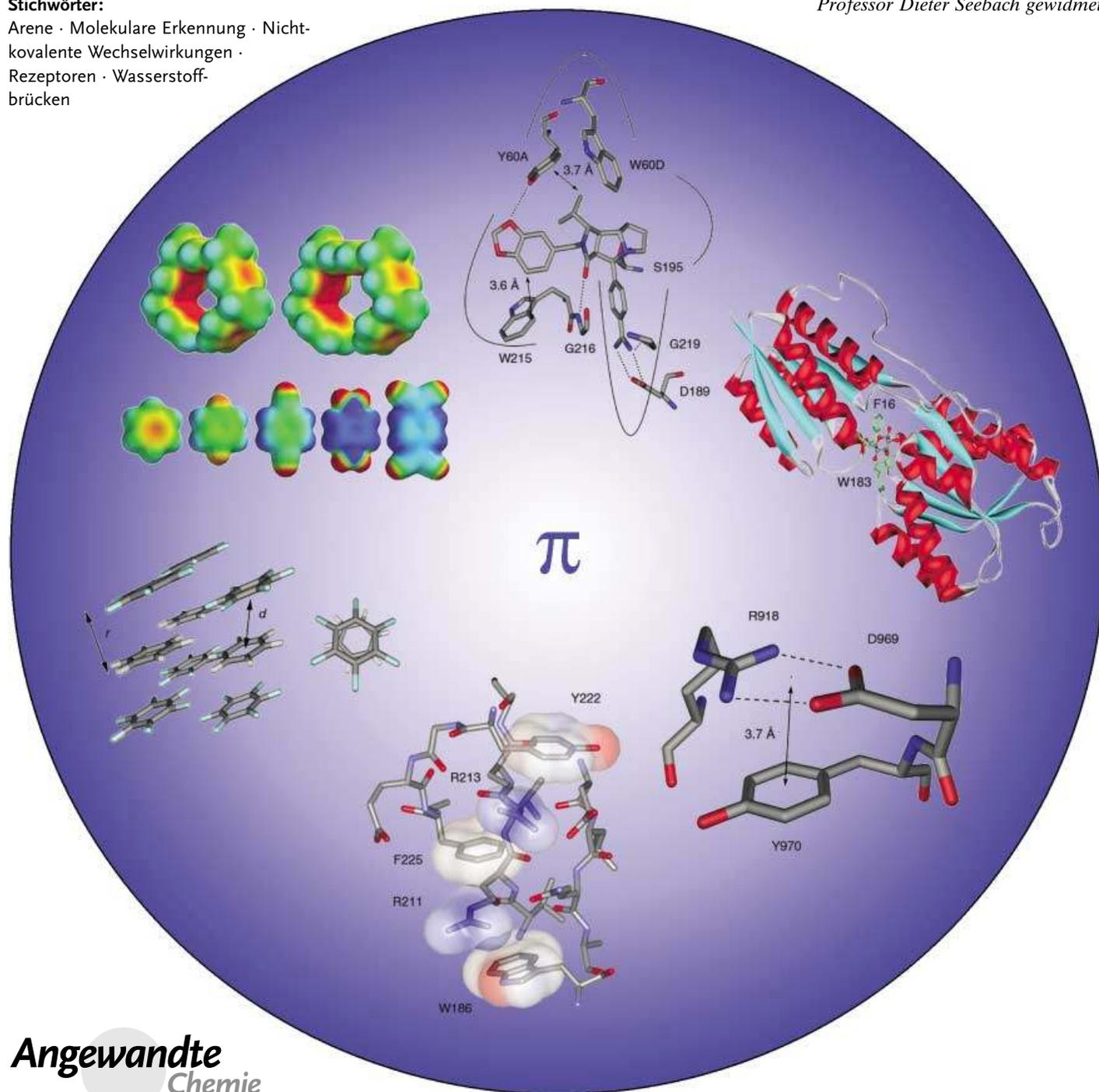
# Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen in chemischen und biologischen Erkennungsprozessen

Emmanuel A. Meyer, Ronald K. Castellano\* und François Diederich\*

**Stichwörter:**

Arene · Molekulare Erkennung · Nicht-kovalente Wechselwirkungen · Rezeptoren · Wasserstoffbrücken

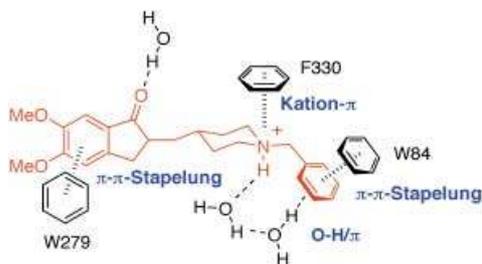
Professor Dieter Seebach gewidmet



**Z**wischenmolekulare Wechselwirkungen unter Beteiligung aromatischer Ringe sind Schlüsselvorgänge sowohl in chemischen als auch in biologischen Erkennungsprozessen. Ihr Verständnis ist für das rationale Wirkstoffdesign und für die Leitstruktur-optimierung in der Medizinischen Chemie essenziell. Unterschiedliche Ansätze werden für ein tiefergehendes Verständnis der strukturellen und energetischen Parameter einzelner Erkennungsarten mit aromatischen Substraten verfolgt: erwähnt seien biologische Untersuchungen, Studien der molekularen Erkennung mit künstlichen Rezeptoren, Suchen in kristallographischen Datenbanken, Gasphasenstudien und theoretische Untersuchungen. Dieser Aufsatz versucht, diese Wissensgebiete zu vereinen und die aus zahlreichen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse zusammenzufassen. Er widmet sich hauptsächlich Beispielen mit biologischer Relevanz mit dem Ziel, die für die Wirkstoffentwicklung wichtigen Kenntnisse der molekularen Erkennung zu vertiefen.

## 1. Einführung

Nichtkovalente Wechselwirkungen unter Beteiligung aromatischer Ringe sind in der Protein-Ligand-Erkennung und folglich auch für das Design neuer Wirkstoffe von besonderer Bedeutung. In der Tat zeigt die Mehrheit der Kristallstrukturen von Komplexen aus Proteinen und kleinen Molekülen anziehende Wechselwirkungen zwischen aromatischen Seitenketten von Aminosäuren des Rezeptors und/oder aromatischen und heteroaromatischen Ringen des Liganden. Der Komplex aus dem Enzym Acetylcholinesterase (AChE) und dem Symptom-bekämpfenden Alzheimer-Medikament E2020 (Aricept) liefert ein Beispiel für die Vielfalt dieser Wechselwirkungen (Abbildung 1).<sup>[1]</sup> Der Röntgenkristallstrukturanalyse zufolge stabilisieren  $\pi$ - $\pi$ -Stapel-, O-H/ $\pi$ - und Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen als Hauptkräfte den Komplex. Es ist somit einleuchtend, dass Untersuchungen, die eine Quantifizierung individueller Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen ermöglichen, von enormer Bedeutung für eine verbesserte Leitstruktursuche und -optimierung sind. Hauptsächlich drei Forschungsansätzen wird nachgegangen, um dieses Ziel zu erreichen: 1) Die biologischen Erkennungsprozesse werden in quantitativen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen analysiert; 2) einzelne Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen werden mithilfe synthetischer Rezeptoren in Studien der molekularen Erkennung untersucht;<sup>[2]</sup> 3) der energetische Beitrag einzelner nichtbindender Wechselwirkungen wird in zunehmendem Maße durch Rechnungen auf hohem Niveau der Theorie ermittelt. In diesem Aufsatz versuchen wir, ein einheitliches Bild der heutigen Kenntnisse über die Erkennung aromatischer Systeme zu geben, wie es von diesen drei Ansätzen vermittelt wird. Aufgrund der enormen Bandbreite dieses Forschungsgebietes kann diese Aufgabe nur annäherungsweise bewältigt werden, sodass wir uns in diesem Aufsatz auf eine gezielte Auswahl an wissenschaftlichen Arbeiten beschränken und dabei hauptsächlich diejenigen berücksichtigen, die neuartige strukturelle und thermodynamische Einsichten liefern. In Anbetracht der gewaltigen Zahl neuer potenzieller pharmakologischer Ziele für die Wirkstoffentwicklung, die aus den Genomik- und Proteomik-Initiativen hervorgehen, ist dies jedoch ein lohnenswertes und zeitgemäßes Unterfangen.<sup>[3]</sup>



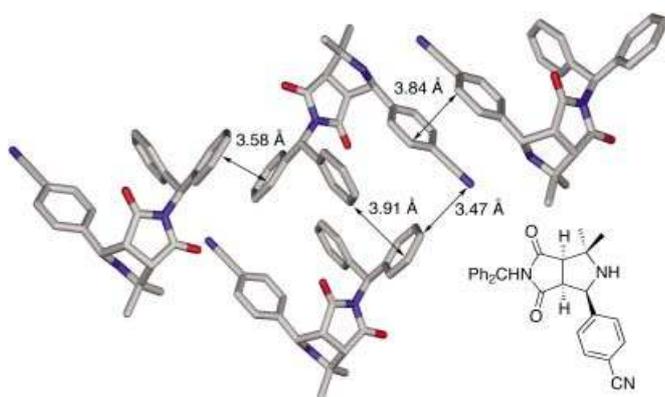
**Abbildung 1.** Bindungsmodus des Anti-Alzheimer-Medikaments E2020 im aktiven Zentrum der Acetylcholinesterase aus *Torpedo californica* (PDB-Code: 1EVE).<sup>[1]</sup>

Der Aufsatz beginnt mit einer Diskussion der Lösungs- mittelabhängigkeit der Komplexierung aromatischer Substrate in chemischen und biologischen Systemen

[\*] Prof. Dr. R. K. Castellano  
 Department of Chemistry  
 University of Florida  
 P.O. Box 117200, Gainesville, FL 32611-7200 (USA)  
 E-mail: castellano@chem.ufl.edu  
 Prof. Dr. F. Diederich, Dipl.-Chem. E. A. Meyer  
 Laboratorium für Organische Chemie  
 Departement für Chemie und Angewandte Biowissenschaften  
 ETH-Hönggerberg, HCI, 8093 Zürich (Schweiz)  
 E-mail: diederich@org.chem.ethz.ch

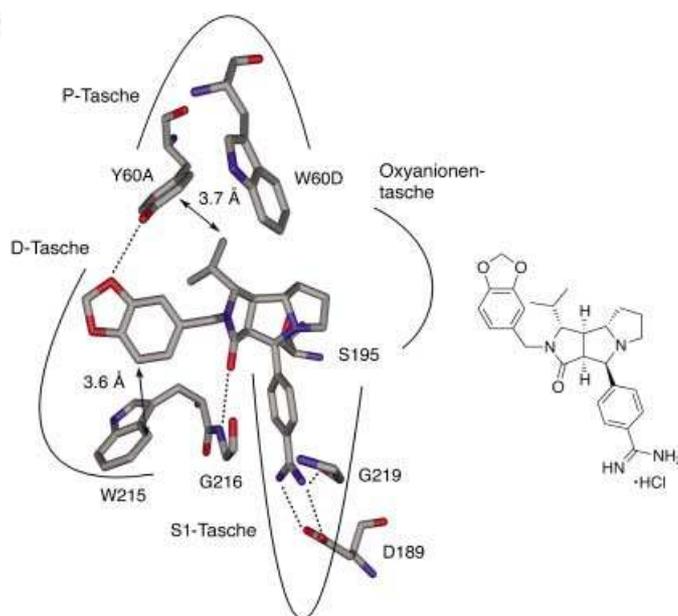
## Aus dem Inhalt

1. Einführung	1245
2. Thermodynamik der Aren-Komplexierung	1247
3. Was lernen wir von Kristallen?	1251
4. Wechselwirkungen zwischen Arenringen	1252
5. Wasserstoffbrücken zu aromatischen $\pi$ -Systemen	1260
6. Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen	1263
7. Wechselwirkungen zwischen Arenen und Perfluorarenen	1268
8. Schwefel-Aren-Wechselwirkungen	1272
9. Zusammenfassung	1276



**Abbildung 2.** Edge-to-Face- und  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen in der Kristallpackung einer Vorstufe zu einem Thrombin-Inhibitor (CCDC-177644).<sup>[4]</sup> Farbcode: C grau, N blau, O rot, S gelb, F cyan. Falls nicht anders vermerkt, wird dieser Farbcode systematisch in allen Abbildungen verwendet.

(Abschnitt 2). In den vergangenen 15 Jahren wurden nämlich die klassischen Konzepte zur Erklärung hydrophober Wechselwirkungen als Triebkraft für unpolare Komplexierungsprozesse wesentlich erweitert. In Abschnitt 3 wird mithilfe von Kristallstrukturen kleiner aromatischer Moleküle gezeigt, wie die Analyse von Kristallpackungsmustern die Entdeckung neuer zwischenmolekularer Kräfte vermitteln kann. So zeigt die Kristallpackung eines Zwischenproduktes in der Synthese eines Hemmers von Thrombin<sup>[4]</sup> (einer Serinprotease aus der Blutgerinnungskaskade, die als enzymatische Zielstruktur in der Behandlung thrombotischer Erkrankungen dient) nicht nur aromatische Ringe in konventionellen Edge-to-Face („Kante-Fläche“-) und parallelverschobenen  $\pi$ - $\pi$ -Stapel-Anordnungen, sondern auch einen beachtlich kleinen C(Aren)-N(Nitril)-Abstand (3.47 Å). Dieser Kontakt liefert ein Beispiel für eine ungewöhnliche, schwache H-Brücke zum  $\pi$ -System der Cyangruppe (Abbildung 2). Abbildung 3 zeigt die Kristallstruktur von Thrombin im Komplex mit einem hochaktiven Inhibitor (Inhibitionskonstante  $K_i = 7$  nM), der über strukturbasiertes De-novo-Design entwickelt wurde und im aktiven Zentrum bindet.<sup>[5]</sup> Wichtige intermolekulare Kontakte zwischen aromatischen Ringen des Hemmers und des Enzyms beruhen auf der Edge-to-Face-Arenanordnung in der distalen D-Tasche, den C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen in der proximalen P-Tasche und der



**Abbildung 3.** Das aktive Zentrum aus der Röntgenstruktur des Komplexes aus Thrombin und einem durch De-novo-Design entwickelten Inhibitor; Edge-to-Face- und C-H/ $\pi$ -Kontaktabstände sind angegeben; H-Brücken sind als gestrichelte Linien dargestellt.<sup>[5]</sup>

Wechselwirkung zwischen dem Phenylamidinring und dem umliegenden Protein in der Spezifitätstasche S1; diese Wechselwirkungen werden eingehender in Abschnitt 4 diskutiert.

Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Burley und Petsko<sup>[6]</sup> zu den Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen in Proteinen wurden Datenbank-Suchen in der Cambridge Structural Database (CSD) und der Brookhaven Protein Data Bank (PDB) verstärkt zur Identifizierung und Charakterisierung schwacher zwischenmolekularer Wechselwirkungen in chemischen und biologischen Systemen herangezogen. H-Brücken zu  $\pi$ -Systemen sind gute Beispiele für solche schwachen anziehenden Kontakte; sie werden in Abschnitt 5 behandelt. Die Bedeutung von Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen wurde zuerst von Dougherty und Mitarbeitern erkannt, die 1997 eine ausführliche Übersicht zu diesem Thema veröffentlichten.<sup>[7]</sup> In Abschnitt 6 wird folglich nur ein Überblick über die jüngsten Untersuchungen dieser Wech-

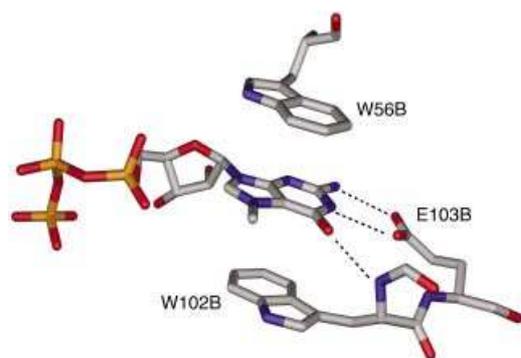


*François Diederich, geboren 1952 im Großherzogtum Luxemburg, schloss 1979 seine Promotion im Fach Chemie an der Universität Heidelberg ab. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der University of California at Los Angeles (UCLA) von 1979 bis 1981 trat er eine Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg an. Nach seiner Habilitation im Jahr 1985 wurde er an das Department of Chemistry and Biochemistry der UCLA berufen und dort 1989 zum Full Professor ernannt. Seit April 1992 ist er Professor für Organische Chemie an der ETH Zürich.*



*Ronald K. Castellano wurde 1973 in Toms River, New Jersey, geboren. Er erhielt seinen B.Sc. in Chemie am Gettysburg College 1995 und fertigte unter der Anleitung von Prof. Julius Rebek, Jr. am Massachusetts Institute of Technology sowie am Scripps Research Institute seine Dissertation an, die er 2000 erfolgreich abschloss. Anschließend wechselte er an die ETH Zürich als Postdoc mit US-NSF-Stipendium in die Arbeitsgruppe von Prof. François Diederich. Seit August 2002 ist er Assistant Professor an der Universität Florida.*

selwirkungen in Chemie und Biologie gegeben. Ein aussagekräftiges Beispiel ist die starke Komplexbildung von 7-methyliertem GTP (Assoziationskonstante  $K_a \approx 1.1 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ ,  $\Delta G^\circ = -11.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) durch ein Boten-RNA-5'-cap-bindendes Protein, den eukaryotischen Translations-Initiationsfaktor eIF4E. In diesem Komplex ist die kationische Nucleobase zwischen zwei parallel angeordneten Trp-Seitenketten im Van-der-Waals-Abstand ( $\approx 3.5 \text{ \AA}$ ) „Sandwich-artig“ eingelagert (Abbildung 4).<sup>[8]</sup>



**Abbildung 4.** Teilansicht der Kristallstruktur des Boten-RNA-5'-cap-bindenden Proteins eIF4E (PDB-Code: 1l8B) mit gebundenem 7-Methyl-GTP, die die Sandwich-artige Einlagerung der kationischen Nucleobase zwischen den Seitenketten von Trp102B und Trp56B zeigt.<sup>[8]</sup>

Die beiden abschließenden Abschnitte behandeln zwei neu aufkommende Forschungsgebiete, nämlich die Wechselwirkungen von Arenen mit Fluorarenen (Abschnitt 7) und mit zweibändigem Schwefel (Abschnitt 8), die in ausführlicheren Übersichten bislang nicht behandelt wurden.

## 2. Thermodynamik der Aren-Komplexierung

### 2.1. Komplexierung von Arenen durch chemische und biologische Rezeptoren in Wasser

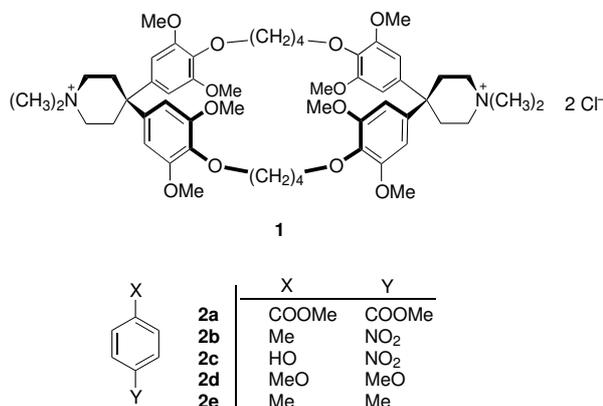
Die Einschlußkomplexierung von aromatischen Substraten durch Cyclophan-artige Rezeptoren in Wasser wurde in den letzten zwei Jahrzehnten intensiv erforscht und mehrmals in ausführlichen Übersichten zusammenfassend beschrie-



Emmanuel A. Meyer, geboren 1975 in Zürich, studierte von 1994 bis 1999 Chemie an der ETH Zürich und am Imperial College, London. Er ist zurzeit Doktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. François Diederich und beschäftigt sich dort mit dem Design und der Synthese von Inhibitoren der prokaryotischen tRNA-Guanin-Transglycosylase (TGT).

ben.<sup>[2d,9,10]</sup> In diesen Studien wurden große Makrocyclen mit aromatischen Hohlräumen und wirksamen unpolaren Bindungstaschen nicht nur durch kovalenten Aufbau erzeugt, sondern auch durch Metallionen-vermittelte Selbstorganisation.<sup>[11]</sup>

Um die Triebkraft der Einschlußkomplexierung von *para*-disubstituierten Benzolderivaten wie **2a–e** in Wasser besser zu verstehen, haben wir kalorimetrische Untersuchungen mit Cyclophanen wie **1** ausgeführt.<sup>[12–15]</sup> Diese Cyclo-



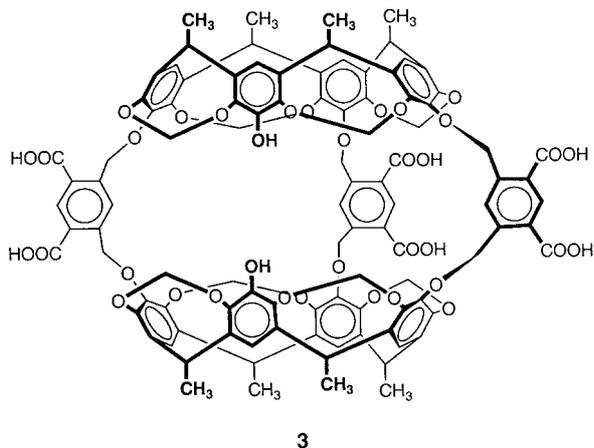
phane bilden stabile Einschlußkomplexe, in denen die aromatischen Gastmoleküle sowohl  $\pi$ - $\pi$ -Stapel- als auch T-förmige (Edge-to-Face)-Wechselwirkungen mit den aromatischen Hohlräumen der Wirtverbindung eingehen (siehe Abschnitt 4).<sup>[6]</sup> Als Ergebnis der Messungen hatten wir thermodynamische Parameter erwartet, wie sie für Assoziationen typisch sind, die durch den klassischen hydrophoben Effekt gesteuert werden. Dieser Effekt ist durch 1) eine günstige, hohe Komplexbildungsentropie  $T\Delta S^\circ$ , 2) eine niedrige Komplexbildungsenthalpie  $\Delta H^\circ$  und 3) einen bei steigender Temperatur zunehmend günstigen enthalpischen Term, entsprechend einer stark negativen Änderung der Wärmekapazität  $\Delta C_p^\circ$ , charakterisiert.<sup>[17,18]</sup> Diese Definition des klassischen hydrophoben Effekts leitet sich ursprünglich von den thermodynamischen Eigenschaften ab, die für Transfer und Solubilisierung kleiner unpolarer Moleküle von der Gasphase in die wässrige Lösung gemessen wurden.<sup>[17,18]</sup> Überraschenderweise aber lieferten unsere Messungen abweichende thermodynamische Daten: Sie ergaben eine stark negative Enthalpieänderung als Haupttriebkraft der Einschlußkomplexierung, die partiell durch einen ungünstigen entropischen Term kompensiert wird (Tabelle 1). Einzig die gemessenen negativen Wärmekapazitätsänderungen stimmten mit unseren ursprünglichen Erwartungen überein. Allerdings wurden negative Wärmekapazitätsänderungen auch für die Bildung von Cyclophan-Aren-Einshlußkomplexen in organischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Chloroform gemessen und sind somit kein Charakteristikum unpolarer Assoziationsprozesse in wässriger Lösung.<sup>[13,19]</sup> Somit erschien es unwahrscheinlich, dass die von uns untersuchten Bindungsvorgänge wesentlich durch den klassischen hydrophoben Effekt begünstigt wurden.

**Tabelle 1:** Thermodynamische Parameter der Komplexierung von 1,4-disubstituierten Benzolderivaten durch Cyclophan **1** in Wasser und Methanol.<sup>[a]</sup>

Gast	$\Delta G_{293\text{K}}^{\circ}$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H_{293\text{K}}^{\circ}$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta C_p^{\circ}$ [cal mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ]	$T\Delta S_{293\text{K}}^{\circ}$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]
Komplexe in Wasser				
<b>2a</b>	-6.81	-11.8	-60	-5.0
<b>2b</b>	-6.01	-8.1	-50	-2.1
<b>2c</b>	-5.86	-10.5	-130	-4.6
<b>2d</b>	-5.38	-10.0	-20	-4.6
<b>2e</b>	-5.33	-7.2	-20	-1.9
Komplex in Methanol				
<b>2d</b>	-1.20	-3.7	-	-2.5

[a] Die Enthalpieterme haben eine Ungenauigkeit von  $\pm 0.2$  kcal mol<sup>-1</sup> und die freien Bindungsenergien von  $\pm 0.07$  kcal mol<sup>-1</sup> (in Wasser) und  $\pm 0.17$  kcal mol<sup>-1</sup> (in Methanol). Weitere Details sind in Lit. [13] angegeben.

Ähnliche thermodynamische Daten – eine starke enthalpische Bindungstriebkraft, teilweise kompensiert durch eine ungünstige Komplexbildungsentropie – wurden kürzlich für die Komplexierung von Benzolderivaten und anderen Substraten durch den „Closed-Shell“-Hemicarcerand-Wirt **3** in wässrigem Boratpuffer (pH 9) angegeben (Tabelle 2).<sup>[20,21]</sup> Bei diesem Prozess führt die vollständige Verkapselung des Gastes durch den sphärischen Rezeptor zu weitaus stabileren Komplexen als mit dem offeneren Cyclophan **1**.

**3**

Eine Literatursuche im Anschluss an unsere anfänglichen experimentellen Arbeiten zeigte,<sup>[15]</sup> dass diese mittlerweile als „nichtklassischer hydrophober Effekt“ beschriebene Komplexbildungsthermodynamik (d. h.  $\Delta H^{\circ} \ll 0$ ,  $T\Delta S \ll 0$ ), die wir auch bei der Komplexierung von Steroiden durch einen Cyclophanrezeptor in Wasser/Methanol (1:1) beobachteten,<sup>[22]</sup> in vielen Studien der Arenbindung mit anderen synthetischen und biologischen Rezeptoren zu finden war. Demnach verläuft die Einschlusskomplexbildung von Benzol- und Naphthalinderivaten durch natürliche und modifizierte Cyclodextrine enthalpiegesteuert, was in einer Vielzahl von kalorimetrischen und anderen Untersuchungen belegt wurde.<sup>[23–27]</sup> Die bei diesen Erkennungsprozessen gemessenen

**Tabelle 2:** Thermodynamische Parameter der Komplexierung des sphärischen Hemicarcerand-Wirtes **3** mit 1,4-disubstituierten Benzolderivaten als Gästen in wässrigem Boratpuffer (pH 9).<sup>[a]</sup>

Gast	$\Delta G_{293\text{K}}^{\circ}$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H_{293\text{K}}^{\circ}$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$T\Delta S_{293\text{K}}^{\circ}$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]
<b>2d</b>	-7.9	-10.9	-3.0
<b>2e</b>	-9.6	-12.3	-2.6

[a] Thermodynamische Daten weiterer Komplexbildungsprozesse sind in Lit. [20] angegeben.

negativen Wärmekapazitätsänderungen haben dabei ähnliche Größenordnungen wie die Werte in Tabelle 1.<sup>[24,26]</sup> Die thermodynamischen Daten der Cyclodextrinkomplexbildung wurden von Rekharsky und Inoue in einer umfangreichen Übersicht zusammengestellt.<sup>[28]</sup>

Auch wenn es an kalorimetrischen Daten biologischer Erkennungsprozesse nach wie vor mangelt<sup>[29]</sup> gehen die ersten Beispiele für den nichtklassischen hydrophoben Effekt bereits auf das Jahr 1969 durch Shiao und Sturtevant zurück.<sup>[30]</sup> Die Autoren bestimmten mithilfe von Flusskalorimetrie thermodynamische Größen der Komplexbildung kleiner aromatischer Substrate in der Aren-Bindungstasche am aktiven Zentrum der Serinprotease  $\alpha$ -Chymotrypsin, eines Verdauungsenzyms. Sie stellten fest, dass die Komplexbildung von Indol ( $\Delta H^{\circ} = -15.2$  kcal mol<sup>-1</sup>), *N*-Acetyl-D-tryptophan ( $\Delta H^{\circ} = -19.0$  kcal mol<sup>-1</sup>) und Proflavin ( $\Delta H^{\circ} = -11.3$  kcal mol<sup>-1</sup>) bei 298 K in wässriger Pufferlösung (pH 7.8) hochgradig enthalpiegesteuert verläuft. Es wurde vermerkt, dass diese Daten nicht mit den für klassische hydrophobe Wechselwirkungen erwarteten Werten übereinstimmen. Shiao und Sturtevant erklärten deshalb die Ergebnisse sowohl mit Coulomb-Wechselwirkungen zwischen Enzym und Substrat als auch mit größeren Konformationsänderungen im Protein, die durch die Substratbindung induziert werden – der nichtklassische hydrophobe Effekt war zu dieser Zeit noch nicht erkannt worden. In der Folge wurde eine Vielzahl von Komplexbildungsprozessen aromatischer Substrate und Enzyme beschrieben, die sich durch eine starke enthalpische Triebkraft bei Raumtemperatur auszeichnen und mit einem partiell kompensierenden ungünstigen Entropieterm und einer negativen Wärmekapazitätsänderung zwischen 100 und 500 cal mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup> einhergehen.<sup>[31]</sup>

Es wurde festgestellt, dass die Komplexbildung von aromatischen Substraten, die zusätzlich eine entropisch begünstigte Ionenpaarbildung eingehen, sowohl auf einer günstigen enthalpischen als auch entropischen Triebkraft beruht.<sup>[32]</sup> Dies ist z. B. bei Raumtemperatur der Fall für die Komplexbildung von *para*-substituierten Benzamidiniumsubstraten in der Selektivitätstasche der Serinprotease Trypsin, die, wie das verwandte Thrombin (Abbildung 3), eine Aspartatcarboxylatgruppe am Boden aufweist.<sup>[33]</sup> Bei höheren Temperaturen jedoch verläuft die Komplexbildung wegen der großen negativen Wärmekapazitätsänderung und einer starken Enthalpie-Entropie-Kompensation (siehe unten) ausschließlich enthalpisch gesteuert.

Die Beispiele biologischer Komplexbildungsprozesse, die die thermodynamischen Merkmale des nichtklassischen

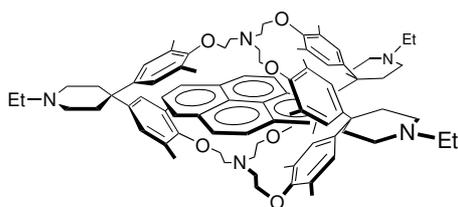
hydrophoben Effekts aufweisen, beschränken sich nicht nur auf Enzym-Arensubstrat-Bindungen, sie umfassen außerdem: 1) DNA-Intercalierung durch aromatische Substrate wie Ethidiumbromid,<sup>[34–36]</sup> 2) DNA-Assoziation von Verbindungen wie dem Antitumormittel Daunomycin, die sowohl zwischen Basenpaare intercalieren als auch in der kleinen Furche binden<sup>[36]</sup> oder 3) Intercalierung in der kleinen Furche von Antitumorwirkstoffen wie Netropsin und Distamycin oder Haarschlaufen-förmigen („hairpin“-) Polyamiden.<sup>[37–39]</sup> Eine zunehmende Zahl von Untersuchungen beschreibt die maßgebliche enthalpische Triebkraft in Protein-Protein-,<sup>[40,41]</sup> Protein-DNA-<sup>[42]</sup> und Protein-Lipid-Wechselwirkungen.<sup>[43]</sup> Die Stapelwechselwirkung zwischen den Antimalariawirkstoffen Chloroquin und Hematin liefert ein weiteres Beispiel für eine enthalpiegesteuerte Assoziation von aromatischen Ringen in Wasser.<sup>[44,45]</sup>

Angesichts dieser zunehmenden Datenmenge ist es verwunderlich, dass dem nichtklassischen hydrophoben Effekt, mit einer starken enthalpischen Triebkraft für biologische Erkennung, in modernen Lehrbüchern der Biochemie kaum Beachtung geschenkt wird. Vielmehr werden biologische Komplexierungsprozesse nahezu ausschließlich mit dem klassischen hydrophoben Effekt als vom Lösungsmittel vermittelte Assoziationstriebkraft erklärt.

Es sei angemerkt, dass viele der in diesem Abschnitt erwähnten Komplexierungsprozesse je nach Wirt- und/oder Gastmolekül mit einer starken Enthalpie-Entropie-Kompensation einhergehen, d. h., eine zunehmend günstige enthalpische Triebkraft wird durch einen zunehmend ungünstigeren Entropieterm kompensiert.<sup>[26,35,38,41,42,44,46]</sup> Der Leser wird zur Vertiefung auf die unterschiedlichen theoretischen Modelle verwiesen, die zur Erklärung der linearen, in chemischen und biologischen Erkennungsprozessen fast universell auftretenden Enthalpie-Entropie-Kompensationen entwickelt wurden.<sup>[47]</sup>

## 2.2. Lösungsmittelabhängigkeit der Einschlusskomplexierung aromatischer Substrate

Es wurde festgestellt, dass die Stabilität des Pyrenkomplexes **4** stark lösungsmittelabhängig ist.<sup>[13,14,48]</sup> Beim Übergang von Wasser (dem polarsten) zu Schwefelkohlenstoff (dem unpolaren der berücksichtigten Lösungsmittel) ändert sich die Freie Komplexbildungsenthalpie in nachteiliger Weise von  $\Delta G^\circ = -9.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  zu  $\Delta G^\circ = -1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (303 K, Tabelle 3). Die Stärke der unpolaren Bindung nimmt in der Tat beim Übergang von unpolaren über dipolar



4

**Tabelle 3:** Thermodynamische Parameter der Bildung von Komplex **4** in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität.<sup>[14]</sup>

Lösungsmittel	$\Delta G_{303\text{K}}^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H_{303\text{K}}^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$T\Delta S_{303\text{K}}^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]
Wasser	-9.4	-	-
2,2,2-Trifluorethanol	-7.8	-20.0	-12.2
Ethylenglycol	-7.3	-	-
Methanol	-6.4	-12.0	-5.6
Formamid	-6.2	-	-
Ethanol	-6.1	-11.0	-4.9
N-Methylacetamid	-5.8	-9.0	-3.2
N-Methylformamid	-5.1	-5.6	-0.5
N,N-Dimethylacetamid	-4.4	-2.0	+2.4
Aceton	-4.3	-6.6	-2.3
Dimethylsulfoxid	-3.9	-6.4	-2.5
N,N-Dimethylformamid	-2.9	-3.7	-0.8
Dichlormethan	-2.9	-	-
Tetrahydrofuran	-2.7	-3.0	-0.3
Chloroform	-2.3	-3.1	-0.8
Benzol	-1.5	-0.8	+0.7
Schwefelkohlenstoff	-1.3	-	-

aprotische zu protischen Lösungsmitteln, mit Wasser als dem polarsten, stetig zu. Da der Komplex **4** in allen Lösungsmitteln nahezu die gleiche Struktur hat, ist die gemessene Änderung der Assoziationsstärke hauptsächlich auf die Eigenschaften des Lösungsmittels zurückzuführen.<sup>[49]</sup>

Zwischen der Freien Bildungsenthalpie des Komplexes **4** und dem Lösungsmittelpolaritätsparameter  $E_T(30)$ <sup>[50]</sup> existiert in den untersuchten Lösungsmitteln, einschließlich Wasser, eine ausgeprägte Lineare-Freie-Energie-Beziehung.<sup>[48]</sup> Demzufolge lassen sich die Eigenschaften von Wasser, das die unpolare Komplexierung vermittelt, mit den entsprechenden Eigenschaften der anderen Lösungsmittel (beschrieben durch  $E_T(30)$ ) korrelieren, und der Lösungsmiteleinfluss auf die Komplexbildung ist somit in allen Fällen mithilfe physikalischer Konstanten und Eigenschaften voraussagbar. Lineare-Freie-Energie-Beziehungen mit  $E_T(30)$  oder verwandten empirischen Lösungsmittelparametern wurden auch für die Beschreibung der Lösungsmittelabhängigkeit anderer Wirt-Gast-Komplexierungsprozesse,<sup>[12,48,51]</sup> von Konformationsänderungen, die eine beträchtliche molekulare Reorganisation auslösen,<sup>[52]</sup> und von chemischen Stoffumwandlungen verwendet.<sup>[53]</sup>

Eine kalorimetrische Untersuchung (Tabelle 3) zeigte, dass die Bildung von Komplex **4** in allen Lösungsmitteln enthalpisch gesteuert ist.<sup>[13,14]</sup> Die Komplexbildung in Alkoholen verlief mit der höchsten Exothermie, und allgemein nimmt die enthalpische Triebkraft beim Wechsel von polarprotischen zu dipolar-aprotischen und unpolaren Lösungsmitteln ab. Entsprechend wird mit steigender Exothermie die Komplexbildungsentropie wegen einer weitgehenden Enthalpie-Entropie-Kompensation weniger günstig. Diese kalorimetrische Studie legte die thermodynamischen Merkmale der Aren-Komplexierung in unterschiedlich polaren Lösungsmitteln dar und führte zur überzeugenden Untermauerung unserer im Folgenden beschriebenen Erklärung des nichtklassischen hydrophoben Effekts.

### 2.3. Der nichtklassische hydrophobe Effekt

Als die Hauptkomponenten der enthalpischen Triebkraft der unpolaren Komplexierung in wässriger Lösung, d. h. des nichtklassischen hydrophoben Effekts, identifizierten wir bisher: 1) günstige Änderungen der Kohäsionskräfte des Lösungsmittels und 2) eine Zunahme der Dispersionswechselwirkungen.<sup>[12–15]</sup> Somit ist in Lösungsmitteln, die sich durch hohe Kohäsionskräfte und niedrige molekulare Polarisierbarkeit auszeichnen, die Stabilität des Komplexes **4** (Tabelle 3) am höchsten und die Komplexbildungsenthalpie am günstigsten.

Lösungsmittel mit großen Kohäsionskräften wechselwirken bevorzugt mit Molekülen des freien Lösungsmittels, anstatt die komplementären unpolaren Oberflächen der Wirt- und Gastmoleküle zu solvatisieren. Zur Erklärung schlugen wir vor: „... water molecules around apolar surfaces participate in fewer strong hydrogen bonds than bulk solvent molecules“.<sup>[54]</sup> Somit ist die Überführung dieser Oberflächen-solvatisierenden Moleküle in das freie Lösungsmittel während des Komplexierungsschrittes ein enthalpisch günstiger Prozess. Da Wasser die stärksten Kohäsionswechselwirkungen eingeht, ist die enthalpische Triebkraft in diesem Lösungsmittel besonders groß. In seinem bahnbrechenden Aufsatz zur Komplexierung mit Cyclodextrinen hatte Saenger schon 1980 richtigerweise festgestellt, dass Wassermoleküle, die die Hohlräume dieser Rezeptoren solvatisieren, einen höheren Energiegehalt als Wassermoleküle im freien Lösungsmittel haben.<sup>[55]</sup>

Eine ähnliche Erklärung zur Rolle interner Lösungsmittel-Kohäsionskräfte bei der Vermittlung unpolare Bindungsprozesse in Wasser lieferte Sinanoglu bereits 1968.<sup>[56]</sup> Wegen der großen Kohäsionskräfte des Wassers wird Energie für die Bildung eines Hohlraums im freien Lösungsmittel benötigt, um ein unpolares Gastmolekül aufzunehmen. Solche Hohlräume werden ebenfalls erzeugt, wenn Wassermoleküle die freie Wirt-Bindungstasche zu deren Solvatisierung besetzen. Andere Autoren haben ebenfalls auf die ungünstige Energetik der Hohlraumbildung in reinem Lösungsmittel hingewiesen.<sup>[18,57]</sup> In der Tat konnte anhand von Freie-Enthalpie-Rechnungen des Pyrenkomplexes **4** in Wasser und Chloroform die postulierte herausragende Rolle der Kohäsionskräfte des Lösungsmittels untermauert werden.<sup>[49]</sup> Dieser theoretischen Studie zufolge handelt es sich bei dem Schlüsselschritt, der die große Bindungsdifferenz in den beiden Lösungsmitteln ( $\Delta\Delta G^\circ = 7.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; Tabelle 3) bestimmt, um die Eliminierung von Pyrenmolekülen aus dem Lösungsmittel. Folgerichtig ist die Differenz der Komplexstabilität in den beiden Lösungsmitteln nicht etwa auf unterschiedliche Cyclophan-Pyren-Wechselwirkungen zurückzuführen, denn diese sind in beiden Lösungsmitteln ähnlich groß. Von der berechneten Differenz der Freien Komplexbildungsenthalpie in Wasser und Chloroform ( $\Delta\Delta G^\circ = 10.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) werden  $8.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , d. h. ca. 84%, durch die Differenz in der Freien Solvatisierungsenthalpie der Pyrenmoleküle in beiden Lösungsmitteln verursacht!

Theoretische Studien lieferten kürzlich weitere Hinweise für die große Bedeutung von Lösungsmittelkohäsionskräften in enthalpiegesteuerten unpolaren Bindungsprozessen.

Rosky und Mitarbeiter<sup>[58]</sup> simulierten die Hydratationsstruktur der aromatischen Bindungstasche im aktiven Zentrum der Serinprotease  $\alpha$ -Chymotrypsin. Sie fanden heraus, dass die hochversteifte konkave Topographie der Bindungstasche die Bildung eines H-Brückennetzes zwischen solvatisierenden Wassermolekülen verhindert. Dementsprechend ist die Verdrängung von Lösungsmittelmolekülen durch das eintretende Substrat von einer günstigen Enthalpieänderung begleitet.

Southall und Dill<sup>[59]</sup> stellten anhand von Monte-Carlo-Simulationen eine starke Abhängigkeit der Hydratationseffizienz von der Form und Krümmung eines gelösten Substrats in Wasser fest. Kleine Substrate, für die der klassische hydrophobe Effekt definiert wurde, gehen eine geordnete „Eisberg-artige“ Solvatisierung ein (charakterisiert durch  $\Delta S \ll 0$ ), um den Bruch von H-Brücken zu vermeiden. Demgegenüber erzwingt die Topographie größerer unpolare Verbindungen, insbesondere planarer wie Arene, das Aufbrechen der H-Brücken der ersten Schale ( $\Delta H^\circ \gg 0$ ). Diese Studie lieferte darüber hinaus eine detaillierte Analyse des Ursprungs der negativen Wärmekapazitätsänderungen, die unpolare Bindungsprozesse in Wasser begleiten. Ähnliche Schlussfolgerungen bezüglich des topographieabhängigen Verlustes von H-Brücken bei der Hydratation unpolare Oberflächen wurden auch von anderen Autoren gezogen.<sup>[60]</sup>

Ein zweiter Hauptbeitrag zur günstigen enthalpischen Triebkraft in Wasser resultiert aus dem Ersatz von weniger günstigen Dispersionswechselwirkungen zwischen Wassermolekülen und den komplementären Oberflächen von Wirt- und Gastmolekülen durch günstigere Dispersionskontakte zwischen den Kohlenwasserstoffflächen im Komplex.<sup>[12–15,48,61]</sup> Der attraktive *B*-Term im Lennard-Jones-Potential [Gl. (1); *U*: potentielle Energie], das die London-Dispersionswechselwirkung beschreibt, ist direkt proportional zur Polarisierbarkeit  $\alpha$  (in  $\text{Å}^3$ ) der wechselwirkenden Atome und Gruppen [Slater-Kirkwood-Gleichung (2); *e*: Elektronenladung, *m*: Elektronenmasse,  $\hbar$ : Dirac-Konstante, *N*: effektive Zahl der Elektronen in der äußeren Schale].<sup>[62]</sup>

$$U = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} \quad (1)$$

$$B = \frac{3/2 e(\hbar/m^{1/2})\alpha_i\alpha_j}{(\alpha_i/N_i)^{1/2} + (\alpha_j/N_j)^{1/2}} \quad (2)$$

Bei konstantem Abstand zwischen wechselwirkenden Atomen nimmt die anziehende Dispersionskraft mit zunehmender Atompolarisierbarkeit zu. Die Atomgruppen von Wasser (O:  $\alpha = 0.84 \text{ Å}^3$ , HO:  $\alpha = 1.20 \text{ Å}^3$ ) haben viel niedrigere Polarisierbarkeiten als Kohlenwasserstoffgruppen ( $\text{CH}_2$ :  $\alpha = 1.77 \text{ Å}^3$ ,  $\text{CH}_3$ :  $\alpha = 2.17 \text{ Å}^3$ , Aren-CH:  $\alpha = 2.07 \text{ Å}^3$ ).<sup>[62]</sup> Aus diesem Grund sind die Dispersionskräfte zwischen Wassermolekülen und einer Kohlenwasserstofffläche geringer als diejenigen zwischen zwei Kohlenwasserstoffflächen. Bei der unpolaren Komplexierung werden somit weniger günstige Kontakte zwischen Wassermolekülen und unpolare Oberflächen durch günstigere zwischen den komplementären Oberflächen der Bindungspartner ersetzt. Die Bedeutung der molekularen Polarisierbarkeit für die unpolare Bindung in Wasser wurde auch in anderen Studien erkannt.<sup>[26,27,63]</sup>

Der Grad der geometrischen Komplementarität („tightness of the fit“) zwischen assoziierenden Molekülen beeinflusst die thermodynamischen Merkmale der Wirt-Gast-Bindung.<sup>[24,25,27,64,65]</sup> Eftink et al. haben in kalorimetrischen Studien nachgewiesen, dass der feste Einschluss von unpolaren aromatischen und aliphatischen Gastmolekülen im kleineren Hohlraum von  $\alpha$ -Cyclodextrin bei 298 K von einer viel größeren enthalpischen Triebkraft begleitet ist als der Einschluss des gleichen Gastmoleküls im breiteren Hohlraum von  $\beta$ -Cyclodextrin.<sup>[24,25,64]</sup> Bei einigen aliphatischen Gästen führte der Wechsel von kleinen zu großen Bindungstaschen von einem enthalpisch zu einem entropisch getriebenen Prozess. In einem festen Komplex<sup>[66]</sup> ist die stark abstandsabhängige anziehende Van-der-Waals-Wechselwirkung ( $\sim 1/r^6$ ) zwischen Wirt und Gast weitaus wirksamer als in einem lockeren Komplex, wobei jedoch die Translations- und Rotationsfreiheitsgrade der wechselwirkenden Partner deutlich vermindert werden. Eine lose Assoziation andererseits wird hauptsächlich durch die Desolvatisierungsentropie begünstigt.

Angesichts fehlender kalorimetrischer Daten für die meisten unpolaren Komplexierungsprozesse in Wasser sowohl in biologischen als auch in chemischen Systemen schlugen wir um 1990 vor,<sup>[10,12–15]</sup> dass eine Charakterisierung unpolarer Bindungsprozesse in Wasser als „hydrophobgetrieben“ keine Aussage darüber enthalten sollte, ob eine enthalpische oder entropische Triebkraft überwiegt. Es wird jedoch zunehmend deutlicher, dass die feste Komplexierung in tiefen unpolaren Taschen biologischer und synthetischer Rezeptoren überwiegend enthalpisch begünstigt ist, entsprechend dem nichtklassischen hydrophoben Effekt.

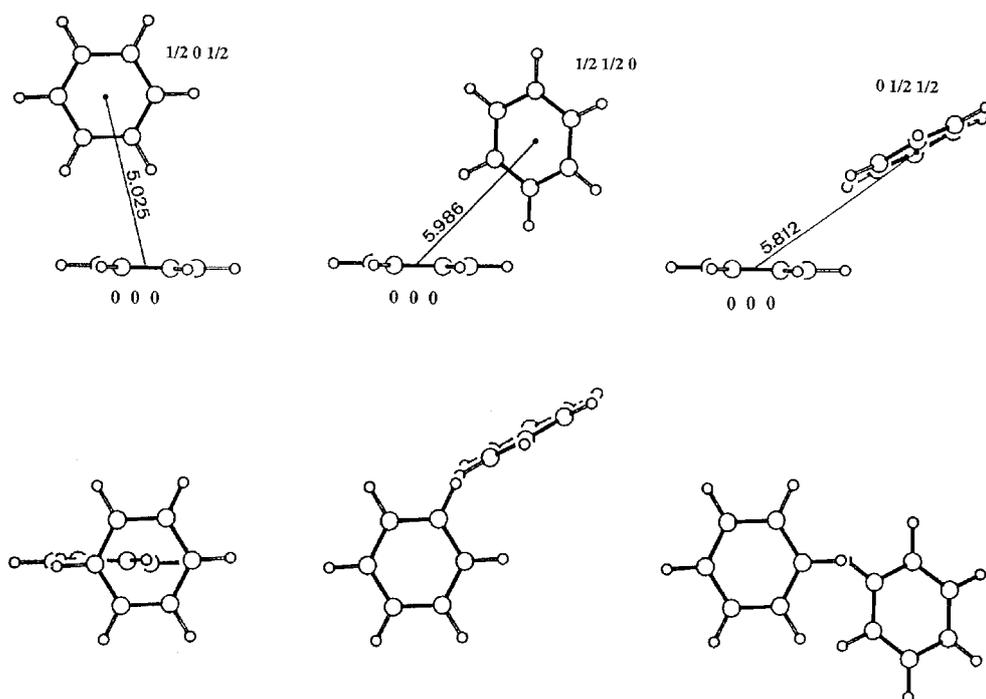
### 3. Was lernen wir von Kristallen?

Kristalle sind geordnete supramolekulare Systeme, denen Dunitz bezeichnerweise das Prädikat „Supermoleküle par excellence“ verliehen hat.<sup>[67]</sup> Ihre Untersuchung durch Röntgenstrukturanalyse liefert wertvolle Informationen über die Struktur molekularer Komplexe und die Eigenschaften nichtbindender Kontakte zwischen Bindungspartnern in der Festphase. Dieser Technik kommt daher eine zentrale Bedeutung in der Erforschung molekularer Erkennungsprozesse zu.

Rationales Wirkstoffdesign, das als Erweiterung der Supramolekularwissenschaften hin zu biologischen Systemen aufgefasst werden kann, bedient sich zunehmend der zahlreichen Proteinkristallstrukturen, die in der Protein Data Bank (PDB) oder firmeninternen Datenbanken hinterlegt sind.<sup>[68]</sup> Intelligente Suchprogramme wie Isostar,<sup>[69a]</sup> Superstar<sup>[69b]</sup> oder das beeindruckende Relibase<sup>[69c]</sup> erleichtern zunehmend die systematische Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen oder zwischen Proteinen und Liganden mithilfe von Datenbankrecherchen. Neben der PDB gewinnt im Bereich Life Science auch die Cambridge Structural Database (CSD) zunehmend an Bedeutung.<sup>[70]</sup> Beide Datenbanken weisen ein exponentielles Wachstum an Einträgen auf<sup>[71]</sup> und sind wahre Schatztruhen für die Entdeckung bisher wenig beachteter zwischenmolekularer Wechselwirkungen. Sie bildeten in der Vergangenheit die Grundlage für umfang-

reiche Studien über klassische H-Brücken<sup>[72,73]</sup> und wurden in jüngster Zeit bei der Erforschung von schwächeren H-Brückenbindungen wie C-H $\cdots$ O, C-H $\cdots$ N oder C-H $\cdots$ Cl erfolgreich genutzt. Nützliche Kriterien für die Klassifizierung von H-Brücken sind Richtungsabhängigkeit, Energetik, Atomabstände im Verhältnis zu Van-der-Waals-Radien und Bindungslängen.<sup>[74]</sup> Davon ausgehend wurde die C-H/ $\pi$ -Wechselwirkung zwischen aromatischen Ringen als H-Brückenbindung definiert (siehe Abschnitt 5). Obschon ihre strukturelle Bedeutung in biologischen Systemen noch umstritten ist,<sup>[75]</sup> liefert die C-H $\cdots$ OH-Brücke dank ihres häufigen Vorkommens in Kristallstrukturen ein sehr schönes Beispiel dafür, wie eine Wechselwirkung zuerst mithilfe von Daten aus Röntgenstrukturdatenbanken als bedeutsam erkannt wurde. Es sollte aber in diesem Zusammenhang auch die Tatsache hervorgehoben werden, dass Atome im Kristall schlicht den Raum ausfüllen müssen – so gut es eben geht („atoms have to go somewhere“). Diese eher enttäuschende und simple Sicht eines Kristallisationsprozesses dient jedoch zur Erinnerung daran, dass die Maximierung von Dispersionskräften und die Minimierung repulsiver Kontakte in Kristallen – beides reelle und messbare strukturbestimmende Prozesse – bei der Beschreibung von schwachen intermolekularen Kräften berücksichtigt werden müssen.<sup>[76]</sup>

Zwischen molekularen Erkennungsprozessen, die in Modellsystemen in flüssiger Phase stattfinden und solchen, die durch die supramolekularen Eigenschaften molekularer Netzwerke in der Festphase bestimmt sind, existieren eindeutige Parallelen. So hat die Kristallstruktur von Benzol klar das strukturelle Grundmuster der anziehenden Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen sowohl in der flüssigen als auch in der Gasphase aufgezeigt (siehe Abschnitt 4).<sup>[77]</sup> Benzol kristallisiert in der Raumgruppe *Pbca* mit vier Molekülen in der Elementarzelle, wobei jedes Molekül von zwölf nächsten Nachbarn umgeben ist. Drei Arten von Nachbarschafts-Wechselwirkungen werden beobachtet: Die günstigste ist die Edge-to-Face-Anordnung mit einem Abstand von 5.025 Å zwischen den Ringzentren (Abbildung 5). Wie Williams und Xiao hervorhoben,<sup>[78]</sup> nimmt allerdings keines der benachbarten Paare im Benzolkristall die energetisch günstigste Anordnung des Benzoldimers in der Gasphase ein. Diese Diskrepanz wird mit der Anwesenheit *zahlreicher* Moleküle in der näheren Umgebung eines individuellen Benzolmoleküls und weitreichenden intermolekularen Wechselwirkungen in der Festphase erklärt. Modifikationen der Benzolgitterstruktur wurden experimentell durch Anwendung unterschiedlicher Drücke erhalten, oft mit dem Ziel, die resultierende Kristallstruktur vorherzusagen.<sup>[79]</sup> Die Suche nach polymorphen Strukturen ermöglicht ein tieferes Verständnis der Kristallisationsthermodynamik und einen Vergleich mit Modellvorhersagen. Kleinere polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAKs) wie Naphthalin oder Pyren bevorzugen ähnlich wie Benzol eine T-förmige Anordnung. Größere Arenmoleküle wie Coronen, Kekulen oder Hexabenzocoronen weisen eine parallelverschobene  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung auf, da durch die Überlappung ihrer großen polarisierbaren Flächen eine bedeutende Verstärkung der Dispersionswechselwirkungen erreicht wird. Dennoch existiert auch in diesen Kristallen eine Edge-to-Face-Wech-



**Abbildung 5.** Zwei orthogonale Ansichten (obere und untere Reihe) der beiden bevorzugten Anordnungen benachbarter Moleküle im Benzolkristall (*Pbca*). Links: günstigste Edge-to-Face-Orientierung mit einem Abstand zwischen den Zentren von 5.025 Å; Ringe lokalisiert auf (0,0,0) und  $(\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$  in der Elementarzelle. Mitte: Dimer mit einer rechtwinkligen Anordnung, aber mit einer größeren seitlichen Verschiebung (5.986 Å; Ringe auf (0,0,0) und  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$  in der Elementarzelle); rechts: Paare mit geneigten Ringen (5.812 Å; Ringe auf (0,0,0) und  $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ ). Wiedergabe mit Genehmigung der Royal Society (London).<sup>[80]</sup>

selwirkung zwischen Molekülen benachbarter Stapel, die zu einer als Fischgrätenmuster bezeichneten Struktur führt.

Mithilfe der Methode kleinster Fehlerquadrate wurde die Kristallstruktur von Benzol mit der Struktur des Einschlusskomplexes aus **5** und Benzol geometrisch überlagert (Abbildung 6).<sup>[80]</sup> Es zeigte sich, dass die Benzolringe im Wirtmolekül mit dem eingeschlossenen Benzolring ähnliche Wechselwirkungen eingehen wie die nächsten Nachbarn im kristallinen Benzol. Klebe und Diederich folgerten daraus, dass die Selbsterkennung von Molekülen in der Festphase als Anleitung für das Design von Wirtmolekülen dienen kann, die eine gewünschte Verbindung spezifisch komplexieren sollen. Diese Analyse wurde später erfolgreich für die Modellierung von Pseudorezeptoren im Wirkstoffdesign genutzt.<sup>[81]</sup> Die Analyse des Benzolkristalls wurde schließlich auf andere Systeme mit ähnlichen Packungsmustern erweitert, darunter die von Ghadiri und Bong beschriebenen selbstassoziierten Cyclopeptid-Nanozyylinder.<sup>[82]</sup>

Der Heilige Gral der Kristallographie bleibt nach wie vor die Voraussage von Kristallstrukturen ausgehend von der Molekülstruktur.<sup>[83]</sup> Wo hier die Grenzen liegen, wurde auf einem erst kürzlich abgehaltenen Workshop zu diesem Thema deutlich, bei dem nur einige wenige korrekte Voraussagen erzielt werden konnten.<sup>[84]</sup> Das Problem der Kristallstrukturvorhersage erweist sich zwar als komplexer als ursprünglich angenommen – dennoch sind kontinuierliche Fortschritte zu verzeichnen. So konnten Desiraju und Gavezotti unter Berücksichtigung der Molekülgröße, Molekül-

form, Stöchiometrie und Topologie eine Serie von 32 polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAHs) vier unterschiedlichen Kristallklassen zuordnen.<sup>[85]</sup> Die Korrelation von Molekülgröße, Packungsenergie und anderen Kristalleigenschaften ermöglichte es, physikalische Eigenschaften wie die Sublimationsenthalpie und die Dichte von unbekannt PAHs vorherzusagen.<sup>[76]</sup>

Mit Kristall-Engineering wird die Verbindung zwischen molekularen und supramolekularen Strukturen auf der Grundlage von intermolekularen Wechselwirkungen geschaffen.<sup>[86]</sup> Hierbei werden supramolekulare Synthese als strukturelle Einheiten innerhalb von Supermolekülen definiert, die durch bekannte oder vorstellbare Synthesoperationen unter Beteiligung intermolekularer Wechselwirkungen gebildet und/oder zusammengefügt werden können. So basieren Aryl-Aryl-Synthese beispielsweise auf der Edge-to-Face- und Stapelanordnung zweier aromatischer Ringe. Ein Beispiel für die Anwendung von Aryl-Aryl-Synthesen ist

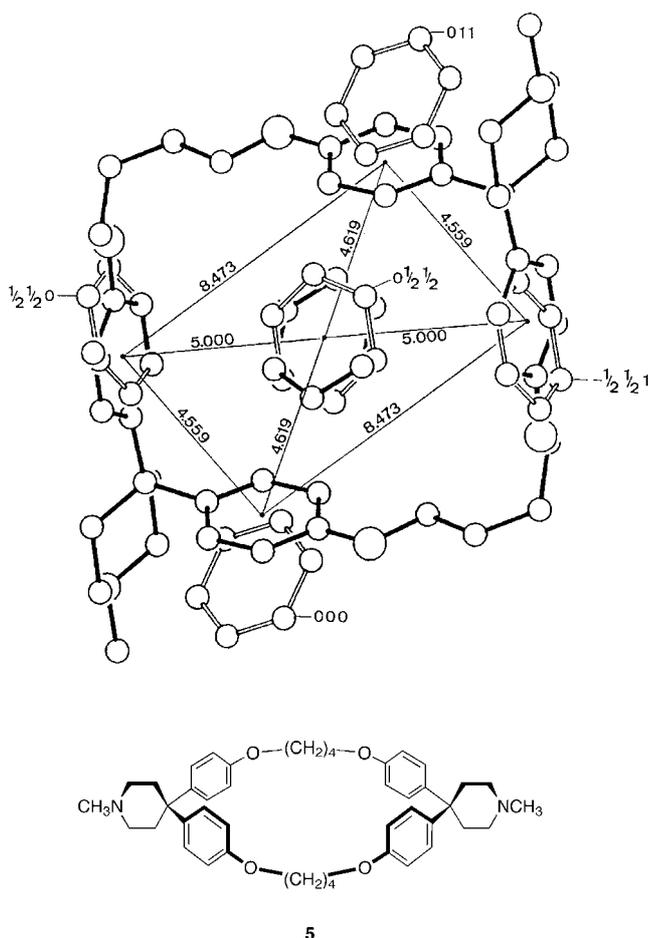
die topochemische Festphasensynthese von 3,4-Diphenylsubstituierten Cyclobutan-1,2-dicarbonsäuren unter Nutzung der anziehenden Wechselwirkungen zwischen aromatischen Donor- und Acceptorgruppen.<sup>[87]</sup>

## 4. Wechselwirkungen zwischen Arenringen

### 4.1. Biologische Bedeutung

Wechselwirkungen zwischen Arenringen liefern einen essenziellen Beitrag zur Struktur biologischer Makromoleküle wie DNA und Proteine sowie zu deren Wechselwirkung mit kleineren Molekülen.<sup>[88]</sup> Ihre schwache Natur und geringe Richtungsabhängigkeit verhinderten allerdings lange Zeit die Entwicklung eines allgemein gültigen Struktur- und Energie-modells.<sup>[89]</sup>

Burley und Petsko wiesen in bahnbrechenden Arbeiten das häufige Auftreten von Wechselwirkungen zwischen aromatischen Aminosäure-Seitenketten in Proteinen nach:<sup>[6,90]</sup> Unter Berücksichtigung von 34 Proteinen konnten sie belegen, dass im Schnitt 60% der aromatischen Seitenketten (Phe, Trp, Tyr)  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen eingehen, wobei die T-förmige Edge-to-Face-Struktur (**6**) als überwiegend auftretende Anordnung gefunden wurde (Abbildung 7). Anhand einer erweiterten Analyse mit einem größeren Satz von Proteinen schlugen McGaughey et al. die parallel-verschobene Geometrie (**7**) als die bevorzugte Anordnung vor.<sup>[91]</sup> Die

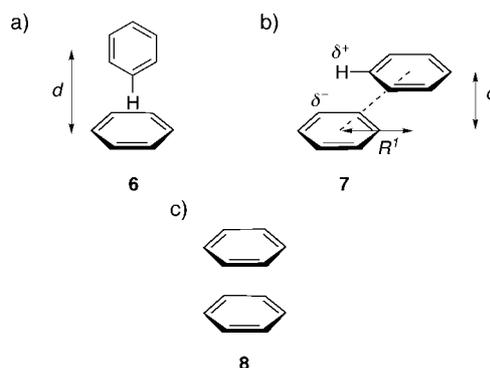


**Abbildung 6.** Überlagerung eines Ausschnitts aus der Packung von kristallinem Benzol (transparente Bindungen, charakterisiert durch ihre Zentrierung in der Kristallpackung) mit der molekularen Struktur des Komplexes Benzol·5 im Kristall (ausgefüllte Bindungen). Die Abstände zwischen den Zentren der aromatischen Ringe im Cyclophankomplex sind angegeben.<sup>[80]</sup>

Face-to-Face-Anordnung (**8**) wird bemerkenswerterweise in keiner dieser Studien beschrieben.

In einer Reihe von statistischen Analysen von PDB-Strukturen wurde versucht, die bevorzugte Anordnung von spezifischen aromatischen Aminosäurepaaren in Proteinen oder  $\alpha$ -Helices aufzuklären.<sup>[92,93]</sup> In Kombination mit theoretischen Arbeiten ergibt sich als allgemeines Bild eine Konkurrenz zwischen Stapelung und T-förmigen Komplexen, allerdings wird je nach analysiertem Aminosäurepaar, seiner Lage im Protein (im Kern oder an der Oberfläche) und nach Berücksichtigung von Clustern aromatischer Aminosäuren eine ungleichmäßige Verteilung beobachtet.<sup>[94]</sup>

Wenngleich  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen als schwach eingestuft werden, spielen sie eine wichtige Rolle bei der Faltung<sup>[93]</sup> und thermischen Stabilität von Proteinen.<sup>[95]</sup> Andere Beiträge dieser Wechselwirkungen in biologischen Systemen sollen durch einige Beispiele aus der neueren Literatur verdeutlicht werden: Edge-to-Face-Wechselwirkungen sind z. B. an der Senkung des  $pK_s$ -Wertes von Tyr9 beteiligt, das in Nachbar-



**Abbildung 7.** Vorgeschlagene energetisch tiefliegende Strukturen des Benzoldimers.  $d$ : Abstand zwischen Ebenen,  $R^1$ : Lateralschiebung.

schaft von Phe10 in der aktiven Tasche der Glutathion-S-Transferase A1-1 lokalisiert ist. Dieses Enzym katalysiert die Verknüpfung von Glutathion mit elektrophilen Substraten (Wirkstoffen, Toxinen, endogenen Verbindungen).<sup>[96]</sup> Stapelwechselwirkungen spielen eine bedeutende Rolle bei der Erkennung von mRNA-cap durch Proteine (in Kombination mit Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen, siehe Abbildung 4 und Abschnitt 6),<sup>[97]</sup> in der gegenseitigen Anordnung von Porphyrineinheiten in Wasser oder im Innern von Proteinen<sup>[98]</sup> und in der Bindung von Carotenoiden im lichtsammelnden Komplex („light-harvesting complex“).<sup>[99]</sup> Darüber hinaus wurde vorgeschlagen, dass sie die Selbstorganisation von Amyloid-Fibrillen steuern.<sup>[100]</sup> Die Einführung aromatischer Seitenketten in ein  $\beta$ -Schleifen-Motiv eines durch De-novo-Design entwickelten  $\beta$ -Faltblatts erzeugt eine enthalpisch getriebene Wechselwirkung zwischen  $\beta$ -Strängen.<sup>[101]</sup> Aus der Untersuchung der von aromatischen Wechselwirkungen gesteuerten Selbstassoziation einer zwölfgliedrigen  $\beta$ -Schleife ging hervor, dass der inkrementelle Beitrag zur Freien Assoziationsenergie eines in Edge-to-Face-Anordnung vorkommenden Phe-Phe-Paares  $-0.55 \text{ kcal mol}^{-1}$  beträgt.<sup>[102]</sup> Der Wert ähnelt in der Größenordnung dem Wert für die Wechselwirkung aromatischer Aminosäure-Seitenketten aus doppelten Mutationszyklen im Kälteschock-Protein CspA (Phe  $\rightarrow$  Leu),<sup>[103]</sup> ist allerdings niedriger als der früher durch Fersht und Mitarbeiter in Barnase ermittelte (Tyr  $\rightarrow$  Ala,  $-1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[104]</sup> Wie durch Circular dichroismus-Messungen weiterhin gezeigt wurde, kann die Phe-Phe-Wechselwirkung monomere  $\alpha$ -Helices um bis zu  $\Delta G = -0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  stabilisieren.<sup>[105]</sup>

#### 4.2. Geometrische und energetische Aspekte

Das Benzoldimer wurde vielfach als Modellsystem für die Untersuchung von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen gewählt. Die ersten Gasphasenstudien wurden in der Arbeitsgruppe um Klemperer ausgeführt, die mithilfe von Molekularstrahl-spektroskopie die Edge-to-Face-Anordnung zweier Benzolmoleküle nachwies.<sup>[106]</sup> Diese T-förmige Anordnung wurde anschließend durch umfangreiche Untersuchungen experi-

mentell bestätigt. Auch wenn die beobachtete zwischenmolekulare Orientierung häufig von der eingesetzten Messtechnik abhängt,<sup>[107]</sup> erscheint das T-förmige Motiv als die bevorzugte Anordnung in flüssigem Benzol (belegt durch <sup>1</sup>H-NMR-Studien).<sup>[108]</sup> Gleiches gilt, wie schon in Abschnitt 3 erwähnt, für den Benzolkrystall.

Molekülmechanik- sowie Ab-initio- und Dichtefunktionalrechnungen auf unterschiedlichen Niveaus der Theorie wurden angewendet, um die Struktur des Benzoldimers zu beschreiben und vorherzusagen.<sup>[109]</sup> Unterschiedliche Minima wurden vorgeschlagen, wobei die berechneten Wechselwirkungsenergien häufig von der gewählten Methode abhängen.<sup>[110]</sup> Neuesten Rechnungen zufolge existieren zwei fast isoenergetische Minima für die Edge-to-Face- und die parallel-verschobene Stapel-Anordnung, deren CCSD(T)-Wechselwirkungsenergien  $D_e = -2.48$  bzw.  $-2.46$  kcal mol<sup>-1</sup> betragen (CCDC(T): Berechnung von gekoppelten Clustern mit einfachem und doppeltem Substitutionsgrad mit nichtiterativer Dreifachanregung).<sup>[111]</sup> Dieser geringe Unterschied der berechneten Bindungsenergien stimmt qualitativ gut mit dem experimentellen Befund überein, dass keine spezifische Anordnung zweier Phe-, Tyr- und Trp-Seitenketten in Proteinen bevorzugt ist. Laut Messungen in der Gasphase liegt die Stabilisierungsenthalpie des Benzoldimers zwischen  $D_0 = -1.6 \pm 0.2$  kcal mol<sup>-1</sup><sup>[112]</sup> und  $-2.4 \pm 0.4$  kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>[113]</sup> Schließlich ist die Sandwich-Struktur **8** (Abbildung 7) ungünstiger ( $D_e = -1.48$  kcal mol<sup>-1</sup>) als die beiden anderen Strukturen **6** und **7**, obwohl **8** ebenfalls ein Energieminimum darstellt und anziehende Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Ringen auftreten. Die Energiebarrieren für die gegenseitige Umwandlung der drei energetisch günstigsten Strukturen sind sehr niedrig, sodass sich die Strukturen in einem dynamischen Gleichgewicht befinden.<sup>[114]</sup> Erwähnenswert sind die geometrischen Parameter der stabilsten Anordnungen **6** und **7**: Der experimentell bestimmte Ring-Zentrum-Abstand in **6** beträgt 4.96 Å, wobei ein partial positiv geladenes H-Atom senkrecht auf das partial negativ geladene Zentrum des zweiten Rings gerichtet ist (Abbildung 7). Der Abstand  $d$  zwischen den Ringebenen in dem parallel-verschobenen Stapeldimer **7** liegt zwischen 3.4 und 3.6 Å bei einer lateralen Verschiebung von  $R^1 = 1.6$ – $1.8$  Å. Die Anordnung von Dimeren größerer PAHs im Kristall konnte mit Ab-initio-Methoden reproduziert werden (Abschnitt 3).<sup>[115]</sup>

Heute wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass die London-Dispersionswechselwirkung den Hauptanteil der Stabilisierungsenergie des Benzoldimers bildet; die elektrostatische Komponente, die mit dem großen Quadrupolmoment<sup>[116]</sup> von Benzol ( $-28.3 \times 10^{-40}$  C m<sup>2</sup>)<sup>[117]</sup> verknüpft ist, übt jedoch einen beachtlichen Einfluss auf die Wechselwirkungsgeometrie aus. Beispielsweise ist die parallel-verschobene Stapelanordnung Ergebnis eines „Kompromisses“ zwischen der Positionierung des Quadrupolmoments (Distanzabhängigkeit:  $r^{-5}$ ) und der optimalen Flächenüberlappung, die die Dispersionskräfte maximiert ( $r^{-6}$ ). Repulsive Wechselwirkungen mit kurzer Reichweite (Pauli-Austausch-Abstoßungskräfte) beeinflussen ebenfalls den Abstand zwischen den Ebenen.<sup>[118]</sup> Die Bestimmung dieser bindenden Wechselwirkungen in wässriger Lösung wird allerdings durch hinzu-

kommende hydrophobe Effekte erschwert; diese führen bekanntlich zu unpolarer Komplexierung (Abschnitt 2) und intramolekularem hydrophobem Kollaps.<sup>[119]</sup> Eine vertiefte Einsicht in die Lösungsmittelabhängigkeit der Wechselwirkungsenergie im Benzoldimer lässt sich aus theoretischen Arbeiten ableiten. Das berechnete Minimum der Freien Gibbs-Energie ( $\Delta G$ ) des Benzoldimers in flüssigem Benzol, Chloroform und Wasser beträgt  $-0.4$ ,  $-1.0$  bzw.  $-1.5$  kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>[120]</sup> Daraus wird ersichtlich, dass die Bindungsstärke beim Übergang zu polarerer Lösungsmitteln wegen der steigenden Solvophobie zunimmt. Die günstigere Gasphasen-Wechselwirkung wird durch die Konkurrenz des Lösungsmittels und entropische Effekte beträchtlich abgeschwächt.<sup>[120]</sup> Durch Rechnungen wurde außerdem bestätigt, dass die T-förmige Struktur auch in wässriger Lösung einem Energieminimum entspricht.<sup>[121,122]</sup> Es wurde abgeschätzt, dass die parallele gestapelte Anordnung **8**, die HOMO-LUMO-Charge-Transfer-Wechselwirkungen zulassen würde, um 0.7 bis 1.5 kcal mol<sup>-1</sup> (Gasphase oder wässrige Lösung) weniger stabil ist als die T-Form.<sup>[122]</sup> Diese Anordnung ist wegen repulsiver Wechselwirkungen zwischen den negativ geladenen Elektronenwolken oder Quadrupolmomenten gleicher Vorzeichen ungünstig.

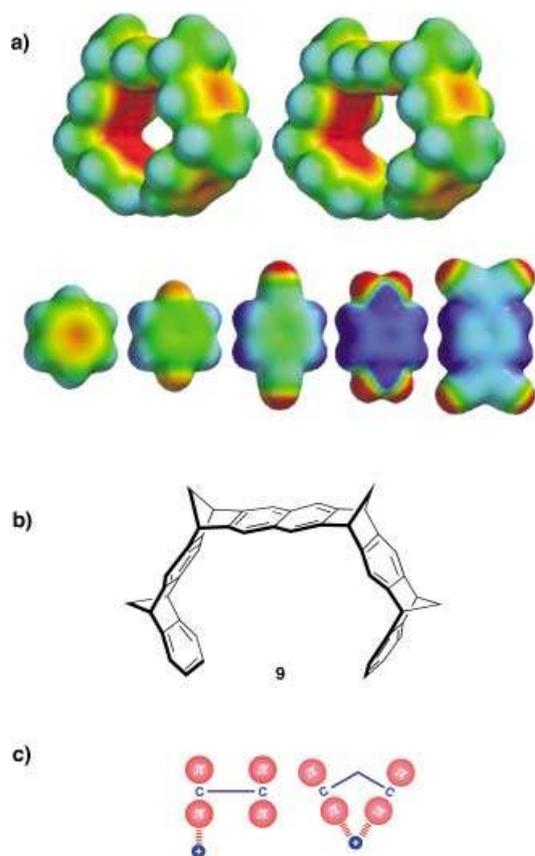
Das Benzoldimer ist nicht für jede Form der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwangsläufig ein gutes Modell, da Polarisation oder Vergrößerung des  $\pi$ -Systems die bevorzugte intermolekulare Anordnung drastisch ändern können. So wurde gezeigt, dass das Toluoldimer zwei gestapelte Anordnungen als globale Minima aufweist, die von den schwachen Dipolmomenten der Methylgruppen herrühren. Toluol wurde demgemäß als verbessertes Modell zur Beschreibung der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung von Phenylalanin vorgeschlagen.<sup>[122,123]</sup>

### 4.3. Experimentelle Studien zu $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen

#### 4.3.1. Hintergründe

Wir konnten zeigen, dass einer unserer Cyclophan-Rezeptoren, der sich durch Ersatz von acht MeO-Gruppen in **1** (Abschnitt 2) durch Me-Gruppen ableitet, 2,6-disubstituierte Naphthalinderivate in CD<sub>3</sub>OD komplexiert. Dabei geht der Hohlraum-gebundene Gast sowohl Edge-to-Face- als auch  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen mit dem Rezeptor ein.<sup>[124]</sup> Die Komplementarität zwischen dem elektronenreichen Wirt und elektronenarmen Gastmolekülen führte zu einer besonders stabilen Assoziation (z.B.  $K_a = 280$  M<sup>-1</sup>,  $-\Delta G = 3.4$  kcal mol<sup>-1</sup> für den 2,7-Dicyannaphthalin-Komplex gegenüber  $K_a = 50$  M<sup>-1</sup>,  $-\Delta G = 2.3$  kcal mol<sup>-1</sup> für den 2,7-Dimethoxynaphthalin-Komplex;  $T = 303$  K), was die Bedeutung des polaren Beitrags zu  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen unterstreicht.<sup>[125]</sup>

Klärner et al. wiesen nach, dass die konvex-konkave Topologie aromatischer Flächen die Bindungseigenschaften der von ihnen entwickelten Pinzetten-förmigen Rezeptoren maßgeblich beeinflusst.<sup>[126a]</sup> Mit Rechnungen auf unterschiedlichen Niveaus der Theorie wurden die elektrostatischen Potentialflächen sowohl der konvexen als auch der konkaven Seiten erzeugt (Abbildung 8). Die Resultate sind verblüffend: Die konkave Fläche weist einander zugewandte  $\pi$ -



**Abbildung 8.** a) Elektrostatische Potentialflächen der molekularen Pinzette mit Benzol- (links) und Naphthalin-Spacer (rechts) nach Klärner et al. (oben) und der potenziellen aromatischen Gäste (unten, von links nach rechts: Benzol, *p*-Difluorbenzol, *p*-Dicyanbenzol, *p*-Dinitrobenzol und 7,7,8,8-Tetracyanquinodimethan), berechnet durch semiempirische Methoden. Der Farbcode erstreckt sich von  $-25$  (rot) bis  $+25$  kcal mol $^{-1}$  (blau). b) Der Rezeptor **9**, dessen elektrostatische Potentialfläche in a) links oben dargestellt ist. c) Darstellung der Wechselwirkung einer positiven Testladung mit nichtkonjugierten „idealisierten“  $sp^2$ -hybridisierten C-Atomen in linearer (links) und konkaver Anordnung (rechts).<sup>[126a]</sup>

Elektronensysteme auf (Abbildung 8c), was zu einem weit aus höheren negativen Potential im Innern der Rezeptorpinzette als auf der Außenoberfläche führt. Dieses Ergebnis erklärt den experimentellen Befund, dass der Rezeptor **9** (Abbildung 8b) elektronenarme aromatische und chinoide Gastmoleküle bevorzugt parallel zum zentralen Naphthalin-Spacer komplexiert.<sup>[126b]</sup> Damit wird die Bedeutung der Molekültopologie des Rezeptors unterstrichen: Bei der Betrachtung von Wirt-Gast-Komplexbildungen muss demgemäß sowohl die Formkomplementarität als auch die des molekularen elektrostatischen Potentials (MEP) berücksichtigt werden. Aufbauend auf diesem Prinzip wurde in der Folge ein tiefergehendes Verständnis des Komplexierungsverhaltens von gekrümmten aromatischen Wirten und sogar von cyclischen Peptiden entwickelt.<sup>[127,128]</sup>

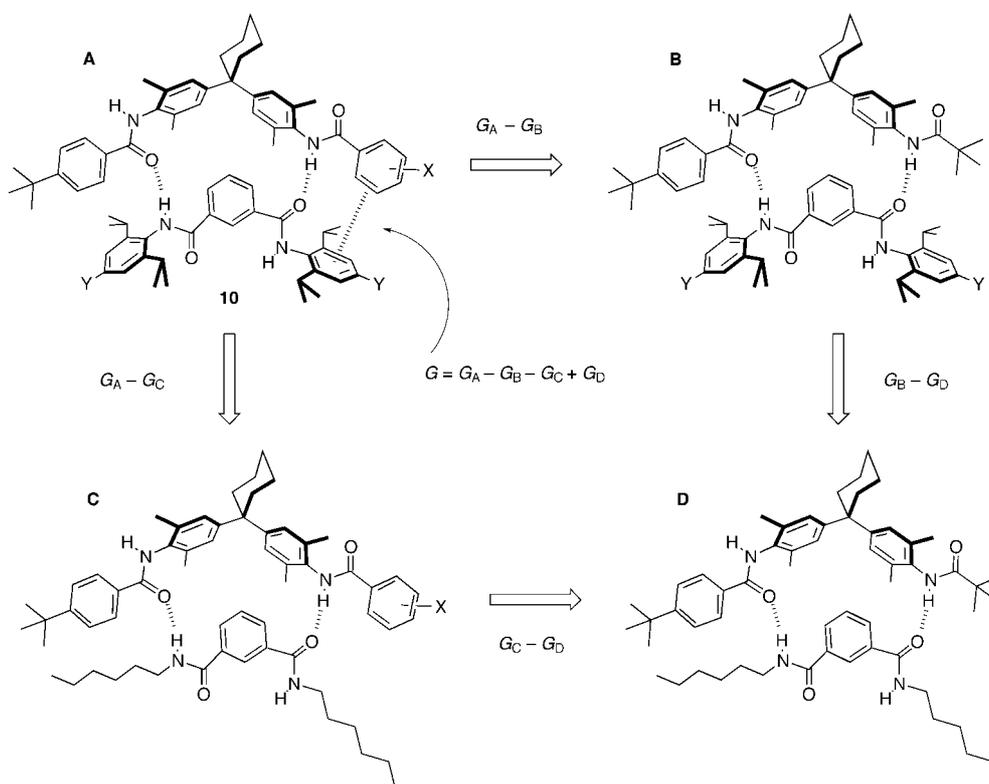
1990 beschrieben Hunter und Sanders ein einfaches elektrostatisches Modell, das einen Satz von Punktladungen

verwendet, um die elektrostatische Ladungsverteilung in einem  $\pi$ -System abzubilden. Darauf aufbauend konnten nützliche allgemein gültige Regeln für ein qualitatives Verständnis von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen abgeleitet werden.<sup>[129]</sup> Das Modell beruht im Wesentlichen auf der Trennung der  $\pi$ -Elektronen vom  $\sigma$ -Bindungssystem, wodurch die  $\pi$ - $\pi$ -Abstoßung und  $\pi$ - $\sigma$ -Anziehung als die entscheidenden Faktoren erkannt wurden, die die Wechselwirkung zweier aromatischer Systeme bestimmen. Es wurde kürzlich anhand von Ab-initio-Studien mit dem Argument angefochten, für die Beschreibung von Wechselwirkungen aromatischer Ringe genüge die Berücksichtigung ihrer molekularen Quadrupolmomente.<sup>[130]</sup>

#### 4.3.2. Edge-to-Face-Wechselwirkungen

Etliche chemische Modellsysteme wurden sowohl zur Untersuchung von Edge-to-Face- als auch von  $\pi$ - $\pi$ -Stapelanordnungen wechselwirkender aromatischer Ringe entworfen, und viele Komplexe von Rezeptoren – insbesondere von Cyclophanen – mit aromatischen Substraten haben diese Struktur.<sup>[2,9–16,126,131]</sup> Die intermolekulare Edge-to-Face-Wechselwirkung zweier Phenylringe wurde von Hunter und Mitarbeitern mithilfe eines chemischen Doppelmutationszyklus analysiert.<sup>[132]</sup> Mit dieser Methode kann der individuelle Beitrag zur gesamten Freien Bindungsenthalpie der T-förmigen Wechselwirkung zwischen unterschiedlich substituierten endständigen Phenylringen in Wirt (Substituent X) und Gast (Substituent Y) in den vom „molekularen Reißverschluss“ **10** gebildeten Komplexen bestimmt werden (Abbildung 9). Das erhaltene Freie-Enthalpie-Inkrement der Edge-to-Face-Wechselwirkung,  $\Delta\Delta G^\circ$ , beträgt im Schnitt  $-0.3$  kcal mol $^{-1}$  (für X=Y=H). Es hängt empfindlich von der Art der Substituenten an den aromatischen Ringen ab, was zu einer energetisch ungünstigen ( $\Delta\Delta G^\circ = +0.29$  kcal mol $^{-1}$  wenn X=NO $_2$  und Y=NO $_2$ ) bis zu einer energetisch günstigen Situation ( $-1.1$  kcal mol $^{-1}$  wenn X=NO $_2$  und Y=NMe $_2$ ) führen kann.<sup>[133]</sup> Folglich wird die stärkste Edge-to-Face-Wechselwirkung dann beobachtet, wenn ein elektronenziehender Substituent das wechselwirkende H-Atom acidifiziert (größere positive Partialladung) und zugleich ein elektronenreicher Substituent die Basizität ( $\pi$ -Elektronendichte) des mit dem H-Atom wechselwirkenden Phenylrings erhöht. Gleichung (3) in Abbildung 9 gibt für dieses System die Beziehung zwischen den Hammett-Substituentenkonstanten  $\sigma$  und der beobachteten Wechselwirkungsenergie wieder: Zusätzlich zur Anziehung zwischen den partial positiv geladenen Kanten-H-Atomen (des Wirts) und dem endständigen aromatischen Ring (des Gastes) wird der entscheidende Einfluss der Gesamtdipole ersichtlich (Kreuzterm  $5.2 \cos(\phi) \sigma_X \sigma_Y$ ). Wie allerdings von Martínez et al. hervorgehoben wurde, sind die Freie-Enthalpie-Inkremente  $\Delta\Delta G$  u. a. wegen mangelnder Starrheit des Reißverschluss-Komplexes kaum als universell gültige Werte für Edge-to-Face-Wechselwirkungen zwischen aromatischen Gruppen anwendbar.<sup>[134]</sup>

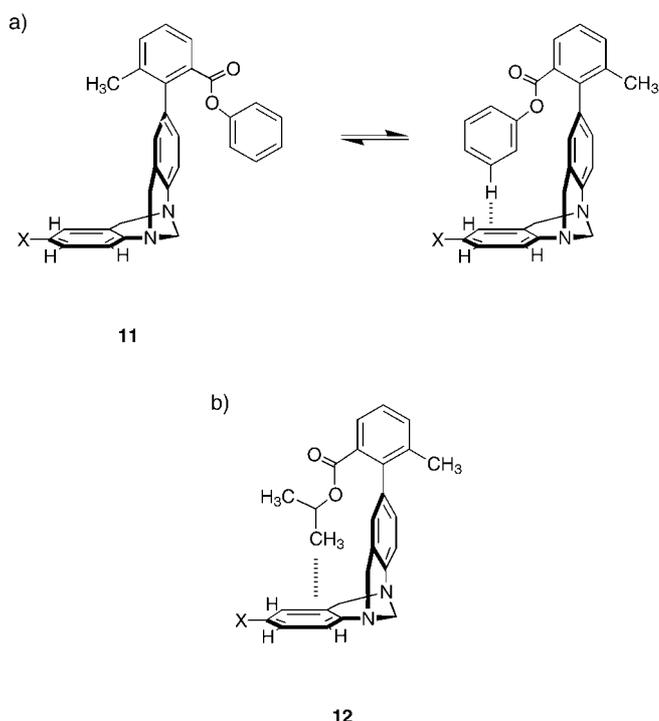
Wilcox und Mitarbeiter entwickelten eine auf der Rotationsisomerie beruhende „molekulare Torsionswaage“ zur Quantifizierung von Edge-to-Face-Wechselwirkungen (Ab-



$$\text{Wechselwirkung endständiger aromatischer Gruppen: } \Delta\Delta G [\text{kJ mol}^{-1}] = (5.2\cos\phi)\sigma_X\sigma_Y - 0.1\sigma_X + 1.5\sigma_Y - 1.4 \quad (3)$$

**Abbildung 9.** Chemischer Doppelmutationszyklus nach Hunter et al. zur Untersuchung der Stärke der Edge-to-Face-Wechselwirkungen zwischen endständigen Phenylringen des molekularen Reißverschlusses **10** und Isophthalsäurediamid-Gästen.<sup>[132,133]</sup>

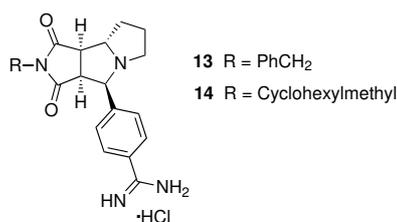
bildung **10**) und kamen zu folgenden Befunden<sup>[135]</sup> (diese Untersuchungen wurden kürzlich ebenfalls in einer Übersicht eingehend beschrieben<sup>[136]</sup>): 1) In einer Serie von Phenylestern (X in **11**: Me) ist die gefaltete Konformation je nach Art der Substitution am Phenylring um  $\Delta G^\circ = -0.24$  bis  $-0.65 \text{ kcal mol}^{-1}$  (298 K) bevorzugt (*p*-Methoxyphenylester:  $-0.24 \text{ kcal mol}^{-1}$ , *p*-Nitrophenylester:  $-0.65 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). 2) Die gefaltete Konformation des entsprechenden Cyclohexylesters ist in ähnlichem Ausmaß ebenfalls stabilisiert ( $-0.37 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). 3) Bei Variation des Substituenten X in **11** von Donor (NH<sub>2</sub>) zu Acceptor (CN) ändert sich das Ausmaß der energetischen Bevorzugung der gefalteten Konformation nicht ( $\Delta G = -0.18$  bis  $-0.30 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). 4) Die Faltung des Isopropylesters **12** (Abbildung 10b) ist exergonischer ( $\Delta G = -0.34$  bis  $-0.64 \text{ kcal mol}^{-1}$ , je nach Substituent X) als die des Phenylesters. Diese Resultate stützen das Konzept, dass hauptsächlich Dispersionswechselwirkungen, und nicht elektrostatische Kräfte an der anziehenden Edge-to-Face-Wechselwirkung beteiligt sind. Computerstudien deuten jedoch darauf hin, dass die Bevorzugung des gefalteten Zustandes aufgrund der Wechselwirkung der aromatischen Ringe im Experiment womöglich unterschätzt wird.<sup>[137a,b]</sup> Rechnungen zufolge könnten unterschiedliche Solvatationsenergien, die auf Unterschieden in den Lösungsmittel-zugänglichen Flächen der beiden Konformere von **11** beruhen, das Gleichgewicht zugunsten des ungefalteten Zustandes verschieben; bei einer vollständigen Berücksichti-



**Abbildung 10.** a) Molekulare Torsionswaage **11** nach Wilcox et al. zur Quantifizierung von Edge-to-Face-Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen. Die T-förmigen Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen sind nur in der gefalteten Konformation von Bedeutung.<sup>[135]</sup> b) Bevorzugter gefalteter Zustand des Isopropylesters **12**. X = NO<sub>2</sub>, CN, I, Br, Me, OH, NH<sub>2</sub>.

gung der Lösungsmittleffekte wären somit günstigere Freie Wechselwirkungsenthalpien zu erwarten.<sup>[137c]</sup>

Offensichtlich erschweren Lösungsmittleffekte in erheblichem Maße die Quantifizierung der einzelnen intermolekularen Wechselwirkungen, z. B. des Edge-to-Face-Kontaktes. Dies gilt nicht nur für Computerstudien, sondern auch für Untersuchungen mit supramolekularen Modellsystemen. Wir haben dieses Problem erkannt und in den letzten Jahren unsere Studien zur molekularen Erkennung mit synthetischen Rezeptoren um die Analyse intermolekularer Wechselwirkungen in strukturell wohldefinierten Enzym-Inhibitor-Komplexen erweitert. Der Ansatz beruht auf der Einführung von definierten Atom- oder Atomgruppen-Mutationen in Substrate, die in ähnlicher Weise an den biologischen Rezeptor binden (röntgenkristallographisch verifiziert), und der Bestimmung der mutationsbedingten Differenz der Freien Bindungsenthalpie. Auf diese Weise werden wertvolle Informationen über die Größe einzelner intermolekularer Wechselwirkungen erhalten. So konnten wir zeigen, dass innerhalb einer Serie von Thrombin-Inhibitoren (wie der in Abbildung 3, Abschnitt 1 dargestellte) die gemessenen Änderungen der Freien Bindungsenthalpie direkt mit den Bindungsbeiträgen einzelner Substituenten des Inhibitors korrelieren.<sup>[5]</sup> Ähnliche Bindungsaffinitäten wurden für die Benzyl-



und Cyclohexylmethyl-substituierten Inhibitoren **13** (Inhibitionskonstanten  $K_i = 220$  nM) und **14** ( $K_i = 350$  nM) bestimmt, wobei der Benzyl- und Cyclohexylring eine Edge-to-Face-Anordnung bezüglich Trp215 in der D-Tasche des enzymatischen aktiven Zentrums einnehmen (Abbildung 3).<sup>[138]</sup> Dies deutet darauf hin, dass in Übereinstimmung mit den Studien von Wilcox und Mitarbeitern spezifische elektrostatische C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen wohl kaum beteiligt sind. Smithrud und Turk kamen anhand von Modellstudien ebenfalls zu dem Schluss, dass Aliphath-Aromat- und Aromat-Aromat-Edge-to-Face-Kontakte zu einer ähnlichen energetischen Stabilisierung führen.<sup>[139]</sup>

Offensichtlich bleiben einige Fragen bezüglich der Richtungsabhängigkeit und der elektrostatischen Komponente von Edge-to-Face-Wechselwirkungen, die in zahlreichen Kristallstrukturen von Protein-Inhibitor-Komplexen beobachtet werden, offen.<sup>[140]</sup> Wir vermuten, dass eine bedeutende elektrostatische Komponente dieser Wechselwirkung nur dann zusätzlich zum vorherrschenden Dispersionsstern wirksam ist, wenn die positive Partialladung des an der Wechselwirkung beteiligten H-Atoms ausreichend von starken elektronenziehenden *ortho*- und/oder *para*-Substituenten erhöht wird, was bei aromatischen Aminosäure-Seitenketten jedoch nicht der Fall ist.

### 4.3.3. C-H/ $\pi$ -Wechselwirkung

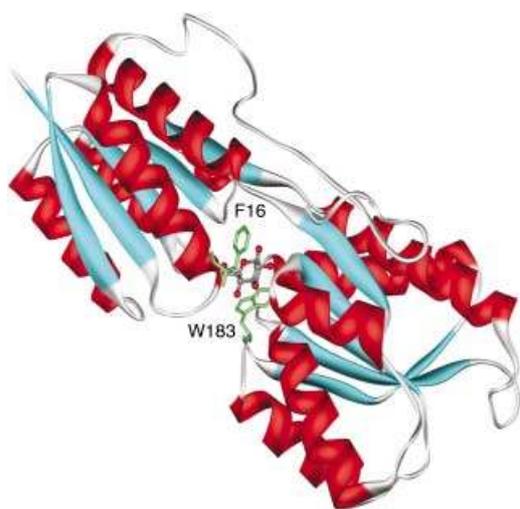
Auch wenn es sich bei C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen, d. h. anziehenden Kontakten zwischen den  $\pi$ -Systemen von Arenen, Alkenen oder Alkinen und C-H-Gruppen von Kohlenwasserstoffen, nicht um Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen handelt, sollen sie wegen ihrer Analogie zur Edge-to-Face-Wechselwirkung zwischen Arenen an dieser Stelle kurz erwähnt werden. Die C-H/ $\pi$ -Wechselwirkung ist zwar weitaus schwächer als klassische H-Brücken, spielt aber dennoch in der Chemie und Biologie eine beachtliche strukturbestimmende und -stabilisierende Rolle.<sup>[141,142]</sup> Laut Ab-initio-Rechnungen von Benzol-Kohlenwasserstoff-Komplexen auf hohem Niveau der Theorie betragen die Wechselwirkungsenergien ( $D_e$ ) von Ethan-, Ethylen- und Acetylenkomplexen mit Benzol  $-1.82$ ,  $-2.06$  bzw.  $-2.83$  kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>[143]</sup> Die berechnete Zunahme des elektrostatischen Beitrags zu  $D_e$  beim Übergang von Ethan ( $-0.17$  kcal mol<sup>-1</sup>) zu Acetylen ( $-2.01$  kcal mol<sup>-1</sup>) spiegelt klar den unterschiedlichen Hybridisierungszustand und die unterschiedliche Acidität des an der Assoziation beteiligten C-H-Restes wider.<sup>[143]</sup> Sogar bei Alkanen wird die Orientierung der C-H-Bindung in den Ringmittelpunkt zu einem gewissen Teil von der relativ schwachen, aber richtungsbestimmenden elektrostatischen Wechselwirkung bestimmt; der Dispersionsstern bleibt jedoch in allen Komplexen die Hauptanziehungsquelle.

Wir beschränken unsere Diskussion der C-H/ $\pi$ -Wechselwirkung auf wenige Beispiele, da dieses Thema regelmäßig und vollumfänglich von Nishio et al. zusammengefasst wird, die zudem ein sachdienliches Buch verfasst haben und eine häufig aktualisierte Referenzliste im Internet bereitstellen.<sup>[144,145]</sup> Es wurde anhand vieler Kristallstrukturen von Proteinkomplexen gezeigt, dass die C-H-Reste von Zuckern mit aromatischen Aminosäure-Seitenketten Wechselwirkungen eingehen. Ein instruktives Beispiel hierfür liefert der Komplex aus D-Galactose/b-Glucose-bindendem Protein mit  $\beta$ -D-Glucose, in dem die aromatischen Seitenketten von Trp183 (auf der  $\beta$ -Seite) und Phe16 (auf der  $\alpha$ -Seite) den Hexosering in Van-der-Waals-Abständen Sandwich-artig einlagern (Abbildung 11).<sup>[146]</sup> Die C-H-Reste des Zuckers tragen auf ihren H-Atomen eine nichtvernachlässigbare positive Partialladung, die durch den induktiven Effekt von benachbarten O- und OH-Gruppen erzeugt wird und die Wechselwirkung mit den aromatischen Ringen verstärkt.

Als zweites Beispiel für die ubiquitären C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen weisen wir auf die kurzen C...C-Kontakte (3.3–4.1 Å) zwischen der Isopropylgruppe unseres in Abbildung 3 gezeigten Thrombin-Hemmers und den aromatischen Seitenketten von Tyr60A und Trp60D in der engen P-Tasche des Enzyms hin (Abbildung 3).<sup>[5]</sup>

### 4.3.4. Stapelwechselwirkungen

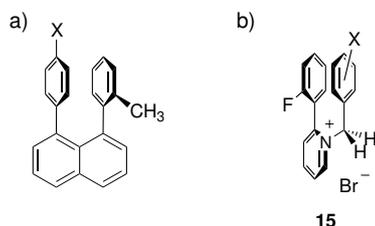
Die parallele Anordnung ist neben der Edge-to-Face-Anordnung die zweite wichtige Wechselwirkungsgeometrie aromatischer Ringe. Es ist schon lange bekannt, dass zwei aromatische Partner – der eine mit stark elektronenschiebenden, der andere mit stark elektronenziehenden Gruppen –



**Abbildung 11.** Komplexierung von  $\beta$ -D-Glucose durch das D-Galactose/D-Glucose-bindende Protein (PDB-Code: 2GBP).<sup>[146]</sup>

parallele Stapelkomplexe sowohl in Lösung als auch häufig in der Festphase bilden. Die dabei resultierende Struktur wird zu einem großen Anteil durch Molekülorbitalwechselwirkungen bestimmt (Charge-Transfer-Komplexe). Allerdings wurden bisher nur wenige chemische Modellsysteme entwickelt, um die bevorzugte Orientierung der beiden Partner in Assoziaten zweier aromatischer Ringe mit nur wenig unterschiedlichem Ionisationspotential (und Elektronenaffinität), die Rolle von Substituenten und die zugrunde liegenden Wechselwirkungskräfte abzuschätzen.

Mithilfe der erzwungenen Face-to-Face-Anordnung in 1,8-Diarylnaphthalinen gelang die Untersuchung von Stapelwechselwirkungen zwischen substituierten aromatischen Ringen (Abbildung 12a). <sup>1</sup>H-NMR-Messungen der Rotationsbarriere um die Aryl-Naphthyl-Bindung in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO durch Siegel und Mitarbeiter lieferten eine lineare Beziehung zwischen der Rotationsbarriere  $\Delta G^\ddagger$  und dem Hammett-Parameter  $\sigma_{para}$ .<sup>[147]</sup> Die Rotationsbarriere, die von der Stärke der Wechselwirkung im parallel-gestapelten Grundzustand abhängt, ist bei elektronenziehenden Substituenten (X = NO<sub>2</sub>;  $\Delta G^\ddagger = 17.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) weitaus größer als bei elektronenschiebenden (X = MeO;  $\Delta G^\ddagger = 13.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Die Beobachtung, dass elektronenarme Ringe Stapelwechselwirkungen mit elektronenreichen bevorzugen, ist im Einklang mit dem elektrostatischen Modell von Hunter und San-



**Abbildung 12.** Dynamische <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen an 1,8-Diarylnaphthalinen (a)<sup>[147]</sup> und Pyridiniumbromiden **15** (b) belegen das Auftreten von polaren Effekten bei Stapelwechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen.<sup>[149]</sup>

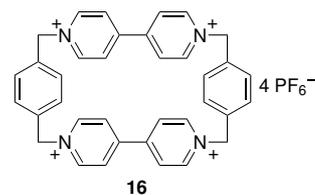
ders.<sup>[129]</sup> Die Bezeichnung „polar/ $\pi$ -Wechselwirkung“ wurde eingeführt, um die Bedeutung des elektrostatischen Terms für die  $\pi$ -Stapelung hervorzuheben und den polaren Charakter des aromatischen Ringes zu betonen, der den Substituenten X trägt. Die Schlussfolgerung, derzufolge polare elektrostatische Effekte für die  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung von Bedeutung sind, ist in Einklang mit den Ergebnissen semiempirischer AM1-Rechnungen der Konformationsgleichgewichte von *cis*-1,3-Diphenylcyclohexanen.<sup>[148]</sup>

Rashkin und Waters bestimmten mit <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie die Rotationsbarriere um die Biarylbindung in den Pyridiniumbromiden **15** (Abbildung 12b), in denen laut Ab-initio-Geometrieoptimierung eine parallel-verschobene Stapelung des fluorierten Phenyl- und des Benzylringes vorliegt.<sup>[149]</sup> In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Siegel und Mitarbeitern wurde eine Erhöhung der Rotationsbarriere festgestellt, wenn der *para*-Substituent X im Benzylring von einer elektronenschiebenden (Me) hin zu einer elektronenziehenden Gruppe (NO<sub>2</sub>) variiert wurde. Bei Derivaten mit der Nitrogruppe in *meta*-Stellung war dieser Einfluss noch stärker ausgeprägt, was auf interannulare elektrostatische Wechselwirkungen der Nitrogruppe mit H-Atomen des fluorierten Phenylringes zurückgeführt wurde.

Häufig können Stapelwechselwirkungen entweder mithilfe der Quadrupolmomente der aromatischen Partner oder durch Visualisierung ihrer molekularen elektrostatischen Potentiale (MEPs) erklärt werden. Beispiele hierfür sind Anthracen-Dinitrobenzol-Konjugate mit flexiblen Spacern, die eine U-förmige Konformation einnehmen,<sup>[150]</sup> stapelförmig angeordnete Fluorarene (Abschnitt 7) oder multichromophore Oligomere, die durch Wechselwirkungen zwischen abwechselnd elektronenreichen (1,5-Dialkoxynaphthalinen) und elektronenarmen Einheiten (1,4,5,6-Naphthalintetracarbonsäurediimid) in Wasser falten.<sup>[151]</sup> Solche Oligomere ergeben zwar intensive Charge-Transfer-Banden, allerdings sind hauptsächlich Dispersions- und dipolare Wechselwirkungen sowie – in Wasser – hydrophobe Effekte die treibenden Kräfte bei der Bildung dieser „Charge-Transfer-Komplexe“. Der Ladungstransfer trägt nur gering zur Stabilisierung des Grundzustandes bei, ist aber im angeregten Zustand sehr effizient.

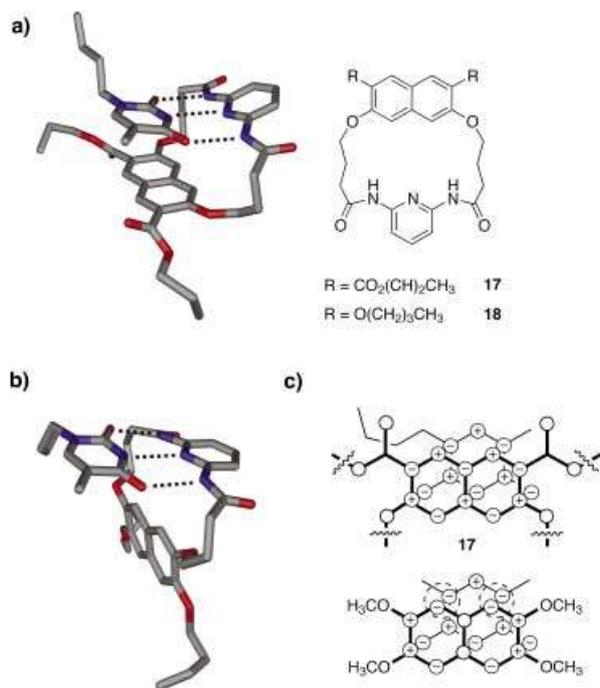
#### 4.3.5. Wechselwirkungen mit Heteroarenen

Das tetrakationische Cyclophan **16** ist eines der vielseitigsten Wirtmoleküle zur Einschlußkomplexierung von elektronenreichen Arenen (z. B. dialkoxysubstituierten Benzol- und Naphthalinderivaten oder Tetrathiafulvalenen (TTFs)).<sup>[152]</sup> Es wurde von Stoddart et al. als grundlegende Komponente zum Aufbau einer breiten Vielfalt von Catena-

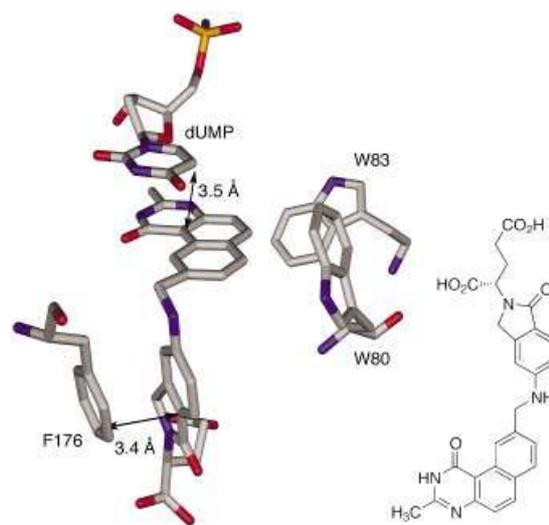


nen und Rotaxanen verwendet; die Arbeiten wurden bereits ausführlich zusammengefasst.<sup>[153]</sup> Die im Hohlraum eingeschlossenen  $\pi$ -Donor-Einheiten gehen sowohl  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen mit den beiden Bipyridinium-Einheiten in **16** (wobei auch eine Kation- $\pi$ -Wechselwirkung beteiligt ist; Abschnitt 6) als auch Edge-to-Face-Wechselwirkungen mit den beiden *p*-Xylylen-Brücken ein.<sup>[154]</sup>

Die Einführung von Heteroatomen in aromatische Ringe führt zu einer signifikanten Änderung der  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung. Elektrostatische Anziehungen zwischen Atomen mit positiver oder negativer Partialladung<sup>[155]</sup> und die Positionierung der molekularen Dipole werden zu wichtigen Kriterien, um die Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehreren heterocyclischen  $\pi$ -Systemen zu verstehen. Diese Tatsache wurde von Hamilton und Mitarbeitern in Studien zur molekularen Erkennung mit den 1-Butylthyminezeptoren **17** und **18** gut verdeutlicht.<sup>[156]</sup> Während **17** einen Festphasenkomplex bildet, in dem Thymin  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen mit dem Naphthalinring des Wirtes eingeht, nimmt der Komplex **18** eine Edge-to-Face-Anordnung mit dem Naphthalinring orthogonal zum Wirt-Gast-H-Brückensystem ein (Abbildung 13). Diese geometrische Besonderheit wird am besten anhand der elektronischen Ladungsverteilung auf den Atomen des Thymingastes und der Naphthalineinheit des Wirtes erklärt. Bei der in **17** auftretenden Stapelgeometrie liegen Atomzentren entgegengesetzter Partialladung aufeinander, was zur elektrostatischen Stabilisierung des Komplexes beiträgt. Dagegen würden in einem Stapelkomplex



**Abbildung 13.** Strukturen im Kristall der Komplexe des Rezeptors **17** (CSD-Code: VABVID) (a) und **18** (CSD-Code: VABVO) (b) mit 1-Butylthymin.<sup>[156]</sup> c) Anhand der atomaren Partialladungen in den Komplexen wird klar, warum der Komplex von **17** die Face-to-Face-Orientierung bevorzugt und **18** (2,3,6,7-Tetramethoxynaphthalin als Modell für **18** in Wechselwirkung mit 1-Butylthymin) die Stapelanordnung vermeidet.<sup>[156c]</sup>



**Abbildung 14.** Heterocyclen- $\pi$ -Stapelung zwischen dUMP und dem Antitumorwirkstoff 1843U89 im aktiven Zentrum der Thymidylatsynthase (PDB-Code: 1TSD).<sup>[158]</sup>

von **18** Zentren gleicher Ladung (+ oder -) übereinander liegen, entsprechend einer Destabilisierung der Assoziation. Um diese elektrostatische Abstoßung zu vermeiden, liegt der Komplex in der Edge-to-Face-Anordnung vor.

Da anziehende elektrostatische Wechselwirkungen zwischen Atomen mit entgegengesetzten Partialladungen häufig die Abstoßung zwischen gefüllten  $\pi$ -Elektronenschalen aufheben, treten  $\pi$ - $\pi$ -Stapelwechselwirkungen vermehrt bei heterocyclischen  $\pi$ -Systemen auf. Wie Rotello und Mitarbeiter anhand der Flavin-Substrat-Erkennung in chemischen Modellsystemen zeigten,<sup>[157]</sup> könnte zudem die Orientierung der molekularen Dipole der wechselwirkenden Chromophore eine bedeutende Rolle bei der gegenseitigen Ausrichtung stapelnder Heterocyclen spielen. Der ternäre Komplex des Antitumormittels 1843U89 und dUMP in der aktiven Tasche der Thymidylatsynthase liefert ein schönes Beispiel für Heterocyclen- $\pi$ -Stapelung (Abbildung 14).<sup>[158]</sup>

Viele andere Rezeptoren wurden für die Komplexierung von Nucleobasen und verwandten heteroaromatischen Systemen durch  $\pi$ -Stapelung entworfen.<sup>[159]</sup> Des Weiteren wurden auf Stapelwechselwirkungen beruhende supramolekulare Architekturen wie Helices hergestellt; der Leser wird hier auf die entsprechende Literatur verwiesen.<sup>[160]</sup>

Der Aufbau von DNA-Duplexstrukturen wird vorwiegend durch H-Brücken-vermittelte Nucleobasenpaarung,<sup>[161a]</sup> parallel-verschobene Basenstapelung in einem vertikalen Basenabstand von 3.4 Å, Basensequenz, Konformation der Zuckerkette,<sup>[161b]</sup> hydrophobe Effekte und vermutlich spezifische Solvationsmuster in der kleinen und großen Furche bestimmt.<sup>[161c]</sup> DNA-Duplex-Strukturen werden zunehmend durch Rechnungen auf hohem Niveau untersucht, und die Resultate wurden in einer kürzlich erschienenen Übersicht zusammengefasst.<sup>[162]</sup> Diesen Studien zufolge dominieren Dispersionskräfte die Stapelung von Nucleinsäuren in der Gasphase. Es ist angegeben, dass eine endständige (überstehende, „dangling“) Base in Wasser zur gesamten Stabilität eines DNA-Duplex bis zu 1 kcal mol<sup>-1</sup> an Stapel-

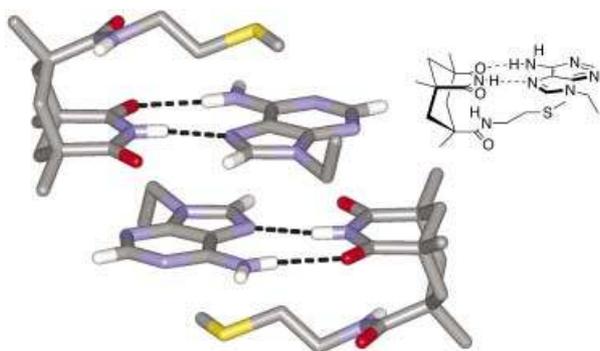
lungsennergie beitragen kann.<sup>[163]</sup> Welches die Haupttriebkraft der Basenstapelung in Wasser ist – der hydrophobe Effekt, polare und dipolare Wechselwirkungen oder Dispersionskräfte – bleibt jedoch Gegenstand der gegenwärtigen Diskussion.<sup>[164]</sup>

Natürliche Basen im DNA-Duplex können durch künstliche unpolare Basen (Nucleobasen-Isostere) ersetzt werden, die zwar keine Watson-Crick-H-Brücken eingehen können, sich aber dennoch geometrisch und elektronisch gut in stapelnde Basenpaaranordnungen einpassen.<sup>[165]</sup> Weiterhin ist die Stapelung das dominierende Merkmal der Komplexe von DNA-Intercalaten wie Nogalamycin, 9-Aminoacridin oder Ethidiumbromid.<sup>[166]</sup>

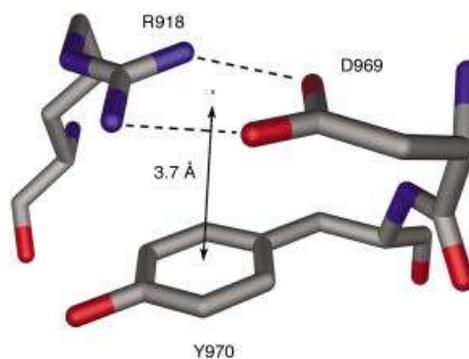
Wie schon in Abbildung 13 anhand des Komplexes aus 1-Butylthymidin und dem künstlichen Rezeptor **18** gezeigt wurde, können  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung und Edge-to-Face-Wechselwirkungen auch zwischen H-Brücken-Anordnungen („arrays“) und aromatischen oder heteroaromatischen Ringen auftreten.<sup>[156,167,168]</sup> H-Brücken-Anordnungen wie die zwischen einer Guanidiniumgruppe in Arg und einer Carboxylatgruppe von Glu oder Asp sind planar und erfordern nur eine zusätzliche Solvatisierung innerhalb der Ebene. Senkrecht zu dieser Ebene sind sie unpolar, und mit ihren hoch polarisierbaren Bindungen können sie mit aromatischen Ringen effizient wechselwirken. So lieferten Castellano et al. den röntgenkristallographischen Nachweis der  $\pi$ -Stapelung zwischen einem 9-Ethyladenin-Molekül und einer Hoogsteen-H-Brücken-Anordnung, die von einem Rebek-Imid-Rezeptor und einem zweiten Adenin-Molekül gebildet wird (Abbildung 15).<sup>[167]</sup>

Interessante Beispiele können auch in Kristallstrukturen von Proteinen gefunden werden. Abbildung 16 zeigt die Stapelung von Tyr970A parallel zum H-Brücken-Netz zwischen den Seitenketten von Arg918A und Asp969A im Furoloyl-Esterase-Modul von Xylanase 10B.<sup>[169]</sup> Damit verwandt ist die Abschirmung von Carbonsäureresten durch flankierende aromatische Ringe, durch die der  $pK_s$ -Wert der Säure maßgebend beeinflusst,<sup>[170]</sup> ihre Desolvatation erleichtert und die Bildung von Salzbrücken begünstigt wird (siehe Abschnitt 6).<sup>[171]</sup>

Die Bedeutung von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen in Chemie und Biologie geht weit über das Gesagte hinaus. So können die Wechselwirkungen zwischen Arenen eine Schlüsselrolle



**Abbildung 15.**  $\pi$ -Stapelung über ein H-Brücken-Netz in der Festphase eines Komplexes, der durch H-Brücken zwischen einem Rebek-Imid-Rezeptor und 9-Ethyladenin gebildet wird (CCDC-167543).<sup>[167]</sup>



**Abbildung 16.** Parallele Stapelwechselwirkungen zwischen Tyr970A und dem H-Brücken-Netz zwischen den Seitenketten von Arg918A und Asp969A in dem Feruloyl-esterase-Modul der Xylanase 10B (PDB-Code: 1GKK).<sup>[169]</sup>

in der Synthese (z. B. bei der asymmetrischen Induktion),<sup>[172]</sup> der Analytik (z. B. bei der Chiralchromatographie)<sup>[173]</sup> und der Komplexierung von Übergangsmetallen spielen.<sup>[174]</sup> Beispielsweise wurde kürzlich nachgewiesen, dass die  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung ein einflussreicher Faktor bei stereoselektiven Epoxidierungen mit *m*-Chlorperbenzoesäure ist.<sup>[175]</sup> In dieser Untersuchung wurden polar/ $\pi$ -Effekte, ähnlich den von Siegel und Mitarbeitern beschriebenen, beobachtet.

## 5. Wasserstoffbrücken zu aromatischen $\pi$ -Systemen

### 5.1. Einführende Bemerkungen

Wasserstoffbrücken wurden als eine Anordnung gemäß der Formel A-H $\cdots$ B definiert, wobei der Donor A sowie der Acceptor B elektronegative Atome wie N, O oder F sind. Da es für die Fähigkeit eines Atoms, an Wasserstoffbrücken teilzunehmen, keine streng definierte Grenze gibt, wurde dieses Konzept auf schwächere Donoratome wie Kohlenstoff (in allen drei Hybridisierungszuständen) oder ungewöhnliche Acceptoren wie  $\pi$ -Systeme ausgeweitet.<sup>[74,176]</sup> Berechnete Bindungsenergien für H-Brücken von Komplexen in der Gasphase betragen typischerweise  $-0.5$  bis  $-1.5$  kcal mol $^{-1}$  (neutrale C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen) bis  $> -10$  kcal mol $^{-1}$  (stärkste ionische H-Brücken wie O-H $\cdots$ O $^{-}$  ( $-23$  kcal mol $^{-1}$ ) oder F-H $\cdots$ F $^{-}$  ( $-39$  kcal mol $^{-1}$ )).<sup>[74]</sup> Die häufig vorkommenden Wasserstoffbrücken N-H $\cdots$ O (z. B. in Proteinen) und O-H $\cdots$ O (z. B. im Wasserdimer) werden mit etwa  $-5$  bis  $-7$  kcal mol $^{-1}$  als mittelstark eingestuft.<sup>[177,178]</sup> In Lösung oder im festen Zustand kann der energetische Beitrag einer H-Brücke durch entropische Effekte, Solvataion oder die von der Umgebung vorgegebenen dielektrischen Bedingungen drastisch gesenkt werden.<sup>[179]</sup>

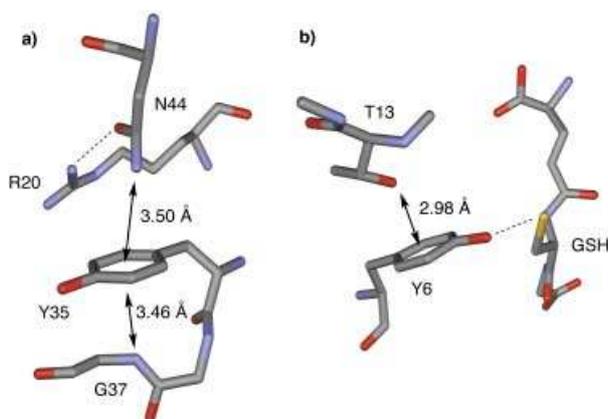
Die energetisch günstigsten Kontakte zwischen H-Brücken-Donoren und aromatischen Ringen werden als  $\pi$ -Wasserstoffbrücken bezeichnet; sie sind um einige kcal mol $^{-1}$  schwächer als klassische H-Brücken. Die oft beobachtete Kontraktion der A-H-Bindungen in solchen Anordnungen steht dabei im Gegensatz zu der bei klassischen Wasserstoffbrücken beobachteten Verlängerung der A-H-Bindung. Diese Kon-

traktion führt zu einer Verschiebung der A-H-Streckschwingungsbande im IR-Spektrum zu höheren Frequenzen, wobei die Bindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, als Anti-H-Brücken und später als blauverschobene („blue-shifting“) H-Brücken bezeichnet wurden.<sup>[180]</sup>

### 5.2. Biologische Aspekte

Jede Aminosäure enthält in ihrer Hauptkette einen potenziellen H-Brücken-Donor, und etliche verfügen sogar über zusätzliche Donorzentren in ihren Seitenketten (z. B. Lys, Arg, Asn, Gln, His), wodurch N-H/ $\pi$ -Kontakte statistisch wahrscheinlich werden. Eines der ersten Beispiele einer N-H/ $\pi$ -Wechselwirkung wurde von Perutz et al. in einer röntgenkristallographischen Studie der Wechselwirkung von Hämoglobin mit dem Wirkstoff Bezafibrat beobachtet. In diesem Komplex zeigt eine N-H-Gruppe einer Asparagin-Seitenkette in die Mitte des *p*-Chlorbenzamidringes des Wirkstoffs.<sup>[181]</sup> Viele andere Beispiele für X-H/ $\pi$ -Kontakte (X = N, O, S) können in Proteinen gefunden werden, wobei der mittlere Abstand zwischen X und der Mitte des aromatischen Ringes typischerweise 3.2–3.8 Å beträgt.<sup>[182]</sup> Peptide wurden ebenfalls als Modellsysteme herangezogen, um den Effekt von N-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen auf die Sekundärstruktur von Proteinen zu untersuchen.<sup>[183]</sup> Unter anderem wurde die Kristallstruktur des Trypsin-Inhibitors aus Rinderpankreas (BPTI) gelöst, in der eine Hauptketten-N-H/ $\pi$ -Wechselwirkung zwischen Gly 37 und Tyr 35 mit einem Abstand N...Ringmittelpunkt von 3.5 Å vorliegt. Die andere Seite des Tyrosinrings wechselwirkt in einem Abstand von 3.5 Å mit der NH<sub>2</sub>-Gruppe der Seitenkette von Asn 44 (Abbildung 17 a).<sup>[184]</sup>

Ein seltenes Beispiel für eine O-H/ $\pi$ -Wasserstoffbrücke in Proteinen liefert der Komplex des Enzyms Glutathiontransferase mit Glutathion (GSH), bei dem die Seitenkette von Thr 13 auf die aromatische Fläche von Tyr 6 gerichtet ist (Abbildung 17 b).<sup>[185]</sup> Diese Wechselwirkung senkt den p*K*<sub>s</sub>-Wert der Tyr-HO-Gruppe, erhöht ihre Fähigkeit, Wasserstoffbrücken mit der HS-Gruppe von GSH zu bilden und



**Abbildung 17.** a) N-H/ $\pi$ -Wechselwirkung im Trypsin-Inhibitor des Rinderpankreas (PDB Code: 4PTI);<sup>[184]</sup> b) O-H/ $\pi$ -Wechselwirkung der Glutathion-Transferase im Komplex mit Glutathion (GSH) (PDB-Code: 6GST).<sup>[185]</sup>

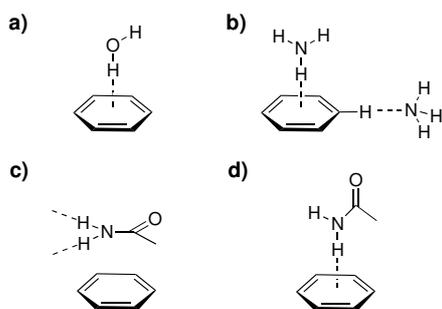
beeinflusst dadurch ihre Reaktivität.<sup>[186]</sup> Das Vorkommen von O-H/ $\pi$ - und N-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen in Proteinen wurde anhand von PDB-Recherchen detailliert untersucht.<sup>[187–191]</sup> Mitchell et al. konnten zeigen, dass sich sp<sup>2</sup>-hybridisierte Stickstoffatome bevorzugt über aromatischen Ringen anordnen.<sup>[188]</sup> In diesem Fall ist eine parallele Stapelung der N-H-Bindungen gegenüber einer T-förmigen Anordnung bevorzugt. Steiner und Koellner beschrieben kürzlich eine umfassende Strukturanalyse von X-H/ $\pi$ -H-Brücken mit 592 hoch aufgelösten Proteinkristallstrukturen.<sup>[182]</sup> Dabei stellte sich heraus, dass von elf aromatischen Aminosäuren eine als  $\pi$ -Acceptor für eine Wasserstoffbrücke mit O-H-, N-H- und S-H-Donoren zur Verfügung steht; der beste aromatische Acceptor ist Trp. Dieses relativ häufige Auftreten von Wasserstoffbrücken (trotz der gegenüber klassischen H-Brücken niedrigen Zahl) führte zu der Schlussfolgerung, dass die Kontakte eine stabilisierende Wirkung auf die Sekundärstruktur der Proteine ausüben.<sup>[192]</sup>

O-H/ $\pi$ -Kontakte treten bei Wechselwirkungen zwischen Proteinen und Wasser auf, und sofern es sich um anziehende Kräfte handelt, tragen sie zur Hydratisierungsenergie bei.<sup>[193]</sup> Auch Wassermoleküle, die mit aromatischen Ringen wie in Phe, Trp und Tyr in hydrophoben Regionen und Taschen wechselwirken, liefern einen signifikanten Beitrag zur Stabilisierung der lokalen Proteinstruktur.<sup>[194]</sup> Es wurde gezeigt, dass Kohlenstoffnanoröhren (CNTs) zum einen mit Wassermolekülen befüllt werden können, und zum anderen Wasser durch die CNTs hindurchgeleitet werden kann.<sup>[195]</sup> Des Weiteren halten sich statistischen Analysen von Proteinstrukturen zufolge Wassermoleküle generell an den Kanten von aromatischen Ringen auf, um eine C-H...O-Wechselwirkung mit den  $\delta^+$ -polarisierten Wasserstoffatomen eingehen zu können.<sup>[196]</sup> Diese Anordnung entspricht außerdem der bevorzugten Orientierung sämtlicher Typen von Sauerstoffatomen in Aminosäuren.<sup>[189]</sup>

### 5.3. Physikalische und theoretische Aspekte

Komplexe von Benzol mit Wasserstoffbrückenbildnern sind bis heute Gegenstand zahlreicher theoretischer und experimenteller Untersuchungen.<sup>[178]</sup> Insbesondere die Solvation von Benzol hat große Aufmerksamkeit auf sich gezogen.<sup>[197]</sup> Wenngleich etliche Beiträge zu diesem Thema zu nennen wären, wollen wir uns hier auf die Ab-initio-Studien von Tsuzuki et al. beziehen.<sup>[198]</sup> Die Stabilisierungsentropie einzähniger Wasserstoffbrücken zwischen Wassermolekülen und dem  $\pi$ -System von Benzol (Abbildung 18 a) wurde durch CCSD(T)-Rechnungen auf hohem Niveau bestimmt und führte zu einem Wert von  $D_0 = -2.0$  kcal mol<sup>-1</sup> (Abstand O...Zentrum = 3.4 Å),<sup>[198]</sup> der gut mit dem experimentellen Wert von  $D_0 = -2.44 \pm 0.09$  kcal mol<sup>-1</sup> übereinstimmt.<sup>[199]</sup>

Das berechnete Minimum der Potentialkurve über der aromatischen Oberfläche ist extrem flach, weshalb Benzol ein ausgezeichneter H-Brücken-Acceptor ist.<sup>[200]</sup> Der anziehende Charakter der Wechselwirkung zwischen Wasser und Benzol könnte die hohe Löslichkeit von aromatischen Kohlenwasserstoffen in Wasser gegenüber Alkanen erklären,<sup>[201]</sup> eine Eigenschaft, die auch die lg(*P*<sub>OW</sub>)-Werte (*P*<sub>OW</sub>: Verteilungs-



**Abbildung 18.** Bevorzugte Wechselwirkung von Benzol mit Wasser (a), Ammoniak (b) und Amidinen (c, d).

koeffizient Octanol/Wasser) von Benzol (2.13) und Cyclohexan (3.44) widerspiegeln.<sup>[202]</sup>

Ein anderes Modellsystem für Wasserstoffbrücken zu aromatischen Ringen in Proteinen ist der Benzol-Ammoniak-Komplex.<sup>[203]</sup> Der H-Brücken-Donor  $\text{NH}_3$  wechselwirkt schwächer mit aromatischen Ringen als  $\text{H}_2\text{O}$ , was auf die niedrigere Elektronegativität von Stickstoff gegenüber Sauerstoff zurückgeführt werden kann.<sup>[203]</sup> Die Stabilisierungsenthalpie von Wasserstoffbrückenbindungen zum  $\pi$ -System von Benzol (Abbildung 18b) wurde in der Gasphase bestimmt.<sup>[204]</sup> Der experimentelle  $D_0$ -Wert ( $-1.84 \pm 0.12 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) ähnelt demnach dem  $D_0$ -Wert aus CCSD(T)-Rechnungen ( $-1.61 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  $d(\text{N} \cdots \text{Zentroid}) = 3.6 \text{ \AA}$ ).<sup>[198, 205]</sup> Die berechneten  $D_0$ -Werte der Ammoniakbindung an den Benzolkanten durch C-H $\cdots$ N-Kontakte waren jedoch etwas niedriger (d.h. günstiger) (Abbildung 18b). Ammoniak kann natürlich nur bedingt als Modell für die Seitenkette von Lys aufgefasst werden, da Lys unter physiologischen Bedingungen überwiegend in protoniertem Zustand vorliegt und deshalb häufig an Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen beteiligt ist (Abschnitt 6). H-Brücken zwischen dem  $\pi$ -System von Arenen und Thiolen wurden durch Ab-initio-Rechnungen und Analyse von Proteindatenbanken untersucht (Wechselwirkungen zwischen divalentem Schwefel und Arenen sind in Abschnitt 8 beschrieben).<sup>[206]</sup> Gemäß Ab-initio-Rechnungen auf hohem Niveau der Theorie beträgt die Stabilisierungsenthalpie aufgrund dieser Wechselwirkung bis zu  $-2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; die Aren-Thiol-H-Brücke ist damit stärker als die entsprechenden durch Amino- und Hydroxygruppen gebildeten H-Brücken. Trotzdem sollte erwähnt werden, dass von den hier betrachteten 609 röntgenkristallographisch ermittelten Proteinstrukturen nur vier eine Wasserstoffbrücke zwischen Cystein und Phenylalanin enthalten (von 2542 Cys-Seitenketten bildeten 1860 Disulfidbrücken).

H-Brücken setzen sich aus elektrostatischen (ES), dispersiven, Ladungstransfer-, Austausch-Abstoßungs („exchange repulsion“, EX)- und Polarisationsbeiträgen zusammen. Bei klassischen, mittelstarken H-Brücken machen die ES- und EX-Anteile mehr als 80% der Wechselwirkungsenergie aus.<sup>[72]</sup> Durch die Auftrennung der Bindungsenergie von X-H/ $\pi$ -Kontakten in Einzelbeiträge können die bei Variation von X beobachteten Wechselwirkungsunterschiede erklärt werden: Wie aufgrund der Elektronegativität der Atome erwartet wird, nimmt der elektrostatische Anteil von X in der

Reihe X=C über N bis O zu, während die dispersiven und repulsiven Anteile im Wesentlichen konstant bleiben.<sup>[198]</sup>

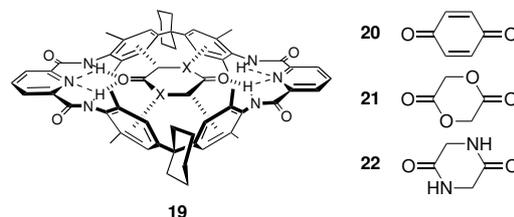
Gemäß einer Suche nach X-H/ $\pi$ (Phenyl)-Wechselwirkungen in der CSD ist die optimale T-förmige Anordnung, bei der das H-Atom ins Zentrum des aromatischen Ringes zeigt, selten. Vielmehr wird bevorzugt eine Anordnung eingenommen, die die direkte Wechselwirkung von X-H mit einem Kohlenstoffatom des Ringes zulässt.<sup>[207]</sup> X-H/ $\pi$ -Wasserstoffbrücken wurden zwar schon vor vielen Jahren erkannt, treten in biologischen Systemen im Allgemeinen aber eher selten auf.<sup>[208]</sup>

Um ein besseres Modell für die Wechselwirkungen zwischen Arenen und den Amid-Funktionalitäten in der Hauptkette von Proteinen zu entwickeln, wurden MP2-Rechnungen von Benzol-Formamid-Komplexen ausgeführt. Als Ergebnis wurde erhalten, dass zwei energetisch ähnliche Komplexkonformationen, die parallele Stapelung (Abbildung 18c) und die rechtwinklige, T-förmige Anordnung mit einer N-H/ $\pi$ -Wechselwirkung (Abbildung 18d),<sup>[210]</sup> eine signifikante Stabilisierungsenergie von  $-4.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  aufweisen.<sup>[209]</sup> Das Pyrroldimer hat ebenfalls ähnlich wie Benzol eine T-förmige Struktur, bei der die N-H-Bindung des einen Ringes auf das  $\pi$ -System des benachbarten Ringes gerichtet ist.<sup>[211]</sup>

Der Ursprung des chaotropischen Effekts von Harnstoff und Guanidiniumionen in Wasser und in der Gasphase wurde mithilfe von Monte-Carlo-Simulationen durch Jorgensen und Mitarbeiter untersucht. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass direkte Wechselwirkungen dieser Spezies mit den aromatischen Ringen sowohl durch  $\pi$ -Stapelung als auch durch T-förmige Anordnungen die Proteindenaturierung erleichtern.<sup>[212]</sup>

#### 5.4. Untersuchungen mit synthetischen Rezeptoren

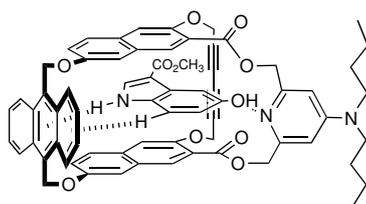
Anders als  $\pi$ - $\pi$ -Arenwechselwirkungen wurden H-Brücken zu  $\pi$ -Systemen in der Supramolekularen Chemie bislang nicht eingehend analysiert. Hunter und Mitarbeiter untersuchten die Einschlusskomplexierung von Sechsring-Dicarbonylverbindungen durch das Cyclophan **19** (Abbildung 19).<sup>[213]</sup> Durch  $^1\text{H-NMR}$ -Titrations in  $\text{CDCl}_3$  wurden Assoziationskonstanten ( $K_a$ ) der 1:1-Komplexe von **19** mit **20** ( $2.3 \pm 0.4 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ), **21** ( $3.4 \pm 0.6 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ) und **22** ( $1.0 \pm 0.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ ) erhalten. Alle drei Komplexe werden aufgrund von H-Brücken zwischen den beiden C=O-Gruppen des Gast-



**Abbildung 19.** Einschlusskomplexierung von cyclischen 1,4-Dicarbonylverbindungen durch den makrocyclischen Tetraamidrezeptor **19**. Der mit dem Diamid **22** gebildete Komplex wird zusätzlich durch N-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen stabilisiert.<sup>[213, 214]</sup>

moleküls und den vier Amid-N-H-Gruppen des Wirts und der Komplex des Diamids **22** durch zusätzliche N-H/ $\pi$ -Kontakte stabilisiert (Abbildung 19). Anhand der Kristallstruktur von **19-22** konnte eindeutig belegt werden, dass die Amid-N-H-Gruppen von **22** direkt auf aromatische Ringe des Rezeptors gerichtet sind.<sup>[214]</sup> Wegen der hinreichend starken Komplexbildung von **22** bildet sich der Komplex **19-22** sogar in Wasser ( $70\text{ M}^{-1}$ ). Auf der Grundlage von chemischen Doppelmutationszyklen konnten Hunter und Mitarbeiter den Beitrag der Freien Gibbs-Energie einzelner N-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen auf  $\Delta\Delta G = -1.1 \pm 0.1\text{ kcal M}^{-1}$  abschätzen.<sup>[215]</sup> Dieser Beitrag ist somit höher als der in ähnlichen Studien für C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen errechnete Wert, was auf die höhere Acidität des N-H-Donors (in diesem Fall des Pyrrols) gegenüber dem C-H-Donor (einem Phenylring; siehe Abschnitt 4.3.2) zurückzuführen ist.

Ein anderes Beispiel für N-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen in einem supramolekularen Komplex wurde von Cloninger und Whitlock vorgestellt,<sup>[216]</sup> die den Komplex eines Serotonin-Mimetikums (Methyl-5-hydroxy-3-indolcarboxylat) mit einem makrobicyclischen Cyclophanrezeptor untersuchten ( $K_a = 4840 \pm 1280\text{ M}^{-1}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 298 K; Abbildung 20). Die durch die Komplexbildung ausgelöste starke Tieffeldverschiebung des Gast-NH-Protons im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\Delta\delta = 5.46\text{ ppm}$ ) untermauert die vorgeschlagene T-förmige N-H/ $\pi$ -Wechselwirkungsgeometrie.

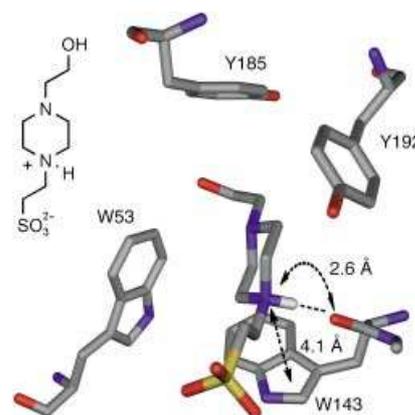


**Abbildung 20.** N-H/ $\pi$ -Wechselwirkung im Komplex aus einem makrobicyclischen Cyclophanrezeptor und einem Serotonin-Mimetikum.<sup>[216]</sup>

## 6. Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen

### 6.1. Einführende Bemerkungen

Die Kation- $\pi$ -Wechselwirkung zwischen einem protonierten HEPES-Puffer-Molekül (*N*-2-Hydroxyethylpiperazin-*N*-2-ethansulfonsäure) und Trp in der aktiven Tasche eines Acetylcholin(ACh)-bindenden Proteins (Abbildung 21)<sup>[217]</sup> liefert einen Hinweis darauf, dass diese Kontakte entscheidend zur Struktur und Funktion von Biomolekülen<sup>[7, 218, 219]</sup> beitragen. Gegenüber den ersten Strukturstudien, gemäß denen eine Amin-Aren-Wechselwirkung zwischen positiv polarisierten N-H-Gruppen und aromatischen Aminosäure-Seitenketten in Proteinen vorgeschlagen wurde, konnte somit ein bedeutender Fortschritt beim Verständnis der ACh-Bindung erzielt werden.<sup>[181, 190, 220]</sup> Das protonierte tertiäre Ammoniumzentrum befindet sich in einer „Box“ aus vier aromatischen Resten. Darin ist es in engem Kontakt mit Trp143 (4.1 Å) und geht analog zu zahlreichen



**Abbildung 21.** Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen einem HEPES-Molekül und Trp143 in der ACh-Bindungstasche eines ACh-bindenden Proteins.<sup>[217]</sup> Die meisten H-Atome wurden der Übersicht wegen weggelassen.

nicotinischen ACh-Rezeptoragonisten Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen ein.<sup>[221–223]</sup>

Das gegenwärtig starke Interesse an Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen in der Strukturbiologie<sup>[218, 224]</sup> geht hauptsächlich auf die genannten und andere Entdeckungen zurück. Ihre heutige Definition beruht auf frühen Untersuchungen mit chemischen Modellsystemen in Lösung in der Arbeitsgruppe um Dougherty, die ihre Energetik aufklärten und sie als eine allgemein auftretende nichtkovalente Wechselwirkung identifizierten.<sup>[7]</sup> Dank hochentwickelter massenspektrometrischer Techniken, Computermethoden und der Entwicklung von Routineverfahren für Experimente mit biologischen Systemen haben sich die Möglichkeiten zur separaten Untersuchung von Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen und anderen schwachen, nichtkovalenten Wechselwirkungen in den letzten Jahren stark verbessert.

In ihrer wegweisenden Übersicht arbeiteten Ma und Dougherty<sup>[7]</sup> die wesentlichen Merkmale der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung heraus, darunter strukturelle und energetische Aspekte, ihre Anwendung und ihre biologische Bedeutung. Mittlerweile sind weitere, stärker fokussierte Übersichten erschienen, die die Bedeutung dieser Wechselwirkung in der Strukturbiologie<sup>[218]</sup> und ihren Beitrag zur Ligandenstruktur und Katalyse<sup>[224]</sup> sowie theoretische Untersuchungen<sup>[178]</sup> und Anwendungen in der Wirt-Gast-Chemie darlegen.<sup>[225–230]</sup> Wir beschränken uns hier bewusst auf die neuesten Beiträge, die sich in erster Linie mit den energetischen Merkmalen der Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen befassen; der Schwerpunkt liegt dabei auf experimentellen Studien mit synthetischen Rezeptoren und biologischen Makromolekülen, wobei wesentliche Beiträge aus Gasphasen-, Festphasen- und theoretischen Untersuchungen ebenfalls erwähnt werden sollen.

### 6.2. Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen mit Ammonium- und Iminiumionen

#### 6.2.1. Energetische Aspekte aus der Wirt-Gast-Chemie

Dougherty und Mitarbeiter fanden, dass das anionische Cyclophan **23a** (Abbildung 22) in einem wässrigen Boratpuf-

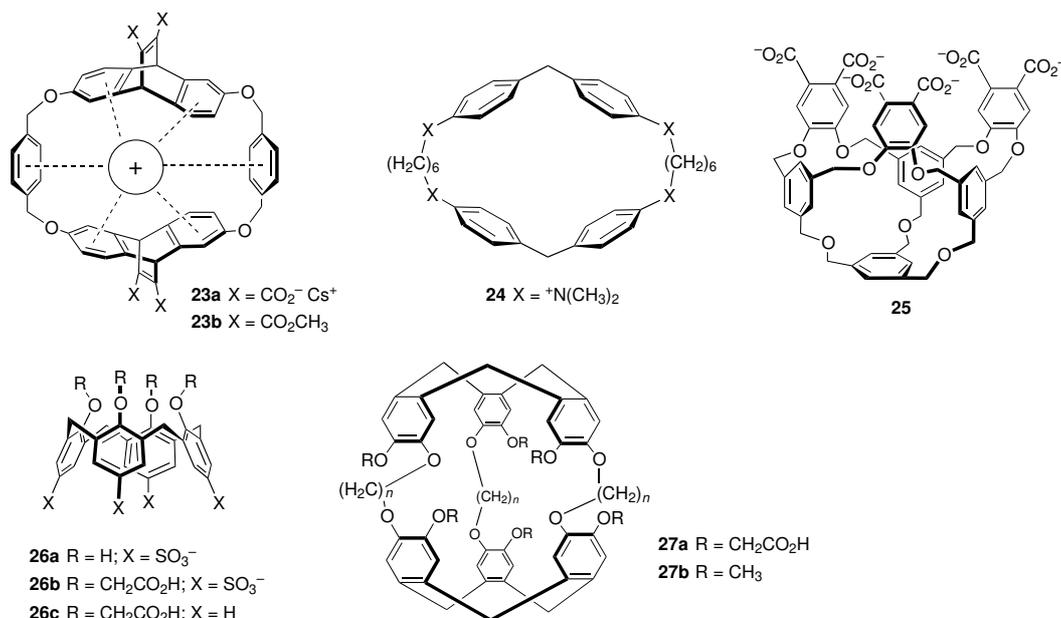


Abbildung 22. Wirtmoleküle, die zur Untersuchung von Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen eingesetzt wurden.

fer (pD 9) ein weitaus besserer Rezeptor für quartäre Ammonium- und Iminiumionen ist, als für die entsprechenden Neutralmoleküle.<sup>[7,231]</sup> So ist der Komplex aus **23a** und dem Methylchinoliniumion um 2.2 kcal mol<sup>-1</sup> stabiler als der entsprechende Chinolinkomplex (Tabelle 4), obschon der kationische Gast um 46.5 kcal mol<sup>-1</sup> besser solvatisiert wird als die Neutralbindung.<sup>[7,232]</sup> Der Wirt **23a** komplexiert auch den Neurotransmitter ACh mit  $K_a = 20000 \text{ M}^{-1}$  ( $-\Delta G = 5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Anhand dieses Ergebnisses wurde postuliert, dass ACh durch Acetylcholinesterase in einem ähnlichen Bindungsmotiv – d. h. in einer aromatischen Bindungstasche, und nicht in einer Carboxylat- oder Phosphat-reichen Umgebung – gebunden wird. Mithilfe der Röntgenstruktur des Enzyms aus dem Pazifischen Zitterrochen, *Torpedo californica*, konnte tatsächlich das Vorliegen einer Oniumion-

Bindungstasche nachgewiesen werden. Es wurde ein Modell der ACh-Komplexierung entwickelt, demzufolge das quartäre Ammoniumion nicht mit einer negativ geladenen Bindungstasche, sondern mit einigen der 14 aromatischen Gruppen, die das aktive Zentrum abgrenzen, wechselwirkt.<sup>[233]</sup>

Aufbauend auf den frühen Untersuchungen von Dougherty et al. hat sich das heute allgemein akzeptierte „elektrostatische Modell“ der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung durchgesetzt, demzufolge eine elektrostatische Anziehung zwischen dem Kation und dem mit dem  $\pi$ -System assoziierten permanenten Quadrupolmoment besteht.<sup>[7]</sup> Ein Austausch der beiden *p*-Phenylen-Brücken in **23a** durch Cyclohexan-1,4-diyl-Gruppen schwächt dementsprechend die Bindung von quartären Ammonium-Gästen erheblich. Allerdings müssen auch die Beiträge der Wechselwirkungen zwischen den positiv polarisierten C-H-Resten des Oniumions und dem polarisierten  $\pi$ -System (siehe Abschnitt 5) berücksichtigt werden.<sup>[234]</sup> Anders ausgedrückt wird im Komplex das positiv geladene Oniumion durch die aromatischen Ringe des Wirtes durch C-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen solvatisiert.

Bindungsstudien von Schneider et al.<sup>[235,236]</sup> (Abbildung 22) mit dem Tetraazacyclophan **24** in Wasser sowie Untersuchungen mit anderen Modellsystemen<sup>[237–239]</sup> untermauern diese Beobachtungen. Lineare-Freie-Energie-Beziehungen zufolge ist die Freie Bindungsenthalpie proportional zur Zahl der aromatischen Ringe, die ein kationisches Zentrum umgeben, wobei der Freie-Enthalpie-Gewinn pro Ring bis zu 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> betragen kann. Weitere frühe Studien mit Wirt-Gast-Systemen in wässriger Lösung, darunter den Cyclophanrezeptoren **25–27**,<sup>[240–245]</sup> brachten die bis heute effizientesten Oniumionen-Rezeptoren hervor. Zudem wurde eindrucksvoll bestätigt, dass mehrfache Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen, vor allem solche in Komplexen von Wirtssystemen mit elektronenreichen konkaven aromatischen

Tabelle 4: Freie Komplexierungsenthalpie  $\Delta G^\circ$  von 1:1-Komplexen von **23a** in wässrigem deuteriertem Boratpuffer (pD 9) und **23b** in CDCl<sub>3</sub> ( $T = 295 \text{ K}$ ).<sup>[231]</sup>

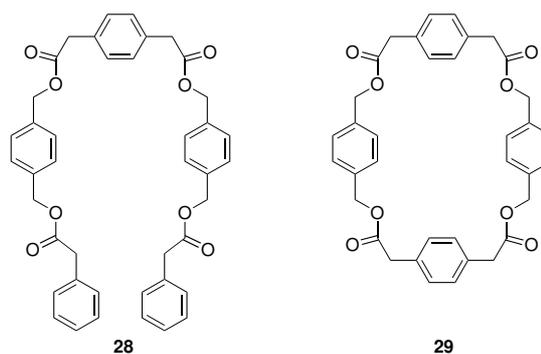
Gast	<b>23a</b> – $\Delta G^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	<b>23b</b> – $\Delta G^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]
	6.7	2.1
	7.6	3.5
	5.4	0.0
	7.2	2.5
	6.3	0.2

Oberflächen (siehe Abschnitt 4.3.1),<sup>[126,246]</sup> den mit der Bindung von Kationen oder Ionenpaaren (siehe unten) in wässriger Lösung verbundenen Desolvationsnachteil kompensieren können.<sup>[247]</sup> Die Untersuchungen wurden bereits ausführlich beschrieben und zusammengefasst.<sup>[7,225,226]</sup>

Auch wenn Untersuchungen mit synthetischen Rezeptoren mittlerweile auf die Gas-<sup>[248]</sup> und Festphase<sup>[249]</sup> ausgedehnt wurden, beruht unser Wissen über die Energetik von Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen nach wie vor größtenteils auf Studien in Lösung. Nach jüngsten kalorimetrischen Studien hat die Bindung von quartären Ammoniumionen durch Calixaren-Wirte eine enthalpische Triebkraft ( $\Delta H^\circ < 0$ ) mit einer partiell kompensierenden, ungünstigen entropischen Komponente ( $\Delta S^\circ < 0$ ).<sup>[250,251]</sup> Die Daten für die Wirte **26b** und **26c** (Tabelle 5), die Tetramethylammonium(TMA)- und *N,N,N*-Trimethylanilinium(TMAN)-Ionen binden, ergeben, dass die Komplexierungsentropien ( $T\Delta S^\circ$ ) etwas weniger ungünstig sind als bei der Komplexierung von neutralen Gastmolekülen in Wasser als Lösungsmittel (siehe Abschnitt 2, Tabelle 1). Dies kann mit einer günstigeren Desolvationsentropie der Ammonium-Gäste gegenüber derjenigen der entsprechenden neutralen Moleküle erklärt werden (d. h.  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$  gegenüber  $(\text{CH}_3)_4\text{C}$ ).<sup>[252]</sup> Des Weiteren unterstützen die Sulfonat-substituenten im Wirt **26b** die Desolvatisierung des kationischen Gastes in größerem Maße als im Fall des Komplexes des neutralen **26c** ( $\Delta(T\Delta S^\circ) = -1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Tabelle 5).<sup>[253,254]</sup>

In den letzten Jahren wurden Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zur Komplexierung einer Vielzahl biologisch relevanter Kationen in wässriger Lösung genutzt. Die von Schrader und Mitarbeitern beschriebenen Phosphonat-Aminosäurerezeptoren kombinieren Ionenpaarwechselwirkungen mit Kation- $\pi$ -Kontakten zur effizienten Bindung von Aminosäuren (z. B. Lys, His und Arg),<sup>[255]</sup> Adrenalin<sup>[256]</sup> und kleineren Peptiden (z. B. der RGD-Sequenz).<sup>[257]</sup> Gleichermäßen effizient komplexieren die von Klärner und Schrader et al. eingesetzten molekularen Klammern *N*-Alkylpyridiniumsalze wie  $\text{NAD}^+$ , ein Molekül von beachtlicher Größe, in wässriger Lösung ( $-\Delta G = 4.9\text{--}5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[258,259]</sup> Die Triebkraft dieser hydrophoben Bindungsprozesse sind erneut Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen (und nicht Salzbrückenbildung), was deren Bedeutung für die Stabilisierung von Proteinstrukturen und die Substraterkennung in der Biologie untermauert.

Wasser wird zwar oft als das „biologisch relevanteste“ Medium zur Untersuchung von Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen angesehen, allerdings ist die Messung der intrinsischen Bindungsaffinität zwischen einem Kation und einer  $\pi$ -Oberfläche in wässriger Lösung wegen konkurrierender Effekte problematisch.<sup>[253]</sup> Schwierigkeiten bereiten u. a. unterschied-



**Abbildung 23.** „Offener“ (**28**) und „geschlossener“ Cyclophanrezeptor (**29**), die quartäre Ammoniumionen in  $\text{CDCl}_3$  ähnlich gut komplexieren.<sup>[253]</sup>

liche Solvatationseigenschaften von Wirt und Gast, der hydrophobe Effekt sowie eventuelle elektrostatische Wechselwirkungen zwischen dem Kation und einem negativ geladenen Wirt (die jedoch im Allgemeinen durch Kontrollexperimente ausgeschlossen werden können). Dougherty und Mitarbeiter wiesen nach, dass Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen die Einschlußkomplexierung von Oniumionen auslösen ( $-\Delta G^\circ = 2\text{--}3 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Tabelle 4), obwohl die Triebkräfte für unpolare Komplexierung (Dispersion und Desolvation) in organischen Lösungsmittel wie  $\text{CDCl}_3$  zu schwach sind, um die Bindung von neutralen Gästen mit Chinolin zu ermöglichen. Andere Arbeiten mit Cryptophanen ergaben eine unerwartet starke Komplexierung von TMA durch **27b** (Abbildung 22) in  $[\text{D}_2]\text{TCE}$  (TCE: Tetrachlorethan) mit  $K_a = 225\,000 \text{ M}^{-1}$ , entsprechend  $-\Delta G^\circ = 7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,<sup>[244]</sup> ein Wert, der den  $\Delta G^\circ$ -Wert in der Gasphase ( $3.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) für die Wechselwirkung von TMA mit einem einzigen Benzolring bedeutend übersteigt.<sup>[260]</sup> Das TMA-Kation bevorzugt eindeutig die Solvatation durch die aromatischen Ringe des Wirtes **27b** gegenüber der Solvatation durch das Chloralkansolvens.

Die durch Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen vermittelte Wirt-Gast-Komplexierung in organischen Lösungen bleibt Gegenstand umfangreicher Forschungen. Als die vielseitigsten Rezeptor-Grundgerüste werden Cyclophane,<sup>[261–263]</sup> cyclische Peptide<sup>[128,254,264,265]</sup> und molekulare Klammern<sup>[266]</sup> verwendet. Bemerkenswerte Beispiele neuerer Zeit sind die acyclischen „Open-Phan“-Rezeptoren von Roelens und Torriti, z. B. **28** (Abbildung 23), die TMA- und ACh-Pikrate in  $\text{CDCl}_3$  ohne inhärente makrocyclische Präorganisation binden.<sup>[253]</sup> Der offenkettige, **28**, und der cyclische Rezeptor, **29**, bilden mit Tetramethylammoniumpikrat Komplexe mit ähnlichen freien Bindungsenthalpien ( $-\Delta G^\circ = 7.0$  bzw.  $7.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Die Resultate verdeutlichen, dass eine lose Assoziation zumindest ausreichend, wenn nicht sogar erforderlich ist, um eine starke Bindung von quartären Ammoniumspezies durch aromatische Wirte (d. h., der Kontakt des Kations mit der  $\pi$ -Oberfläche ist maxi-

**Tabelle 5:** Thermodynamische Parameter der Komplexierung von TMA- und TMAN-Ionen ( $\text{Cl}^-$ -Salze) durch die Calixarene **26b** and **26c** in Wasser (pH 7,  $T = 298 \text{ K}$ ).<sup>[a]</sup>

Wirt	Gast	$\lg K_a$	$\Delta G_{298\text{K}}^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta H_{293\text{K}}^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$T\Delta S_{293\text{K}}^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]
<b>26b</b>	TMA	3.5(1)	-4.8(1)	-5.8(3)	-0.9(3)
<b>26c</b>	TMA	2.1(1)	-2.1(1)	-5.2(3)	-2.4(3)
<b>26c</b>	TMAN	2.2	-3.0	-4.9	-1.9

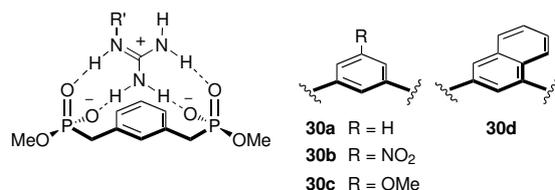
[a] Standardabweichung  $\sigma$  in Klammern; zu weiteren Details siehe Lit. [251].

miert) zu erzielen.<sup>[232]</sup> Anders ausgedrückt bestimmen die „Solvatationsbedürfnisse“ des Oniumions die Konformation des Wirtes im Komplex. Durch Anwendung des Additivitätsprinzips auf der Basis von Lineare-Freie-Energie-Beziehungen<sup>[238]</sup> wurde das Freie-Enthalpie-Inkrement der Wechselwirkung von TMA und ACh mit einzelnen aromatischen Ringen zu  $-\Delta\Delta G = 0.46 \text{ kcal mol}^{-1}$  bzw.  $0.45 \text{ kcal mol}^{-1}$  errechnet. Die Werte stimmen ausgezeichnet mit früheren Werten von Schneider et al. überein.<sup>[237,238]</sup>

### 6.2.2. Substituenteneffekte und elektrostatische Aspekte

Die elektrostatische Komponente liefert zwar nicht die gesamte Bindungsenergie der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung (ca. 60 % für viele Arene<sup>[267,268]</sup>), dennoch konnten Dougherty und Mitarbeiter zeigen, wie Betrachtungen von molekularen elektrostatischen Potentialflächen (MEPs) zum Verständnis der Kation- $\pi$ -Bindung genutzt werden können.<sup>[7,268–270]</sup> Beispielsweise werden Unterschiede in der Bindungsenergie bei Alkalimetallionen- $\pi$ -Wechselwirkungen mit einer Kombination aus elektrostatischen Effekten und Kationen-induzierter Polarisation fast vollständig erklärt.<sup>[271,272]</sup> Während bei der Übertragung dieser Analysen auf Ammoniumionen, die stärkere Dispersionwechselwirkungen als die „härteren“ Alkalimetalle eingehen,<sup>[178,212,234,267,273–275]</sup> Vorsicht geboten ist, untermauern jüngste Arbeiten in Lösung die anhand der MEPs erwarteten Trends. So führt die Modulierung des elektrostatischen Potentials (ESP) des zentralen Benzolringes der Rezeptoren **30a–c** (Abbildung 24) z. B. beim Übergang von **30a** (R = H) zu **30b** (R = NO<sub>2</sub>) zu einer Abnahme der Bindungsaffinität für Guanidiniumderivate um 0.2–0.3 kcal mol<sup>-1</sup> in Me<sub>2</sub>SO.<sup>[276]</sup> Gleichmaßen nimmt die Freie Komplexierungsenthalpie  $-\Delta G$  beim Übergang von **30b** (R = NO<sub>2</sub>) zu **30c** (R = OMe) um 0.5–0.6 kcal mol<sup>-1</sup> zu. Über ähnliche Substituenteneffekte bei der Komplexbildung von Ammoniumsalzen durch cyclische Peptidrezeptoren wurde berichtet.<sup>[128]</sup> Das Einfügen eines Naphthalin-Spacers in **30d** ergibt eine Kationenaaffinität, die äquivalent zu der von **30c** ist (d. h. 0.2–0.4 kcal mol<sup>-1</sup> größer als die von **30a**), was den Effekt der Arenausdehnung (d. h. der Polarisierbarkeit) auf die Bindung gut demonstriert. Dieses Resultat stimmt qualitativ mit jüngsten Ab-initio-<sup>[268]</sup> und DFT-Rechnungen<sup>[277]</sup> zu Na<sup>+</sup>-Benzol- und Na<sup>+</sup>-Naphthalin-Komplexen überein.

Hunter et al. berichteten über die Anwendung ihres chemischen Doppelmutationszyklus (siehe Abschnitt 4) zur Untersuchung der Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen



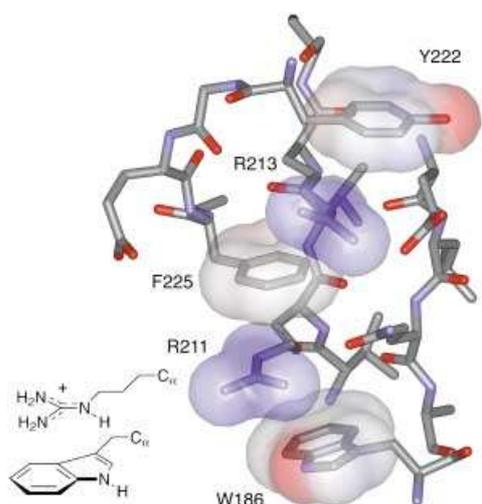
**Abbildung 24.** Substituenteneffekte und die Größe der aromatischen „Plattform“ modulieren die Fähigkeit zur Kationenbindung in synthetischen Guanidinium-Rezeptoren.<sup>[276]</sup>

Pyridiniumkationen und substituierten Phenylringen in Chloroform.<sup>[278]</sup> Wiederum wurde eindeutig nachgewiesen, dass die Stärke der Wechselwirkung von der Elektrostatik der einzelnen Komponenten abhängt; das berechnete Freie-Enthalpie-Inkrement der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung,  $-\Delta\Delta G$ , nimmt dabei beim Übergang von elektronenreichen (-NMe<sub>2</sub>) zu elektronenarmem (-NO<sub>2</sub>) Phenylringen um 2.5 kcal mol<sup>-1</sup> ab. Diese Tendenz wird durch einen Hammett-Plot mit einer steilen positiven Steigung gut wiedergegeben. Dabei fällt auf, dass die Rolle des Anions in diesen Systemen nicht direkt angesprochen wurde, obwohl das Kation vermutlich als Ionenpaar bindet.

### 6.2.3. Gegenioneneffekte und Salzbrücken

Die Existenz von festen Ionenpaaren in polaren aprotischen Umgebungen<sup>[279]</sup> führt zu einem substanziellen elektrostatischen Beitrag des Anions zur Kationenbindung. Eine Abhängigkeit der Kationenbindung vom Gegenion wurde zwar häufig notiert<sup>[262,280,281]</sup> – meist im Zusammenhang mit Studien zu ditopen Rezeptoren<sup>[282]</sup> –, allerdings erst vor kurzem systematisch erforscht.<sup>[253,263,283–285]</sup> Anhand zahlreicher Studien wurde gezeigt, dass die Stabilität aromatischer Wirt-Kation-Komplexe (u. a. mit TMA-, ACh- und NMP(*N*-Methylpyridinium)-Kationen) in CDCl<sub>3</sub> oder [D<sub>2</sub>]TCE in Abhängigkeit von den Gegenionen entsprechend folgender Reihe abnimmt: Pikrate > Trifluoracetate > I<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > Tosylate  $\approx$  Acetate.<sup>[263,265,281,284,286]</sup> Diese Reihenfolge lässt sich auf den ersten Blick durch unterschiedliche Ionengrößen (bei den sphärischen Halogenidionen) oder Ionenpaar-Dissoziationsenergien scheinbar einfach erklären. Bartoli und Roelens konnten in Untersuchungen mit Cyclophansystemen wie **29** die Gegenioneneffekte detaillierter beleuchten und eine lineare Korrelation zwischen der Freien Bindungsenthalpie ( $-\Delta G^\circ$ ) und der Löslichkeit des Ammoniumsalzes (lg *S*) (CDCl<sub>3</sub>) nachweisen.<sup>[285]</sup> Kationen von Ionenpaaren, in denen die Kationen und Anionen nur schwach wechselwirken (d. h. bei größeren, ladungsdiffusen Kationen wie TMA und ACh und hoch ladungsdispersiven Anionen), werden stärker gebunden. Solche Salze (Ionenpaare) haben dementsprechend die niedrigsten Löslichkeiten. Zudem wurde eine lineare Korrelation zwischen der berechneten und der experimentellen Freien Bindungsenthalpie ( $-\Delta G^\circ$ ) gefunden. Die Extrapolation von  $-\Delta G^\circ$  zu dem Wert, der die Aren-TMA-Bindung in Abwesenheit des Gegenions beschreibt, ergibt, dass mehr als 80 % der Bindungsenergie durch die Anwesenheit des Anions verloren geht.<sup>[287]</sup>

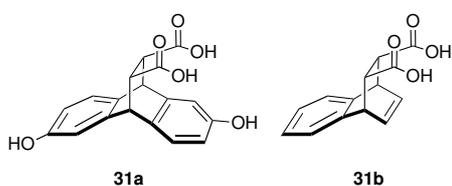
Die Schlussfolgerung, dass die Ladungsdichte des Gegenions die Ladungspolarisation des Kations beeinflusst, war schon längere Zeit anhand von Proteinstudien postuliert worden. Die ersten kristallographischen Analysen von Proteinen ergaben, dass sich aromatische Aminosäure-Seitenketten häufig in der unmittelbaren Umgebung von Salzbrücken befinden.<sup>[188,191,222,288,289]</sup> In einer Vielzahl von Computerrechnungen wurden die Ammonium-Benzol- (siehe oben) und Ammonium-Carboxylat-Wechselwirkungen unabhängig voneinander betrachtet, um ihre intrinsischen Energien und Solvatationsabhängigkeiten aufzuklären.<sup>[290]</sup> Zudem haben Ab-initio-Rechnungen gezeigt, dass in Wasser eine Kation-



**Abbildung 25.** Alternierende kationische (Arg, Lys) und aromatische (Tyr, Phe, Trp) Aminosäurereste in der Kristallstruktur der extrazellulären Domäne des menschlichen Wachstumshormons (hGH<sub>r</sub>) (PDB-Code: 3HHR).<sup>[291]</sup> Die Van-der-Waals- und elektrostatischen Potentialflächen (blau: positiv, rot: negativ) der Seitenketten wurden mithilfe von WebLabViewer (ViewerPro V.5.0, Accelrys, San Diego) dargestellt. Wasserstoffatome sind der Übersicht wegen ausgelassen.

$\pi$ -Wechselwirkung stabiler sein sollte als eine analoge Salzbrücke ( $-\Delta\Delta G_{\text{bind}} \approx 2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[289]</sup> Systematische Datenbankanalysen haben die Tendenz von Lys und Arg bestätigt, Wechselwirkungen mit aromatischen Aminosäure-Seitenketten einzugehen.<sup>[218,274]</sup> Ein Beispiel dafür ist die anhand der Kristallstruktur des menschlichen Wachstumshormonrezeptors (hGHR)<sup>[291,292]</sup> nachgewiesene Präferenz von Arg, facial mit Trp in Wechselwirkung zu treten (Abbildung 25).<sup>[218]</sup>

Die Analyse von ternären Komplexen, die Salzbrücken und Arene enthalten, wurde erst kürzlich anhand von Computeranalysen<sup>[289,293]</sup> und Synthesestudien angegangen.<sup>[171,294]</sup> Beispielsweise entdeckten Dvornikovs und Smithrud anhand der von ihnen entwickelten Rezeptoren (Abbildung 26), dass einerseits Arg- und Lys-Derivate in Wasser

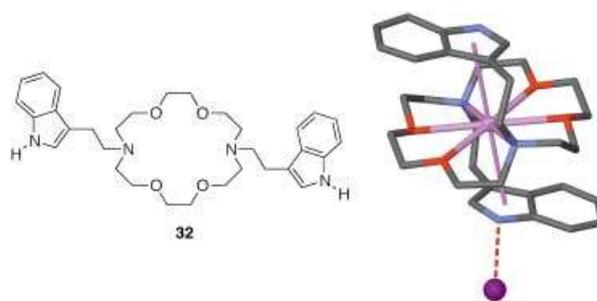


**Abbildung 26.** Die Rolle von aromatischen Resten in der Stabilisierung von Salzbrückenbindungen: Rezeptor **31a** bindet Arg- und Lys-Derivate in wässrigem Phosphatpuffer, **31b** dagegen nicht.<sup>[171]</sup>

(Natriumphosphatpuffer, pH 7.5) durch die Carboxylate von **31a** ( $-\Delta G^\circ = 1.2\text{--}1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) gebunden werden, andererseits aber keine Bindung zum Rezeptor **31b**, dem die zusätzliche aromatische Fläche fehlt, ausgebildet wird.<sup>[171,295]</sup>

### 6.3. Alkalimetallkation- $\pi$ -Wechselwirkungen

Es ist bekannt, dass Alkalimetallkationen<sup>[296–298]</sup> und die in diesem Aufsatz nicht behandelten Übergangsmetallionen<sup>[298,299]</sup> Komplexe mit Benzol und anderen aromatischen Molekülen in der Gasphase bilden. Die Wechselwirkungsenergie ist im Allgemeinen hoch ( $-18.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  für  $\text{K}^+\text{-Benzol}$ ),<sup>[297]</sup> und die Ion-Molekül-Bindungsenergie folgt dem erwarteten elektrostatischen Trend (d. h.  $\text{K}^+ < \text{Na}^+ < \text{Li}^+$ ).<sup>[300]</sup> In wässriger Lösung allerdings kann ein aromatischer Ring bezüglich der Solvatation von Alkalimetallkationen nicht mit einzelnen Wassermolekülen konkurrieren.<sup>[301]</sup> Mehrere Übersichten zu Alkalimetallkation- $\pi$ -Wechselwirkungen wurden von Gokel und Mitarbeitern publiziert,<sup>[228–230,302]</sup> die in ihren eigenen Arbeiten Kronenether-abgeleitete Rezeptoren einsetzen, um die Alkalimetallkation- $\pi$ -Komplexierung in Lösung und in fester Phase zu quantifizieren. Abbildung 27 zeigt die Struktur des Kaliumkomplexes des Di(indolyl)-



**Abbildung 27.** Alkalimetall- $\pi$ -Wechselwirkungen in der Festphase. Der Di(indolyl)-Kronenetherrezeptor **32** bindet Kaliumiodid in einem Sandwichkomplex mit einem  $\text{K}^+\cdots\text{Aren}$ -Abstand von  $3.45 \text{ \AA}$ .<sup>[303]</sup> Das Iodid-Gegegnion ist als violette Kugel dargestellt.

Rezeptors **32** im Kristall; charakteristisch für diesen und eine Reihe ähnlicher Komplexe ist die Sandwich-artige Einbettung des Kronenether-gebundenen Kations zwischen den beiden Indolringen.<sup>[303]</sup> Der  $\text{K}^+\cdots\text{Aren}$ -Abstand beträgt in diesen Komplexen  $3.45 \text{ \AA}$ . Diese und darauf aufbauende Untersuchungen haben die chemische Grundlage zum Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Alkalimetallen und aromatischen Aminosäure-Seitenketten in einer Vielzahl von Systemen geliefert.<sup>[227,230,304]</sup> Die Erforschung dieser Wechselwirkung wurde nachfolgend dank Fortschritten der massenspektrometrischen Techniken und Computermethoden<sup>[305,307,308]</sup> auf die Gasphase ausgedehnt.<sup>[305,306]</sup>

Viele der grundlegenden energetischen Merkmale der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung gelten sowohl für Oniumionen als auch für Alkalimetallkationen. Ausführliche theoretische Untersuchungen an relativ einfachen  $\text{C}_6\text{H}_6\cdots\text{M}^+$ -Komplexen liefern derzeit weitere nützliche Erkenntnisse,<sup>[309–312]</sup> und es ist erkennbar, dass diese Forschungen den Weg für vollständige Modelle der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung in Chemie und Biologie ebnet werden.

#### 6.4. Energetische Aspekte in biologischen Systemen

Experimente zur Quantifizierung der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung sind zwar selten, belegen aber überzeugend die stabilisierende Rolle solcher Kontakte innerhalb von Proteinen und an deren Oberflächen.<sup>[218,313–320]</sup> Die neuesten Untersuchungen sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Im Durchschnitt liegen die ermittelten Energien der Wechselwirkung zwischen positiv geladenen Aminosäureresten (d. h. Lys, His, Arg) und aromatischen Seitenketten (Phe, Trp, Tyr) in Wasser zwischen  $-0.4$  und  $-2.4$  kcal mol<sup>-1</sup>. Die Werte sind etwas kleiner als die theoretisch vorhergesagten ( $-3.2$  bis  $-3.6$  kcal mol<sup>-1</sup>),<sup>[274,289]</sup> dafür aber überraschend konsistent angesichts der doch recht unterschiedlichen Systeme. Bekannte variable Größen umfassen unterschiedliche intrinsische Solvatationsenergien für jede Aminosäure<sup>[321]</sup> und die Lösungsmittelzugänglichkeit der wechselwirkenden Gruppen (d. h. auf der Oberfläche oder im Inneren) sowie nichtmittelbare Konformationsänderungen aufgrund von Substitutionen (oder Protonierungen), die die entropische und/oder enthalpische Komponente von  $\Delta G^\circ$  merklich beeinflussen können. Wie kürzlich in den Arbeitsgruppen um Schultz<sup>[315]</sup> und Dougherty<sup>[221,270]</sup> gezeigt wurde, können diese Unsicherheiten durch Verwendung nichtnatürlicher Aminosäuren zur Untersuchung der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung umgangen werden (Tabelle 6, Zeilen 5–7).

In organisch/wässrigen Lösungsmittelgemischen kann der Beitrag der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung in Proteinen bedeutend sein; zu einem tieferen Verständnis sind allerdings eingehendere Untersuchungen notwendig. Kostic und Mitarbeiter<sup>[318]</sup> konnten in Studien (<sup>1</sup>H-NMR-Titrationen) zur Assoziation einzelner geschützter Aminosäuren aufdecken, dass Lys-Phe- und Lys-Tyr-Wechselwirkungen in Chloroform/Methanol/Wasser-Gemischen stärker sind ( $-3.4$  bzw.  $-2.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) als in Wasser ( $-2.4$  bzw.  $-2.1$  kcal mol<sup>-1</sup>). Weiterhin entwickelten Hamilton und Mitarbeiter<sup>[322]</sup> Guanidinium-Rezeptoren für  $\alpha$ -helicale Peptide und erhielten Hinweise auf substanziale Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den geladenen Rezeptorgruppen und einem Tryptophanrest in den gebildeten Komplexen.

#### 6.5. Ausblick

Anhand breit angelegter Untersuchungen der Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen wurde ein weitgehender Konsens bezüglich der Beschreibung der grundlegenden energetischen Aspekte einfachster Systeme erzielt. Dies ist die Voraussetzung, um mithilfe von hochentwickelten Computermethoden, verbesserten massenspektrometrischen Techniken und nicht zuletzt Kreativität die Erforschung dieser Wechselwirkungen in komplexeren Systemen voranzutreiben. Besonders interessant sind Ansätze, die Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen in Enzymbindungstaschen für das De-novo-Design von Wirkstoffen,<sup>[8,270]</sup> in der Katalyse mit synthetischen<sup>[323]</sup> und biologischen Systemen<sup>[324]</sup> oder in der organischen Synthese (z. B. zur Stereokontrolle organischer Reaktionen<sup>[325]</sup>) nutzen. Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen werden zunehmend auch an Protein-DNA-Kontaktflächen beobachtet.<sup>[326]</sup> Abschließend soll auf jüngste Arbeiten zu Anion-Aren-Wechselwirkungen hingewiesen werden; diese bislang weitgehend unerforschte Chemie wird sicherlich ein zentrales Thema künftiger Untersuchungen sein.<sup>[327,328]</sup>

### 7. Wechselwirkungen zwischen Arenen und Perfluorarenen

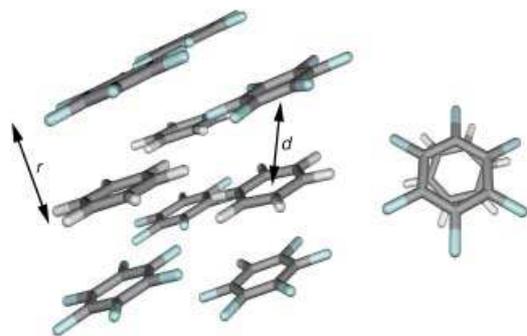
#### 7.1. Benzol-Hexafluorbenzol

Erste Hinweise auf die ungewöhnlichen Eigenschaften von Perfluorarenen gehen auf eine vor vier Jahrzehnten entdeckte Bildung von Kristallen aus einer äquimolaren Mischung von Hexafluorbenzol und Benzol zurück. Der Schmelzpunkt des dabei gebildeten Feststoffs lag bei 23.7 °C und damit ca. 19 °C höher als der der einzelnen Komponenten.<sup>[329]</sup> Anders als Benzol und Hexafluorbenzol, die in festem Zustand ein Fischgrätenmuster aufgrund T-förmiger Wechselwirkungen bilden (siehe Abschnitt 3), weisen C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>-Cokristalle endlose Stapel auf, in denen die beiden Komponenten regelmäßig alternierend und parallel angeordnet sind (Abbildung 28). Der Abstand zwischen den Ebenen ( $r$ ) beträgt ca. 3.4 Å und der Zentroid-Zentroid-Abstand ( $d$ ) 3.7 Å.<sup>[330,331]</sup> Schwache C<sub>aryl</sub>-H...F-Kontakte unterstützen die Stabilisierung benachbarter Stapel (siehe oben). Ersten

**Tabelle 6:** Stärke der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung mit Aminosäuren in Wasser, beruhend auf biologischen Modellsystemen.

A <sup>+</sup> -Ar <sup>a</sup>	$-\Delta G^\circ$ [kcal mol <sup>-1</sup> ] <sup>b</sup>	experimentelle Technik	biologisches System	Lit.
His-Trp	ca. 0.9	Doppelmutationszyklus, pH-Abhängigkeit	$\alpha$ -Helix (Barnase)	[313]
His-Trp (C $\rightarrow$ N) <sup>c</sup>	0.8 $\pm$ 0.1	Mutagenese, AGADIR-Analyse <sup>d</sup>	$i, i + 4$ Reste in $\alpha$ -Helices auf Ala-Basis	[314b]
His-Phe	0.5	Doppelmutationszyklus, pH-Abhängigkeit	Apoflavodoxin	[316]
Arg-Trp (C $\rightarrow$ N) <sup>c</sup>	0.4	Mutagenese	$i, i + 4$ Reste in $\alpha$ -Helices auf Ala-Basis	[317, 320]
S-MeMet-Ar <sup>e</sup>	$\leq 2.6$ <sup>f</sup>	nichtnatürliche Aminosäuren, Mutagenese	Staphylococcon-Nuclease	[315]
Serotonin-Trp	ca. 4	nichtnatürliche Aminosäuren, Fluorierungsplots	Serotonin-5-HT <sub>3A</sub> -Rezeptor	[270]
ACh-Trp	ca. 2	nichtnatürliche Aminosäuren, Fluorierungsplots	nicotinischer Acetylcholinrezeptor	[270]

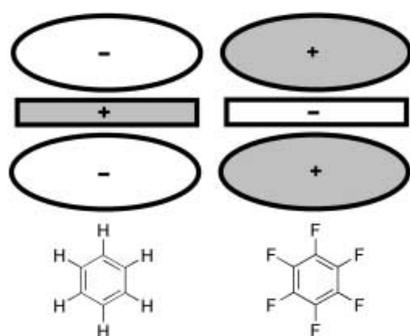
[a] A<sup>+</sup> = positiv geladene Komponente, Ar = aromatische Komponente. [b] Im Allgemeinen als  $\Delta\Delta G^\circ$  zwischen gefalteten Proteinen/Peptiden angegeben. [c] Die Richtungsabhängigkeit (Positionierung der Reste bezüglich des Endes der Helix) scheint in diesen Systemen wichtig zu sein. Siehe Lit. [320], wobei keine Wechselwirkung in die N  $\rightarrow$  C-Richtung beobachtet wurde. [d] Das Computerprogramm AGADIR wird in Lit. [314a] beschrieben. [e] S-MeMet = (S)-Methylmethionin. [f] Die genaue Größe ist unbekannt, da der angegebene Wert Mehrfachwechselwirkungen (ein-, zwei- oder dreifach) widerspiegeln kann; siehe Lit. [315].



**Abbildung 28.** Die Struktur der Tiefsttemperaturphase des Benzol-Hexafluorbenzol-Cokristalls bei 30 K.<sup>[331]</sup> Dargestellt sind die Ansichten annähernd entlang der *b*-Achse (links) und *c*-Achse (rechts); *r* = Abstand zwischen den Ebenen (ca. 3.4 Å), *d* = Zentroid-Zentroid-Abstand (ca. 3.7 Å); weiß: H, türkis: F; CSD-Code: BICVUE01.

kalorimetrischen Experimenten und NMR-Untersuchungen zufolge treten thermodynamische Phasenübergänge in der äquimolaren Mischung bei 199 K (Struktur höchster Ordnung), 247.5 K und 272 K (Struktur niedrigster Ordnung) auf;<sup>[332]</sup> die Struktur bei der niedrigsten Temperatur (Messung bei 30 K) ist in Abbildung 28 dargestellt.<sup>[331]</sup> Dieser Kristallpackungstyp wurde in vielen Aren-Perfluoraren-Komplexen wiedergefunden,<sup>[116,333–335]</sup> was zur Schlussfolgerung führte, dass die Stapelwechselwirkung ein allgemeines Phänomen bei diesem Assoziationsstyp ist.<sup>[334]</sup>

Die meisten strukturellen Merkmale des Hexafluorbenzol-Benzol-Cokristalls können anhand der Quadrupolmomente der beiden Komponenten erklärt werden;<sup>[334,336,337]</sup> die Quadrupolmomente sind, wie in Abbildung 29 schematisch angedeutet,<sup>[337,339]</sup> von gleicher Größenordnung, aber entgegengesetztem Vorzeichen ( $C_6H_6$ :  $-29.0 \times 10^{-40} \text{ Cm}^{-2}$ ,  $C_6F_6$ :  $+31.7 \times 10^{-40} \text{ Cm}^{-2}$ ).<sup>[338]</sup> Spektroskopische Untersuchungen haben ergeben, dass die Komplexe keine Charge-Transfer( $\pi$ - $\pi^*$ )-Eigenschaften aufweisen<sup>[340]</sup> und die internen Schwingungsfrequenzen gegenüber denen der reinen Komponenten nur schwach verschoben sind;<sup>[331,341]</sup> dies ist nicht der Fall bei Komplexen von  $C_6F_6$  mit aromatischen Aminen<sup>[342]</sup> oder bei Metallkomplexen.<sup>[343]</sup> Das Kristallpackungsmotiv resultiert aus einer effektiven Maximierung von günstigen Quadrupol-Quadrupol-Wechselwirkungen (Abstandsabhängigkeit  $r^{-5}$ ) und einer Minimierung von

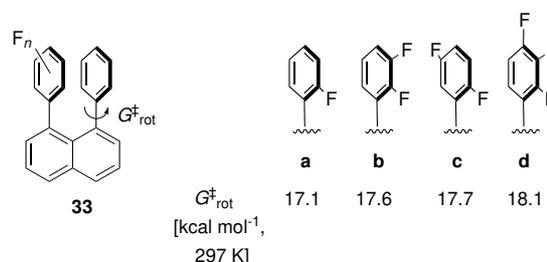


**Abbildung 29.** Schematische Darstellung der Quadrupolmomente von Benzol (links) und Hexafluorbenzol (rechts).

ungünstigen elektrostatischen Abstoßungen (z. B. Edge-to-Face-Anordnungen).

Die Wechselwirkungsenergien des  $C_6H_6 \cdot C_6F_6$ -Dimers wurden sowohl anhand theoretischer als auch experimenteller Daten abgeschätzt. Ab-initio-Rechnungen ergaben eine Stabilisierungsenergie des Benzol-Hexafluorbenzol-Dimers in der ekliptischen Face-to-Face-Anordnung von  $-3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $r = 3.6 \text{ Å}$ ; CP-korrigierte MP2/6-31G\*\*) <sup>[344]</sup> und  $-4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $r = 3.7 \text{ Å}$ ; SCF-MP2).<sup>[345]</sup> Neuere semiempirische Rechnungen,<sup>[148]</sup> die die erweiterte Elektronenverteilung (XED) berücksichtigen, lieferten einen etwas höheren Wert von  $-5.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $r = 3.6 \text{ Å}$ ).<sup>[346]</sup> Schließlich wurde ein Wert von  $-4.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[347]</sup> aus DFT-Rechnungen erhalten, die statt von der perfekt ekliptischen von einer leicht verschobenen Anordnung ausgehen. In allen Rechnungen sind die Wechselwirkungsenergien des Heterodimers 1.5- bis 3-mal höher als die jeweiligen Energien der beiden Homodimere. Als wesentliches Ergebnis sowohl der Rechnungen als auch der Kristallstrukturanalysen<sup>[337]</sup> sind die Dispersionswechselwirkungen im Heterodimer mindestens so groß – eher sogar größer (um 70–85 %) <sup>[346,347]</sup> – als die elektrostatische Komponente.<sup>[67]</sup>

Während viele der in Lösung ausgeführten Experimente sich auf die Beobachtung der  $C_6H_6 \cdot C_6F_6$ -Dimerbildung beschränkten,<sup>[108,348–351]</sup> wollen wir hier insbesondere auf die Strategien näher eingehen, die zur experimentellen Quantifizierung von Aren-Perfluoraren-Wechselwirkungen entwickelt wurden. Die von Siegel und Mitarbeitern hergestellten 1,8-Diarylnaphthalinderivate **33a–d** wurden verwendet, um die Fluorsubstitution mit der Rotationsbarriere um die Arylnaphthalin-Bindung zu korrelieren (Abbildung 30; siehe auch Abbildung 12).<sup>[147,352]</sup> Jedes zusätzliche Fluoratom in der Reihe **33a** → **33d** erhöht  $\Delta G_{\text{rot}}^{\ddagger}$  um  $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ , was auf die Verringerung der Abstoßung im gestapelten Grundzustand als Folge des Elektronendichteabzugs aus dem zunehmend F-substituierten Phenylring zurückzuführen ist. Die Ergebnisse sind konsistent mit einer Beschreibung als „polar/ $\pi$ “-Wechselwirkung, die einen wichtigen elektrostatischen Beitrag zur  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung liefert (siehe Abschnitt 4.3.4). Experimentelle<sup>[221,270,353,354]</sup> und theoretische<sup>[221,268,355]</sup> Untersuchungen von Kation- $\pi$ -Komplexen (siehe Abschnitt 6) mit perfluorierten Aromaten zeigten analoge elektrostatisch dominierte Wechselwirkungen. In Übereinstimmung mit diesem Modell nimmt die Kation- $\pi$ -Wechselwirkungsenergie in allen Fällen durch Fluorsubstitution stark ab.<sup>[356]</sup>



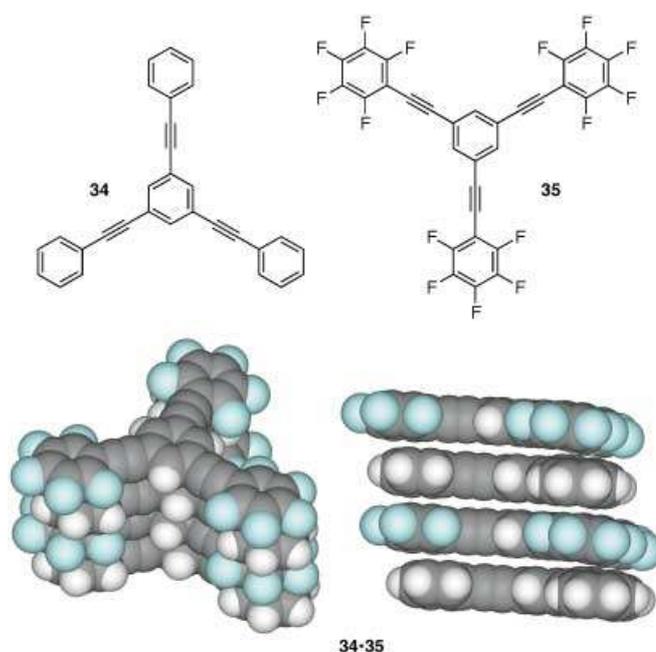
**Abbildung 30.** Bei stufenweiser Fluorsubstitution nimmt die Rotationsbarriere um die Phenyl-Naphthalin-Bindung in 1,8-Diarylnaphthalinderivaten zu.<sup>[147,352]</sup>

Die chemischen Doppelmutationszyklen von Hunter und Mitarbeitern (Abschnitte 4 und 6) wurden zur Untersuchung von Aren-Perfluoraren-Wechselwirkungen herangezogen.<sup>[357]</sup> Den Experimenten zufolge liegt eine stabilisierende Wechselwirkung von  $0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  zwischen zwei Face-to-Face-orientierten Phenylringen vor (einem Dimethylamino-substituierten und einem perfluorierten). Zufällig entspricht dieser Wert ungefähr der Bildungsenthalpie, die aus DSC-Messungen (DSC: Dynamische Differenzkalorimetrie) erhalten wurde ( $0.24 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>[358]</sup> Anhand weiterer Experimente wurde die Edge-to-Face-Anordnung der beiden Ringe als destabilisierend eingestuft, wie es bei einer Ausrichtung der positiv polarisierten Aryl-H-Atome hin zur elektronenarmen  $\pi$ -Fläche einer Pentafluorphenylgruppe zu erwarten ist. Insgesamt gelang es, mithilfe experimenteller Untersuchungen den wichtigen elektrostatischen Beitrag zur Phenyl-Perfluorbenzol-Wechselwirkung zu erfassen<sup>[359,360]</sup> und mithilfe von Rechnungen den Beitrag der Dispersionskräfte zu dieser Wechselwirkung zu quantifizieren.

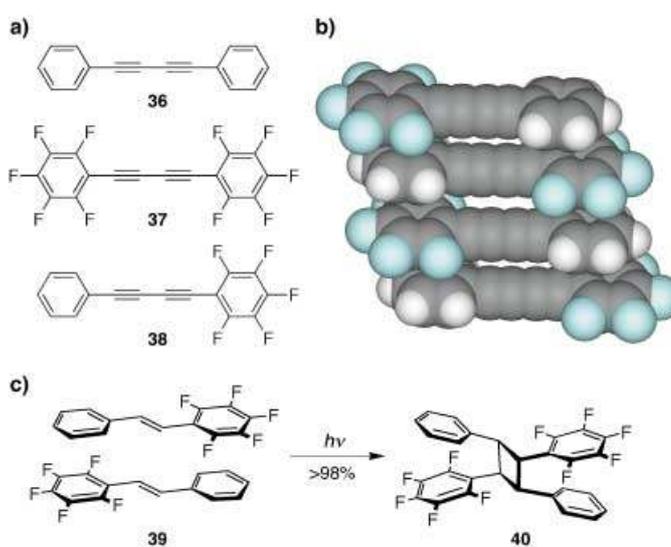
### 7.2. Stapel-Wechselwirkungen und molekulare Organisation

Die Wechselwirkung zwischen Phenyl- und Perfluorphenylgruppen erfüllt die Voraussetzungen für Strukturvorhersagen, die diese Assoziation als supramolekulares Synthon verfügbar machen.<sup>[86]</sup> So wurden Phenyl-Pentafluorphenyl-Synthone auf sehr ähnliche Weise wie H-Brücken-Donoren und -Acceptoren in Kristall-Engineering-Studien und für das Design von supramolekularen Architekturen verwendet.<sup>[361]</sup> Ein Beispiel ist die Stapelung von 1,3,5-Tris(phenethinyl)benzol (**34**) und 1,3,5-Tris(perfluorphenethinyl)benzol (**35**) in der Festphase (Abbildung 31).<sup>[362]</sup> In Reinform kristallisieren **34** und **35** in Form gegeneinander verschobener Stapel, wobei die endständigen Arylringe nicht in der Ebene des zentralen Ringes liegen, d.h. eine gedrehte Rotorkonformation einnehmen (hier nicht gezeigt). Der 1:1-Heterokomplex dagegen ist nahezu planar und weicht nur wenig von der idealen ekliptischen Konformation ab. Dieses Beispiel dokumentiert eindrucksvoll, wie mit Phenyl-Perfluorphenyl-Synthonen der Strukturaufbau gesteuert werden kann.

Dougherty, Grubbs und Mitarbeiter verwendeten erstmals das Phenyl-Pentafluorphenyl-Motiv zur topologischen und stereochemischen Steuerung einer Reaktion, in diesem Fall der Photopolymerisation von 1,3-Dienen in kondensierter Phase (Abbildung 32a).<sup>[363]</sup> Der durch Cokristallisation von **36** mit **37** erhaltene Feststoff (**36·37**) schmilzt bei  $152^\circ\text{C}$  und damit wesentlich höher als die jeweiligen Homodimere (**36·36**:  $87^\circ\text{C}$ ; **37·37**:  $114^\circ\text{C}$ ). Ähnlich dem Cokristall aus Benzol und Hexafluorbenzol stapeln die Diene alternierend unter Bildung von Kolonnen, in denen einzelne Moleküle nur leicht in Längsrichtung gegeneinander verschoben sind ( $d = 3.69 \text{ \AA}$ , nicht gezeigt). Difunktionales **38** weist ein ähnliches, allerdings leicht gestaffeltes Packungsmuster in einer Kopf-Schwanz-Anordnung auf (Abbildung 32b). Beide Komplextypen, (**36·37**)<sub>n</sub> und (**38**)<sub>n</sub>, bilden bei Bestrahlung leicht *cis*-Polybutadiene.<sup>[364]</sup> In beiden Fällen wurden ca. 20% des Polymerisationsprodukts mit bislang unbekannter Konfiguration (*cis* oder *trans*) erhalten.



**Abbildung 31.** Organisation einer wohldefinierten Festphase aus dem Phenyl-Perfluorphenyl-Synthon: Bei der Cokristallisation von **34** und **35** entstehen nahezu perfekt ausgerichtete alternierende Schichten der beiden Komponenten.<sup>[362]</sup> CSD-Code: WEVYIF.



**Abbildung 32.** Verwendung des Phenyl-Perfluorphenyl-Synthons zur geometrischen Prädisposition von Molekülen für photochemische Reaktionen in der festen Phase.<sup>[363,365]</sup> a) Vorstufen von *cis*-Polybutadienen. b) Struktur von **38** im Kristall (Abstand zwischen den Schichten ca.  $3.7 \text{ \AA}$ , CSD-Code: RIHGOE). c) Die [2+2]-Photocycloaddition von **39** verläuft im Kristall unter regiochemischer und stereochemischer Kontrolle quantitativ zu **40**.

In nachfolgenden Untersuchungen wurden Phenyl-Perfluorphenyl-Wechselwirkungen verwendet, um Distyrylbenzolderivate in der Festphase für Photodimerisierungsreaktionen auszurichten.<sup>[365,366]</sup> So konnte *trans*-Pentafluorstilben **39** in nahezu quantitativer Ausbeute und mit ausgezeichneter Stereokontrolle zum Cyclobutan **40** umgesetzt werden

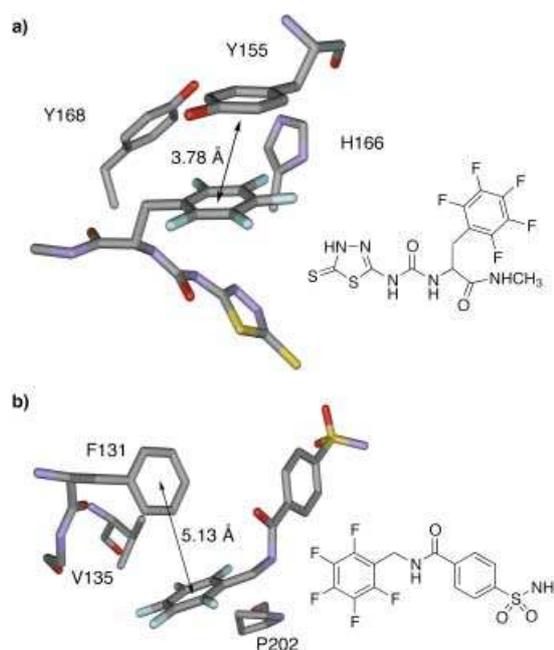
(Abbildung 32 c). Mittlerweile besteht ein großes Interesse an der Verwendung dieses Strukturmotivs, um die Festphasenpackung von Distyrylbenzolderivaten für Anwendungen in der Optoelektronik zu steuern.<sup>[367]</sup> In neueren Untersuchungen, denen sicher weitere folgen werden, wurden Aren-Perfluoraren-Wechselwirkungen zur Steuerung der supramolekularen Organisation in reversiblen Umgebungen genutzt; dies schließt die Modulierung von flüssigkristallem Phasenverhalten,<sup>[368]</sup> Hydrogelbildung<sup>[369]</sup> und Templateffekte in der Cyclophansynthese ein.<sup>[370]</sup>

### 7.3. Perfluoraren-Wechselwirkungen in der biologischen Erkennung

Die Forschung zu fluorhaltigen Verbindungen in der Bioorganischen und Medizinischen Chemie blickt auf eine lange Vergangenheit zurück.<sup>[371–373]</sup> Die Funktion von Fluor in biomedizinischen Anwendungen ist breit gefächert und reicht von einem isosterischen und isoelektronischen Ersatz der Hydroxygruppe<sup>[374]</sup> über die Nutzung zur Erhöhung der metabolischen Stabilität von Wirkstoffen<sup>[371]</sup> bis zur Änderung elektronischer oder physikalischer Eigenschaften (z. B. Lipophilie, Acidität, sterische Hinderung). Die Einführung von Perfluoraren-Gruppen in biologische Systeme, eine wegen ihrer einzigartigen elektronischen Eigenschaften attraktive Derivatisierungsmethode, ist seltener beschrieben. Einige Systeme werden im folgenden Abschnitt diskutiert.<sup>[375]</sup> Fluorierte Tryptophanseitenketten wurden in Ligandenbindungstaschen des Acetylcholinrezeptors eingeführt, um den Einfluss von Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen auf die Substratbindung zu erforschen.<sup>[270,354]</sup> Eine lineare Korrelation in einem „Fluorierungsplot“ zwischen  $\lg(\text{EC}_{50})$ <sup>[376]</sup> und der Kation- $\pi$ -Bindungsfähigkeit der Seitenketten (gegeben durch den Fluor-Substitutionsgrad) liefert direkte Beweise für die Anwesenheit einer einzigen Ammonium-Trp-Wechselwirkung, die für die Ligandenbindung von essenzieller Bedeutung ist.

Wechselwirkungen zwischen Tyr 155 und der Pentafluorphenylgruppe eines 1,3,4-Thiadiazol-2-thion-basierten Inhibitors der Metalloproteinase Stromelysin (Abbildung 33 a) tragen zu dessen hoher Bindungsaffinität bei ( $K_i = 18 \text{ nM}$ ) und ändern seine dynamischen Eigenschaften verglichen mit anderen Derivaten.<sup>[377]</sup> Die Quadrupol-Quadrupol-Wechselwirkung ist zwar in diesem Fall dominant, allerdings zeigten Christianson, Doyon und Mitarbeiter<sup>[378–380]</sup> mithilfe fluorierter Inhibitoren der Carboanhydrase II (CAII), dass nicht ausschließlich die Quadrupol-Wechselwirkung die Substraterkennung steuert, sondern dass eine Vielzahl von elektrostatischen Kräften (z. B. Dipol-induzierte Dipole, Dipol-Quadrupol-Wechselwirkungen) je nach Fluorsubstitutionsmuster und -grad des Inhibitors unterschiedlich zur Bindung beitragen. Eine Bestätigung hierfür ist die ungewöhnliche Edge-to-Face-Orientierung zwischen Phe 133 in CAII und dem Pentafluorphenylring eines *N*-(4-Sulfamylbenzoyl)benzamin-Inhibitors (Abbildung 33 b).<sup>[379]</sup>

Kool und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Difluortoluol als vielseitiges Isooster der natürlichen Nucleobase Thymin verwendet werden kann.<sup>[165b,381]</sup> Im DNA-Duplex bildet die



**Abbildung 33.** Perfluoraren-Wechselwirkungen in Enzym-Inhibitor-Komplexen. a) Face-to-Face-Wechselwirkung zwischen Tyr 155 und dem Pentafluorphenylrest eines 1,3,4-Thiadiazol-2-thion-Hemmers einer Metalloproteinase (PDB-Code: 1USN).<sup>[377]</sup> b) Eine ungewöhnliche Edge-to-Face-Anordnung zwischen dem Pentafluorphenylsubstituenten eines Inhibitors der Carboanhydrase II und Phe 131 des Enzyms (PDB-Code: 1G54).<sup>[379]</sup>

fluorierte „Base“ mit ihrem nächstgelegenen Nachbarn eine Stapelstruktur, die durch die Helix vorgegeben ist. Die deutliche Zunahme der DNA-Stabilisierung beim Ersetzen von Thymin durch Difluortoluol wurde der Differenz der Hydrophobien der Basen zugeschrieben (ihre Größen, Formen, Flächen und Polarisierbarkeiten sind ähnlich). Obwohl nicht ausdrücklich vermerkt, könnten auch hier elektronische Effekte bezüglich der  $\pi$ - $\pi$ -Stapelung von Bedeutung sein.

### 7.4. Weitere Wechselwirkungen von Perfluorarenen

Die Rolle von Organofluorverbindungen als H-Brücken-Acceptoren ist zwar heftig umstritten, tatsächlich aber enthalten viele der in diesem Aufsatz beschriebenen Festphasen  $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-F}\cdots\text{H-C}$ -Wechselwirkungen als wichtige stabilisierende Kontakte zwischen Stapeln und Schichten.<sup>[335,373,382]</sup> Die Schlussfolgerung anhand dieser Arbeiten und systematischer Datenbankanalysen lautet,<sup>[382]</sup> dass bei einem ausreichend elektropositiven C-F-Kohlenstoffatom und in Abwesenheit konkurrierender H-Brücken-Acceptoren im Kristall ein  $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-F}\cdots\text{H-C}$ -Kontakt existiert, der eine Richtungsabhängigkeit aufweist und die Struktur beeinflussen kann. Die  $\text{F}\cdots\text{C}$ -Abstände  $d$  liegen im Allgemeinen zwischen 3.3 und 3.6 Å, und der  $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-F}\cdots\text{H}$ -Winkel wird mit kleiner werdendem  $d$  zunehmend linear. Andere Kontakte wie  $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-F}\cdots\text{M}^+$ -Wechselwirkungen ( $\text{M}^+$  ist z. B. ein Alkalimetall) ergeben sich aus der Polarisierung der  $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-F}$ -Bindung.<sup>[383]</sup>

Die  $\pi$ -Oberflächen von perfluorierten Arenen sind wegen ihres Elektronenmangels zudem gute Elektronendichte-acceptoren.<sup>[384]</sup> DFT- und Ab-initio-Rechnungen ergaben, dass Hexafluorbenzol stabile Komplexe mit Anionen (u.a.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{F}^-$ ) bilden sollte.<sup>[385]</sup> Die erhaltenen Wechselwirkungsenergien ( $-10$  bis  $-19$  kcal mol<sup>-1</sup> für die aufgeführte Reihe von Anionen) ähneln den Werten der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung mit Benzol (siehe Abschnitt 6). Die Kontakte können zudem verhältnismäßig kurz sein ( $\text{C}_6\text{F}_6$ -Zentroid $\cdots\text{F}^-$  2.65 Å). Neutrale Moleküle (unterschiedlicher Polarität), die Donoratome enthalten, können ebenfalls Komplexe mit Perfluorarenen bilden; am häufigsten wurde hierbei die Wechselwirkung mit Wasser untersucht.<sup>[379, 380, 386, 387]</sup> In der bevorzugten Struktur des  $\text{C}_6\text{F}_6\cdots\text{OH}_2$ -Komplexes zeigen die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms auf die  $\pi$ -Fläche. Mit unterschiedlichen theoretischen Ansätzen wurden bei erstaunlich gut übereinstimmenden Werten die Komplexstabilitäten berechnet ( $\Delta E$  im Bereich  $-1.6$  bis  $-2.1$  kcal mol<sup>-1</sup>;  $\text{C}_6\text{F}_6$ -Zentroid $\cdots\text{OH}_2$  3.2 Å in allen Fällen).<sup>[386]</sup> Der so erhaltene  $\Delta E$ -Wert liegt nur geringfügig höher als die richtungsgemittelte Bindungsenergie des Wasser-Hexafluorbenzol-Komplexes, die anhand kalorimetrischer Daten aus der Gasphase ( $-1.3$  kcal mol<sup>-1</sup>) berechnet wurde.<sup>[387]</sup> Schließlich ist die Wechselwirkung von Wasser und anderen Donormolekülen (z.B. molekularem Sauerstoff)<sup>[388, 389]</sup> mit  $\text{C}_6\text{F}_6$  im Allgemeinen stärker als mit dem verwandten  $\text{C}_6\text{H}_6$ .

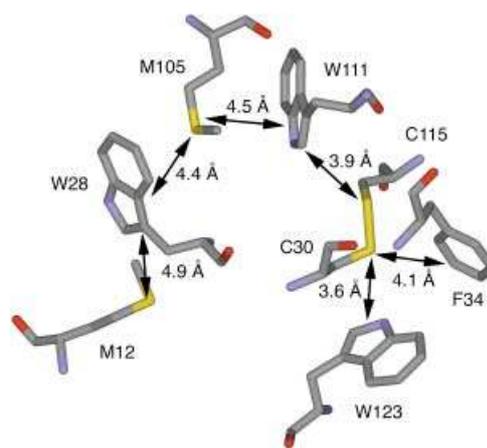
## 8. Schwefel-Aren-Wechselwirkungen

### 8.1. Kristallographische und Computeranalysen

#### 8.1.1. Schwefel-Aren-Wechselwirkungen in Proteinen

Enge, häufig auftretende Kontakte ( $< 5$  Å zwischen Schwefelzentrum und Zentrum des Ringsystems) zwischen schwefelhaltigen Aminosäure-Seitenketten (Met, Cys) und aromatischen Seitenketten (Tyr, Trp, Phe) wurden erstmals in den späten siebziger Jahren in globulären Proteinkristallen erkannt.<sup>[390]</sup> Morgan und Mitarbeiter entdeckten acht Proteine, die eine oder mehrere Ketten aus alternierenden „Schwefel- und  $\pi$ -gebunden Atomen“ enthalten; ein überzeugendes Beispiel hierfür ist der in Abbildung 34 gezeigte Ausschnitt des Lysozyms aus Hühnereierweiß.<sup>[391]</sup> Die Abstände zwischen den Schwefelatomen und den Ringkohlenstoffatomen liegen in diesem Fall zwischen 3.5 und 4.9 Å und erfüllen somit das von den Autoren aufgestellte Kriterium, demzufolge bei Abständen von bis zu 5 Å von  $\text{S}\cdots\text{C}(\text{sp}^2)$ -van-der-Waals-Kontakten ausgegangen wird.

Ein tieferes Verständnis der Wechselwirkung zwischen Schwefel und benachbarten Arenringen konnte anhand solcher Strukturstudien allerdings nicht entwickelt werden. Zumindest spielen die folgenden Punkte eine Rolle: 1) Die gefüllten 3p- und die leeren 3d-Orbitale des Schwefels; 2) die damit verbundene erhöhte Polarisierbarkeit des Schwefels (und damit der C-S- oder S-S-Bindungen) gegenüber der des Kohlenstoffs (und der C-C-Bindungen); 3) die bekannte Eigenschaft von Molekülen mit divalentem Schwefel (insbesondere von Disulfiden), die Fluoreszenz aromatischer Ami-



**Abbildung 34.** Eine Kette von alternierenden „Schwefel- und  $\pi$ -gebundenen Atomen“, identifiziert im Lysozym aus Hühnereierweiß (PDB-Code: 6LYZ).<sup>[391]</sup>

nosäuren (z.B. Trp, Tyr) zu löschen<sup>[392]</sup> – nebenbei ein gegenwärtig intensiv untersuchtes Phänomen.<sup>[393]</sup> Dieser Liste können wir die Acidität der S-H-Gruppe im Falle von Cystein-Resten hinzufügen, die mit  $\pi$ -Oberflächen günstig wechselwirken sollte (siehe unten sowie Abschnitt 5).

Untersuchungen durch Reid et al. führten zur ersten statistischen Analyse von PDB-Daten (38 Proteine) und zur Entwicklung eines Strukturmodells.<sup>[394]</sup> Dabei wurde erkannt, dass sich divalenter Schwefel ( $-\text{SH}$ ,  $\text{S-S}$  und  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ ) bevorzugt am Rand und geringfügig oberhalb der Ebene von aromatischen Ringen platziert. Der gleiche Trend war bei ähnlichen Analysen mit divalentem Sauerstoff beobachtet worden, weshalb auf eine signifikante elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem Heteroatom und den aromatischen H-Atomen geschlossen wurde.

In jüngeren Strukturuntersuchungen wurde durch unterschiedliche Berücksichtigung von Methionin-, Cystein- und Cystidin-Resten (S-S) den stark unterschiedlichen strukturellen und elektronischen Eigenschaften dieser Spezies Rechnung getragen. Neuere PDB-Analysen zeigen,<sup>[395]</sup> dass sich Methionin, ähnlich wie aromatische Aminosäure-Seitenketten (insbesondere Tyr und Trp), bevorzugt in der unmittelbaren Umgebung von Trp-Indolringen befindet (Abstand zwischen dem Met-S-Atom und schweren Ringatomen  $< 4.0$  Å). Von 1276 erfassten Met-Resten bildeten 9% einen Kontakt zu der Kante des aromatischen Rings (durchschnittlicher Abstand bei Systemen unterhalb der Suchgrenze 3.71(1) Å) und 8% zu der aromatischen Fläche (durchschnittlicher Abstand bei Systemen unterhalb der Suchgrenze 3.6(1) Å). Trotz der statistisch äquivalenten Verteilung wurden die charakteristischen geometrischen Merkmale der beiden Wechselwirkungstypen unterschiedlich beurteilt, wobei im Falle der Flächenkontakte eine größere strukturelle Gleichmäßigkeit und kleinere Abstände gefunden wurden. Die Orientierung des aromatischen Partners wurde in diesen Analysen allerdings nicht berücksichtigt, weshalb energetische Schlussfolgerungen infrage gestellt werden müssen. Ähnliche Studien ergaben eine noch größere Präferenz von Cysteinresten für die Bildung von Flächenkontakten mit aromatischen Resten.<sup>[396]</sup>

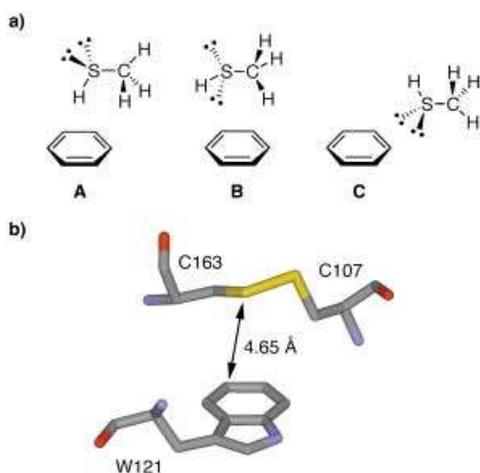
Smith und Mitarbeiter korrelierten in einer neueren Arbeit über Cystein-Aren-Wechselwirkungen die Wechselwirkungsstrukturen mit Energiewerten.<sup>[206,397,398]</sup> Drei Strukturmodelle wurden zur Beschreibung der Wechselwirkung von Methanthiol mit einem aromatischen Ring berücksichtigt (Abbildung 35 a). Erste Ab-initio-Rechnungen (MP2/6-311G(2d,p)) ergaben, dass **A** die stabilste Anordnung ist ( $-3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), gefolgt von **C** ( $-1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) und **B** ( $-1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). In Struktur **A** befindet sich das Schwefelatom  $3.5\text{--}4.0 \text{ \AA}$  über dem Ring. Die Energie der S-H/ $\pi$ -Wechselwirkung, die auf der elektrostatischen Anziehung zwischen dem positiv polarisierten S-H-Wasserstoffatom und dem bei dieser Entfernung negativ polarisierten  $\pi$ -System<sup>[209,399]</sup> sowie auf dispersiven Wechselwirkungen zwischen dem Schwefelatom und der  $\pi$ -Oberfläche beruht, beträgt den Rechnungen zufolge  $2.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Die übrigen  $1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  werden günstigen dispersiven Wechselwirkungen zwischen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe und dem Aren zugeschrieben.<sup>[400]</sup> Die Struktur **B** weist die höchste Energie auf, da es zu einer repulsiven Wechselwirkung zwischen dem aromatischen Ring und dem freien Elektronenpaar kommt, die nur teilweise durch die dispersiven Kontakte zwischen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe und dem Aren ausgeglichen wird. Wir verweisen an dieser Stelle auf theoretische Studien zu Dimethylsulfid-Benzol-Komplexen, die die Bedeutung dispersiver Wechselwirkungen aufdecken.<sup>[401]</sup> In der Struktur **C** schließlich befindet sich das Schwefelatom geringfügig oberhalb ( $\leq 2.5 \text{ \AA}$ ) und an der Kante ( $4.5 \text{ \AA}$  vom Ringzentrum) des aromatischen Ringes und somit in einem positiv polarisierten Bereich (laut MEP bei dieser Entfernung).<sup>[209]</sup> In dieser Anordnung kommt es zu günstigen Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar und dem Aren, die Rechnungen zufolge  $1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  zur Gesamtwechselwirkungsenergie beitragen. Diese Ergebnisse stimmen annehmbar, wenn auch nicht vollständig mit früheren Ab-initio-Rechnungen (MP2/6-31G\*\*/HF/3-21G\*) zum Benzol-Methanthiol-Komplex überein.<sup>[402]</sup> Den damaligen Untersu-

chungen zufolge befanden sich in der stabilsten Anordnung die  $\text{CH}_3$ -Gruppe exakt oberhalb des Ringes (für S-CH/ $\pi$ -Wechselwirkungen) und das Schwefelatom nahe der Ringkante. Das S-H-Wasserstoffatom war allerdings nicht an der Bindung beteiligt. Ein weiterer Befund aus diesen Studien, die hinsichtlich der Schwefel-Aren-Wechselwirkungen noch intensiviert werden müssen, ist die ausgeprägte Abhängigkeit der Stärke der Wechselwirkung und der Struktur vom lokalen elektrischen Feld (z. B. in der Nähe von Ladungszentren).

Eine weiterführende Suche in der PDB durch Smith und Mitarbeiter<sup>[206]</sup> ergab, dass von 682 Cysteinresten (aus 609 Proteinstrukturen), die keine Disulfidbindungen bilden, 268 Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen eingehen, die zu Strukturen wie **A–C** in Abbildung 35 führen. Davon enthalten 207 anziehende Wechselwirkungen zwischen dem Aren und freien Elektronenpaaren (wie in **C**) und lediglich 4 weisen die S-H/ $\pi$ -Bindungskonfiguration auf (wie in **A**). Es scheint, als ob die Mehrheit der Proteinstrukturen durch eine Beteiligung der Thiolgruppe an konventionellen H-Brücken (z. B. S-H $\cdots$ O (oder N)) zu beschreiben ist – so wie bei 82 % der berücksichtigten Cysteinreste.

Ioerger und Mitarbeiter untersuchten Cystin-Aren-Wechselwirkungen in Immunoglobulin(Ig)-Proteinen.<sup>[403]</sup> Anhand von mehr als 60 erfassten Strukturen wurde auf eine hochkonservierte (Cys)<sub>2</sub> $\cdots$ Trp-Wechselwirkung innerhalb des Ig-Faltungsmotivs geschlossen; ein Beispiel ist in Abbildung 35 b dargestellt.<sup>[404]</sup> Der durchschnittliche Abstand zwischen dem Mittelpunkt der S-S-Bindung und dem Zentroid des Indolrings beträgt  $4.5 \text{ \AA}$ , wobei die Stabilisierung der Komplexe auf eine Kombination günstiger Dispersionswechselwirkungen zwischen einer der  $\text{CH}_2$ -Gruppen sowie einem der Schwefelatome und der  $\pi$ -Oberfläche zurückgeht. Diese Anordnung ähnelt der mit empirischen Methoden berechneten Struktur des 1:1-Komplexes aus Benzol und Dimethyl-disulfid.<sup>[405]</sup> Die Rechnungen sagen direkte Kontakte zwischen einem der Schwefelatome und dem Benzolring voraus, die einen zusätzlichen Beitrag von  $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  zur Wechselwirkungsenergie beisteuern.

Eine statistische Analyse von Kristallstrukturen kleiner Moleküle in der CSD lieferte überzeugende Beweise für eine Wechselwirkung zwischen divalenten Schwefeleinheiten (C-S-C) und aromatischen Ringen.<sup>[406]</sup> Lokale Maxima der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Suchtreffer wurden herangezogen, um die zu einer Wechselwirkung gehörende bevorzugte Struktur festzulegen; es wurde festgestellt, dass sich das Schwefelatom in den meisten Fällen in der Ebene des aromatischen Ringes befindet, wobei es ca.  $5.0 \text{ \AA}$  von der Ringmitte entfernt ist.<sup>[407]</sup> Dieses Abstandsmaximum wurde in ähnlichen Datenbankrecherchen zu X- $\text{CH}_2$ -X-Fragmenten nicht vorgefunden. Unsere eigenen Studien zu Röntgenkristallstrukturen von Komplexen aus Rebek-Imid-Rezeptoren mit angehängten Methylthioether-Seitenketten und Adenin ergaben einen durchschnittlichen Abstand von  $4 \text{ \AA}$  zwischen den Schweratomen von Adenin (Abbildung 15) und dem über dem Heterocyclus befindlichen Schwefelatom.<sup>[167]</sup> Wie jedoch bereits in Abschnitt 3 und Lit. [406] ausgeführt, beeinflussen Kristallpackungskräfte die Festkörperstrukturen kleiner Moleküle signifikant, sodass Betrachtungen der Komplexstrukturen irreführend sein können.

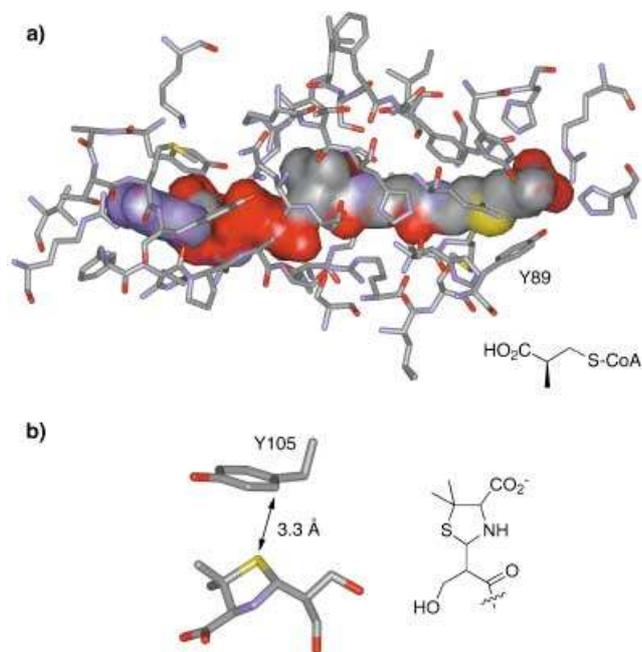


**Abbildung 35.** Schwefel-Aren-Wechselwirkungen mit Sulfiden und Disulfiden: a) Die drei energetisch niedrigsten Anordnungen von Methanthiol in Wechselwirkung mit Benzol aus Ab-initio-Rechnungen (die Stabilität nimmt in der Reihe  $\mathbf{A} > \mathbf{C} > \mathbf{B}$  ab);<sup>[206]</sup> b) ein Beispiel für die konservierte Disulfid-Tryptophan-Wechselwirkung in Immunoglobulin(Ig)-Proteinen (PDB-Code: 1IEA).<sup>[403]</sup>

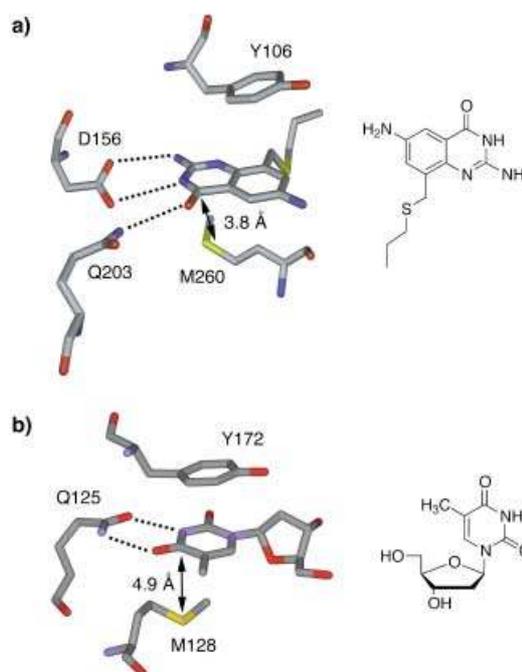
8.1.2. Protein-Ligand-Komplexe

Abbildung 36 zeigt lediglich zwei von mehreren Ergebnissen einer PDB-Suche<sup>[408]</sup> nach Schwefel-Aren-Kontakten zwischen Substraten mit divalentem Schwefel und ihren Wirtenzymen.<sup>[409–411]</sup> In Abbildung 36a nutzt die Methylmalonyl-CoA-Mutase einen S...Ar-(Y)-Kontakt, um die lipophile Region des flexiblen 2-Carboxy-(R)-propyl-CoA-Substrats zu stabilisieren.<sup>[409]</sup> Abbildung 36b zeigt einen Abschnitt des Acyl-Enzym-Komplexes aus 6 $\alpha$ -(Hydroxymethyl)penicillanat und  $\beta$ -Lactamase aus *Escherichia coli* in einer Auflösung von 1.95 Å, wobei ein „Sub-van-der-Waals-Kontakt“ (3.3 Å) zwischen dem Thiazolidin-Schwefelatom und dem Tyr-105-Ring beobachtet wird.<sup>[410]</sup> Das Schwefelatom befindet sich unterhalb der Kante des aromatischen Rings.

Auffallend häufig wird in enzymatischen Bindungsstellen ein aromatisches Substrat Sandwich-artig zwischen zwei hydrophoben Teilstrukturen (insbesondere Tyr-, Phe-, Trp- und Met-Resten) gebunden. Ein aussagekräftiges Beispiel für ein solches Bindungsmotiv ist die aktive Tasche der tRNA-Guanin-Transglycosylase (TGT) (Abbildung 37a).<sup>[412]</sup> Auf der einen Seite des komplexierten Inhibitors liegt eine  $\pi$ -Stapelwechselwirkung mit Tyr 106 vor, auf der anderen Seite befindet sich Met 260 in einem Kontaktabstand (S-Atom zum Zentrum des Ringsystems) von ca. 3.8 Å. Erwähnenswert ist auch die Lage des Methioninrestes im Komplex. Offenbar sind disperse Wechselwirkungen dann maximiert, wenn die planare CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>-Teilstruktur coplanar zum Chinazolin-Heterocyclus ist.



**Abbildung 36.** Schwefel-Aren-Kontakte zwischen Schwefel-haltigen Substraten und biologischen Rezeptoren: a) Kristallstruktur (2.2 Å) von Methylmalonyl-CoA-Mutase-gebundenem S-((R)-2-Carboxypropyl)-CoA2; die Van-der-Waals-Flächen des Substrats sind dargestellt und entsprechend der Atome gefärbt (PDB-Code: 7REQ).<sup>[409]</sup> b) Ein Ausschnitt aus dem Acyl-Enzym-Komplex aus 6 $\alpha$ -(Hydroxymethyl)penicillanat und  $\beta$ -Lactamase (PDB-Code: 1TEM).<sup>[410]</sup>



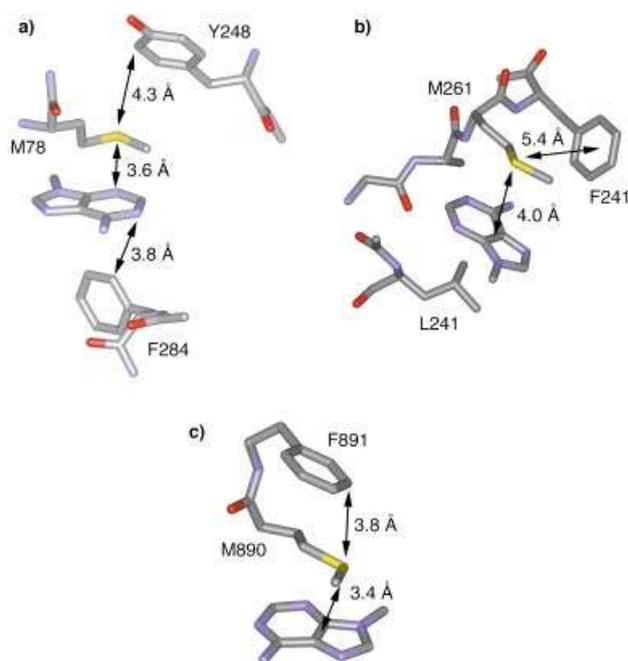
**Abbildung 37.** Sandwich-artige Komplexierung unter Beteiligung von Methionin. a) Ein potenter Chinazolininhibitor wird innerhalb des aktiven Zentrums von TGT zwischen Tyr 106 und Met 260 gebunden (PDB-Code: 1K4H).<sup>[412]</sup> b) Thymidin innerhalb der Thymidinkinase HSV1 TK (PDB-Code: 2VTK).<sup>[415]</sup>

Die Rolle eines hochkonservierten Methioninrestes bei der Substratbindung wurde von Folkers und Mitarbeitern anhand von Komplexen der Herpes-Simplex-Virus-Typ-1-Thymidinkinase (HSV1 TK) mit Thymidin beurteilt (Abbildung 37b).<sup>[413,414]</sup> Röntgenkristallographisch wurde geklärt, dass die Nucleobase entsprechend dem häufig vorkommenden Sandwich-Motiv zwischen Met 128 und Tyr 172 in der Enzymbindungstasche eingelagert ist.<sup>[415]</sup> Das Schwefelatom befindet sich 4.9 Å unterhalb des Pyrimidinringes und der Abstand der endständigen Methionin-Methylgruppe zum Heterocyclus liegt innerhalb des Van-der-Waals-Abstandes (Abbildung 37b). DFT-Rechnungen zu einem vereinfachten System (Dimethylsulfid, Thymin, *p*-Kresol, Ammoniumion, anstelle der Arg-Seitenkette oberhalb Tyr 172; nicht abgebildet) ergaben, dass das Schwefelatom trotz seiner guten Polarisierbarkeit in dieser Anordnung keinen signifikanten induktiven Effekt erfährt. Demzufolge stammt der Beitrag des Schwefelatoms in der Substratbindung nur von sterischen, Dispersions- und hydrophoben Effekten.<sup>[413]</sup> Anschließende Experimente zeigten, dass ein Mutant (bioisosterische Modifizierung durch Ersatz von Methionin durch Isoleucin) nahezu die gleiche Aktivität wie das Wildtyp-Enzym aufweist.<sup>[414]</sup>

8.1.3. S<sub>Met</sub>-Adenin-Wechselwirkungen in Proteinen

In Analogie zur Thymidin-Komplexierung durch die HSV1-Thymidinkinase haben PDB-Suchen ergeben, dass Adeninsubstrate oder Cofaktoren (ATP, ADP, AMP, FAD, S-Adenosylmethionin (SAM) usw.) häufig in den enzymati-

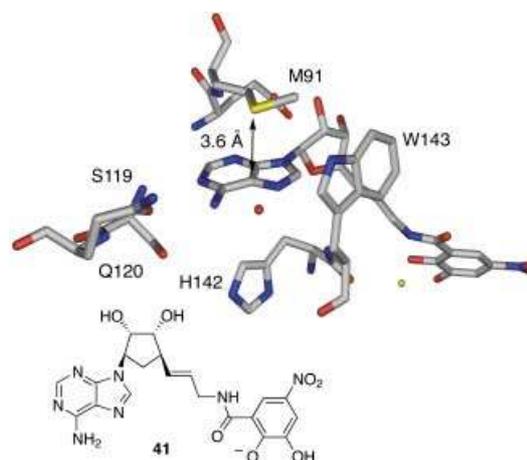
schen Bindungstaschen (z. B. von Kinasen, Hydrolasen) durch Methionin-Seitenketten stabilisiert werden. Sehr häufig sind Struktur motive vom Typ des HSV1-TK-Komplexes in Abbildung 37b, allerdings möchten wir an dieser Stelle in erster Linie auf die im aktiven Zentrum von TGT angetroffene Struktur eingehen (Abbildung 37a). Darin ist die C-S-C-Einheit bei einem Abstand innerhalb des Van-der-Waals-Abstandes (ca. 4.0 Å) coplanar zum Adenin-Purinringssystem. Ausschnitte aus den Kristallstrukturen ternärer Komplexe der Retinol-Dehydratase (Abbildung 38a),<sup>[416]</sup> der Chalcon-O-Methyltransferase (Abbildung 38b)<sup>[417]</sup> und des Komplexes der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase mit einem NAD<sup>+</sup>-ana-



**Abbildung 38.** Methionin-Adenin-Wechselwirkungen in Transferasen (detaillierte Beschreibung im Text). PDB-Codes: a) 1FML;<sup>[416]</sup> b) 1FP1;<sup>[417]</sup> c) 1A26.<sup>[418]</sup>

logen Substrat (Abbildung 38c)<sup>[418]</sup> liefern charakteristische Beispiele für S<sub>Met</sub>-Adenin-Wechselwirkungen. Das gemeinsame Motiv, bei dem eines der freien Elektronenpaare des Schwefels auf das  $\pi$ -System zeigt, ist außergewöhnlich und wahrt die feine Balance zwischen abstoßenden und anziehenden Kräften. Die Analyse dieser Geometrien durch Rechnungen auf hohem Niveau wird gegenwärtig mit dem Ziel verfolgt, die Eigenschaften der zugrundeliegenden Wechselwirkungen aufzuklären. Aus Abbildung 38 ist nebenbei das Sandwich-Motiv ersichtlich, das diesen Adenin-Bindungssystemen gemeinsam ist.

Es wurde gezeigt, dass der Bissubstratinhibitor **41** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 9 nM an die Mg<sup>2+</sup>-haltige Catechol-O-Methyltransferase (COMT) bindet, ein Enzym, das für die Behandlung der Parkinson-Krankheit von Bedeutung ist.<sup>[419]</sup>



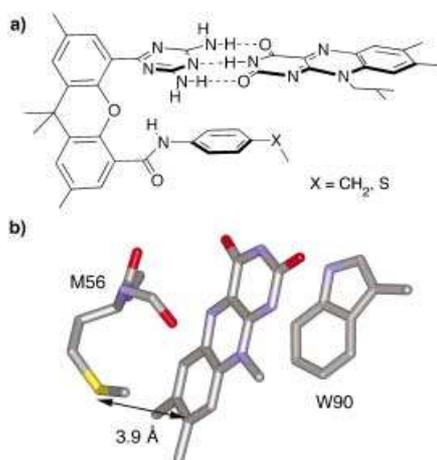
**Abbildung 39.** S<sub>Met</sub>-Adenin-Wechselwirkung in der SAM-Bindungstasche des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase im Komplex mit dem Bissubstratinhibitor **41** (PDB-Code: 1JR4, rote Kugel: Wassermolekül, grüne Kugel: Magnesiumion).<sup>[419b]</sup>

Laut Kristallstruktur des ternären Komplexes aus COMT, **41** und Mg<sup>2+</sup> (Abbildung 39)<sup>[419b]</sup> wechselwirkt die Adenineinheit (die die SAM-Tasche des Enzyms besetzt) mit Met91, wobei sich wiederum eine planare C-S-C-Einheit über dem Purinring befindet. Der Abstand zwischen dem Schwefelatom und dem nächsten Ringatom beträgt 3.6 Å. Ein nahezu identischer Schwefel-Aren-Kontakt liegt im SAM-Enzym-Komplex aus Met91 und dem Adeninrest des SAM-Cofaktors vor.<sup>[420]</sup>

## 8.2. Energetische Aspekte in chemischen und biologischen Systemen

### 8.2.1. Modellstudien

In wegbereitenden Studien untersuchten Morgan und Mitarbeiter die Komplexierung von Dimethylsulfid (DMS) mit Arenen (darunter 1-Methylnaphthalin) in CCl<sub>4</sub> anhand von Analysen der chemischen Verschiebungen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum.<sup>[421]</sup> Job-Plots bei relativ hohen Konzentrationen (1.1–3.7 M) bestätigten die 1:1-Bindungsstöchiometrie, und temperaturabhängige Experimente lieferten ungefähre Werte der Bindungsenthalpien ( $\Delta H^\circ \approx -0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Aufgrund der komplexierungsinduzierten Änderungen der chemischen Verschiebungen wurde geschlossen, dass sich in den meisten Fällen die Methylgruppe des DMS-Moleküls über dem Zentrum des aromatischen Rings und das Schwefelatom nahe der Ringkante befindet.<sup>[422]</sup> Dieses Ergebnis ist in Einklang mit den oben beschriebenen Computerstudien.<sup>[423]</sup> Anschließend NMR-Untersuchungen an Desaminoxytocin-Analoga durch Hruby und Mitarbeiter zeigten Änderungen der chemischen Verschiebung aromatischer Seitenkettenprotonen in der Nähe einer Disulfidbrücke an.<sup>[424]</sup> Aufgrund der Daten wurde eine Edge-on-Wechselwirkung abgeleitet, wobei die gemessenen Tieffeldverschiebungen allerdings recht schwach ausfielen ( $\Delta\delta \approx 0.06\text{--}0.08 \text{ ppm}$ ).



**Abbildung 40.** Schwefel-Flavin-Wechselwirkungen in a) einem synthetischen Modellsystem und b) Flavodoxin aus *Clostridium beijerinckii* (PDB-Code: 5NLL).<sup>[430]</sup>

Der eigens entwickelte Rezeptor in Abbildung 40a wurde eingesetzt, um den Beitrag von Donoratomen zur Flavinbindung in Flavodoxinen abzuschätzen.<sup>[425, 426]</sup> Das Xanthengerüst des Rezeptors fixiert dabei einen aromatischen Rest perfekt unterhalb eines nichtkovalent gebundenen Flavinsubstrats. Gemäß <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen in CDCl<sub>3</sub> beträgt die Differenz der Freien Bindungsenthalpien,  $-\Delta\Delta G$ , bei unterschiedlichen Wirten ca. 1 kcal mol<sup>-1</sup> (X = CH<sub>2</sub>:  $K_a = 960 \text{ M}^{-1}$ ; X = S:  $K_a = 4800 \text{ M}^{-1}$ ).<sup>[425]</sup> Anschließende DFT-Rechnungen ergaben in Einklang mit der Fixierung des Schwefels unterhalb des elektronenarmen Pyrimidinbausteins des Flavinringsystems einen beachtlichen elektrostatischen Beitrag zur Wechselwirkung. Signifikante induktive Effekte oder eine Überlappung des Schwefels mit den Orbitalen des aromatischen Rings wurden nicht nachgewiesen.<sup>[426]</sup>

### 8.2.2. Einsatz biologischer Systeme

Ortsgerichtete Mutagenese-Experimente erbrachten trotz der nur geringen Zahl an Beispielen zwingende Beweise für eine stabilisierende Funktion der S<sub>Met</sub>-Aren-Wechselwirkungen in Proteinen. Substitutionen zwischen wechselwirkenden *i*- und (*i* + 4)-Resten  $\alpha$ -helicaler Peptide ergaben einen  $\Delta G^\circ$ -Wert zwischen  $-0.65$  und  $-0.80$  kcal mol<sup>-1</sup> für die Phe...Met-Wechselwirkungen in zwei unabhängigen Fällen.<sup>[427]</sup> Aufbauend auf theoretische Arbeiten von Hirono und Mitarbeitern<sup>[428]</sup> bestimmten Spencer und Stites eine Protein-Destabilisierung von 0.80 kcal mol<sup>-1</sup>, die auf der Mutation eines in der Nähe einer Phe- und einer Tyr-Seitenkette gelegenen Met-Restes (zu Leu) beruht.<sup>[429]</sup> In umfassenden Mutationsexperimenten mit Flavodoxinen zeigten Swenson und Mitarbeiter, dass eine Met/Ala-Mutation die Flavinbindung um 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> schwächt, wobei der Met-Rest laut kristallographischer Analyse ca. 3.9 Å über dem Flavinring fixiert ist (Abbildung 40b).<sup>[430, 431]</sup> Während all diese Studien einen gewissen Konsens bezüglich der S<sub>Met</sub>-Aren-Wechselwirkungsenergien (0.5–0.8 kcal mol<sup>-1</sup>) erreichen, variiert die Natur der Wechselwirkung von Fall zu Fall beträchtlich.<sup>[432]</sup>

### 8.3. Ausblick

Ein genaues Verständnis der S...Ar-Wechselwirkung in Enzym-Substrat-Komplexen, d.h. ihres Beitrags zur Bindungsstärke und -geometrie, ist von entscheidender Bedeutung für das De-novo-Design von Inhibitoren. Tatsächlich wurde erst in jüngster Zeit über eine Nutzung von S...Ar-Kontakten in der Wirkstoffentwicklung berichtet.<sup>[412, 419, 433]</sup> Wir erwarten in Zukunft vermehrt Beiträge in diese Richtung, vor allem vor dem Hintergrund der möglichen abgestuften Erhöhung von Bindungsstärke durch konservative Substitutionen (z. B. -S- gegen -CH<sub>2</sub>-). Abschließend möchten wir betonen, dass der Begriff „Schwefel-Aren-Wechselwirkung“ zwar eine direkte Beteiligung des Schwefels an der Bindung suggeriert, die wahren Verhältnisse aber wohl nur in wenigen Fällen richtig wiedergibt. Ob und wann solche Wechselwirkungen tatsächlich auftreten, wird die Aufgabe weiterführender theoretischer und experimenteller Studien sein.

## 9. Zusammenfassung

Auf die Ergebnisse aus mehr als 20 Jahren Forschung auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie, d.h. über die Struktur und Energetik zwischenmolekularer bindender Wechselwirkungen, wird zunehmend auch in der Biomedizin zurückgegriffen. Beispiele von Untersuchungen an chemischen Systemen mit Auswirkungen auf die Biologie sind die Entdeckung der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung und die revidierte Auffassung vom hydrophoben Effekt als Triebkraft der unpolaren Komplexierung. Allerdings hat sich zunehmend verdeutlicht, dass ein einzelner Forschungsansatz, z.B. die Untersuchung der Komplexbildung mit künstlichen Rezeptoren in Lösung, nicht ausreicht, um molekulare Erkennungsprozesse auf einem Niveau zu verstehen, das die direkte Nutzung im Wirkstoffdesign und der Leitstrukturoptimierung zulässt. Dieser Feststellung trägt der vorliegende Aufsatz Rechnung, indem er neben Ergebnissen aus der Supramolekularen Chemie quantitative Untersuchungen aus der Biostrukturforschung, Suchen in kristallographischen Datenbanken, Gasphasen-Studien und theoretische Studien vorstellt. Insbesondere wird die Analyse der rasant steigenden Zahl von Proteinkristallstrukturen mithilfe moderner Software zunehmend zu einem zentralen Forschungsgebiet für tiefgreifende Studien der molekularen Erkennung. Zur Untersuchung der seit längerem bekannten Wechselwirkungen wie der  $\pi$ - $\pi$ -Stapel- und Edge-to-Face-Kontakte zwischen aromatischen Ringen sind verbesserte Struktur- und Energiemodelle wünschenswert. Die Entdeckung der Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen hat die stürmische Ausbreitung eines Forschungszweiges der Biologie ausgelöst, und die Nutzung solcher Kontakte findet zunehmend Eingang in die moderne Wirkstoffentwicklung. Noch weitgehend unerforscht sind dagegen die Fluor-Aren- und Schwefel-Aren-Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrücken zu  $\pi$ -Oberflächen. Die Komplexität von Ionenpaaren und ihren Wechselwirkungen mit aromatischen Ringen wurde zwar mittlerweile erkannt, allerdings befindet sich die experimentelle und theoretische

Untersuchung dieser Kontakte, an denen mehrere Bindungspartner beteiligt sind, noch in ihren Anfängen. Eine entscheidende Herausforderung richtet sich dabei an die computer-gestützte Chemie, die die quantitative Beschreibung vollständig solvatisierter chemischer und biologischer Komplezierungsprozesse auf hohem Niveau der Theorie und mit vernünftiger Geschwindigkeit bewältigen muss. Aus diesen wenigen Beispielen wird klar, dass Studien der molekularen Erkennung in Chemie und Biologie auch in Zukunft ein faszinierendes Forschungsthema bleiben.<sup>[434]</sup>

Wir danken der Fa. Hoffman-La Roche, Basel, der ETH-Forschungskommission, dem Fonds der Chemischen Industrie und der US National Science Foundation für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Für fortwährende, anregende Diskussionen sind wir Prof. Klaus Müller (Roche, Basel), Prof. Jack D. Dunitz (ETH Zürich) und Prof. Gerhard Klebe (Universität Marburg) zu Dank verpflichtet. F.D. dankt weiterhin allen Wissenschaftlern in der Biostrukturforschung bei Global Roche, deren in zahlreichen Konsulentengesprächen diskutierten Forschungsergebnisse viele der laufenden Studien zur molekularen Erkennung mit biologischen Rezeptoren in den Laboratorien der Arbeitsgruppe Diederich an der ETH Zürich eingeleitet und stimuliert haben. Dank gebührt den enthusiastischen, im Literaturverzeichnis namentlich erwähnten Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Diederich. R.K.C. dankt der US National Science Foundation für ein Postdoc-Stipendium und der Universität Florida für finanzielle Unterstützung. Ralph Paulini hat bei der Erstellung der deutschen Fassung dieses Aufsatzes maßgeblich mitgeholfen. Schließlich danken wir Prof. G. W. Gokel, Prof. F.-G. Klärner und Dr. K. Deshayes für die Zusendung der Abbildungen ihrer Rezeptoren und Komplexe.

Eingegangen am 4. November 2002 [A563]

- [1] a) G. Kryger, I. Silman, J. L. Sussman, *J. Physiol.* **1998**, *92*, 191–194; b) G. Kryger, I. Silman, J. L. Sussman, *Structure* **1999**, *7*, 297–307.
- [2] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, VCH, New York, **1995**; b) *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 1–10* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, J.-M. Lehn), Pergamon, Oxford, **1996**; c) *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231–1734 (Themenheft zur molekularen Erkennung (Hrsg.: S. H. Gellman)); d) H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; e) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; f) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4755–5750 (Themenheft zu Supramolekularer Chemie und Selbstorganisation (Hrsg.: J. Halpern)).
- [3] *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 11–12 (Themenheft zu Proteomik und Genomik (Hrsg.: J. D. Hoheisel, D. Cahill)).
- [4] P. Betschmann, S. Sahli, F. Diederich, U. Obst, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1210–1245.
- [5] U. Obst, D. W. Banner, L. Weber, F. Diederich, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 287–295.
- [6] S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science* **1985**, *229*, 23–28.
- [7] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.
- [8] A. Niedzwiecka, J. Marcotrigiano, J. Stepinski, M. Jankowska-Anyszka, A. Wyslouch-Cieszyńska, M. Dadlez, A.-C. Gingras, P. Mak, E. Darzynkiewicz, N. Sonenberg, S. K. Burley, R. Stolarski, *J. Mol. Biol.* **2002**, *319*, 615–635.
- [9] a) F. Diederich, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 372–396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 362–386; b) F. Vögtle, *Cyclophane Chemistry*, Teubner, Stuttgart, **1990**; c) C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 542–563; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 528–549; d) T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 383–395; e) *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Vol. 2* (Hrsg.: F. Vögtle), Elsevier/Pergamon, Oxford, **1996**; diese Ausgabe enthält die folgenden Abschnitte über Cyclophan-Komplexierung: H.-J. Schneider, A. K. Mohammad-Ali, S. 69–101; A. Pochini, R. Ungaro, S. 103–142; K. Odashima, K. Koga, S. 143–194; D. A. Dougherty, S. 195–209; F. Vögtle, C. Seel, P.-M. Windschief, S. 211–265; Y. Aoyama, S. 279–307; B. J. Whitlock, H. W. Whitlock, S. 309–324; A. Collet, S. 325–365; Y. Murakami, O. Hayashida, S. 419–438; f) siehe auch: M. Inouye, K. Fujimoto, M. Furusyo, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1452–1458.
- [10] F. Diederich, *Cyclophanes*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1991**.
- [11] a) A. W. Schwabacher, J. Lee, H. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7597–7598; b) M. Fujita, S. Nagao, M. Ida, K. Ogata, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1574–1576; c) H. Chen, S. Ogo, R. H. Fish, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4993–5001.
- [12] S. B. Ferguson, E. M. Sanford, E. M. Seward, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5410–5419.
- [13] D. B. Smithrud, T. B. Wyman, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5420–5426.
- [14] F. Diederich, D. B. Smithrud, E. M. Sanford, T. B. Wyman, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, I. Chao, K. N. Houk, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 205–215.
- [15] S. B. Ferguson, E. M. Seward, F. Diederich, E. M. Sanford, A. Chou, P. Inocencio-Szweda, C. B. Knobler, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5593–5595.
- [16] Neuere Anwendungen von Cyclophanen, z. B. **1**: a) S. Anderson, R. T. Aplin, T. D. W. Claridge, T. Goodson III, A. C. Maciel, G. Rumbles, J. F. Ryan, H. L. Anderson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2383–2397; b) J. Huuskonen, J. E. H. Buston, N. D. Scotchmer, H. L. Anderson, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 1245–1252; c) D. R. Benson, J. Fu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4833–4836; d) D. R. Benson, J. Fu, C. F. Johnson, S. W. Pauls, D. A. Williamson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9935–9945; e) D. A. Williamson, A. M. Barenberg, C. A. Coleman, D. R. Benson, *Chemosphere* **2000**, *40*, 1443–1446.
- [17] a) W. Kauzmann, *Adv. Protein Chem.* **1959**, *16*, 1–63; b) C. Tanford, *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1980**; c) A. Ben-Naim, *Hydrophobic Interactions*, Plenum, New York, **1980**; d) N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 521–533.
- [18] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1610–1648; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1545–1579.
- [19] D. A. Stauffer, R. E. Barrans, Jr., D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2762–2767.
- [20] E. L. Piatnitski, R. A. Flowers II, K. Deshayes, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 999–1006.
- [21] Beispiele für Enthalpie-kontrollierte Aren-Komplexierung durch Cyclophane in Wasser: a) I. K. Chun, M. W. Lee, *J. Korean Pharm. Sci.* **1989**, *19*, 71–75; b) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2529–2586.
- [22] B. R. Peterson, P. Wallimann, D. R. Carcanague, F. Diederich, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 401–421.
- [23] a) K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1807–1812; b) K. Harata, K. Tsuda, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *J. Inclusion Phenom.* **1988**, *6*, 135–142; c) G. L. Bertrand, J. R. Faulkner, Jr., S. M. Han, D. W. Armstrong, *J. Phys. Chem. B*

- 1989, 93, 6863–6867; d) E. Junquera, V. G. Baonza, E. Aicart, *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 348–355.
- [24] J. C. Harrison, M. R. Eftink, *Biopolymers* **1982**, 21, 1153–1166.
- [25] M. R. Eftink, M. L. Andy, K. Bystrom, H. D. Perlmutter, D. S. Kristol, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6765–6772.
- [26] E. Junquera, J. Laynez, M. Menéndez, S. Sharma, S. Penadés, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6790–6798.
- [27] K. Kano, T. Kitae, Y. Shimofuri, N. Tanaka, Y. Mineta, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2705–2713.
- [28] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875–1917.
- [29] H.-J. Böhm, G. Klebe, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2750–2778; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2588–2614.
- [30] D. D. F. Shiao, J. M. Sturtevant, *Biochemistry* **1969**, 8, 4910–4917.
- [31] a) L. Beres, J. M. Sturtevant, *Biochemistry* **1971**, 10, 2120–2126; b) R. L. Biltonen, N. Langerman, *Methods Enzymol.* **1979**, 61, 287–317; c) P. D. Ross, S. Subramanian, *Biochemistry* **1981**, 20, 3096–3102; d) H.-J. Hinz, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **1983**, 12, 285–317.
- [32] L. Sebo, B. Schweizer, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 80–92.
- [33] R. Talhout, J. B. F. N. Engberts, *Eur. J. Biochem.* **2001**, 268, 1554–1560.
- [34] a) W. Y. Chou, L. A. Marky, S. Zaunczkowski, K. J. Breslauer, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1987**, 5, 345–359; b) A. Kagemoto, A. Kunihiro, Y. Baba, *Thermochim. Acta* **1994**, 242, 65–75; c) A. Odani, T. Sekiguchi, H. Okada, S. Ishiguro, O. Yamauchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 2093–2102; d) J. Ren, T. C. Jenkins, J. B. Chaires, *Biochemistry* **2000**, 39, 8439–8447; e) T.-K. Li, E. Bathory, E. J. LaVoie, A. R. Srinivasan, W. K. Olson, R. R. Sauers, L. F. Liu, D. S. Pilch, *Biochemistry* **2000**, 39, 7107–7116.
- [35] H. P. Hopkins, Jr., Y. Ming, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Biopolymers* **1991**, 31, 1105–1114.
- [36] D. P. Remeta, C. P. Mudd, R. L. Berger, K. J. Breslauer, *Biochemistry* **1993**, 32, 5064–5073.
- [37] Da die meisten Wirkstoffe, die in der kleinen Furche binden, auch kationische Reste für die Ionenpaarbildung mit der DNA-Phosphathauptkette aufweisen und zusätzlich H-Brücken-Wechselwirkungen eingehen können, werden in einigen Fällen sowohl günstige enthalpische als auch günstige entropische Terme beobachtet: a) L. A. Marky, K. J. Breslauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 4359–4363; b) N. Patel, H. Berglund, L. Nilsson, R. Rigler, L. W. McLaughlin, A. Gräslund, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 203, 361–366; c) D. S. Pilch, N. Poklar, C. A. Gelfand, S. M. Law, K. J. Breslauer, E. E. Baird, P. B. Dervan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 8206–8311; d) D. S. Pilch, N. Poklar, E. E. Baird, P. B. Dervan, K. J. Breslauer, *Biochemistry* **1999**, 38, 2143–2151.
- [38] K. J. Breslauer, D. P. Remeta, W.-Y. Chou, R. Ferrante, J. Curry, D. Zaunczkowski, J. G. Snyder, L. A. Marky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 8922–8926.
- [39] Neuere Untersuchungen zeigen, dass die thermodynamischen Parameter der Intercalierung in der kleinen Furche stark von der Struktur, der Solvatation und der Sequenz der DNA-Bindungsstelle abhängig sind: L. Wang, A. Kumar, D. W. Boykin, C. Bailly, W. D. Wilson, *J. Mol. Biol.* **2002**, 317, 361–374.
- [40] I. Jelasarov, L. Leder, H. R. Bosshard, *Methods* **1996**, 9, 533–541.
- [41] C. P. Swaminathan, A. Nandi, S. S. Visweswariah, A. Suroliya, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 31272–31278.
- [42] P. C. Ackroyd, J. Cleary, G. D. Glick, *Biochemistry* **2001**, 40, 2911–2922.
- [43] a) J. Selig, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, 1331, 103–116; b) T. Wieprecht, M. Beyermann, J. Selig, *Biochemistry* **1999**, 38, 10377–10387.
- [44] S. R. Vippagunta, A. Dorn, H. Matile, A. K. Bhattacharjee, J. M. Karle, W. Y. Ellis, R. G. Ridley, J. L. Vennerstrom, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4630–4639.
- [45] S. R. Vippagunta, A. Dorn, R. G. Ridley, J. L. Vennerstrom, *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, 1475, 133–140.
- [46] Y. Inoue, Y. Liu, L.-H. Tong, B.-J. Shen, D.-S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10637–10644.
- [47] a) E. Grunwald, C. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5687–5692; b) M. S. Searle, M. S. Westwell, D. H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 141–151; c) J. D. Dunitz, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 709–712; d) L. Liu, Q.-X. Guo, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 673–695.
- [48] D. B. Smithrud, E. M. Sanford, I. Chao, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, J. Evanseck, K. N. Houk, F. Diederich, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 2227–2236.
- [49] T. Z. Mordasini Denti, W. F. van Gunsteren, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6044–6051.
- [50] C. Reichardt, *Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1988**, S. 339–405.
- [51] a) H. J. Schneider, R. Kramer, S. Simova, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6442–6448; b) A. Mirzoian, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8093–8095; c) M. S. Cubberley, B. L. Iverson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7560–7563.
- [52] C. A. Berg-Brennan, D. I. Yoon, R. V. Slone, A. P. Kazala, J. T. Hupp, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 2032–2035.
- [53] a) B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1676–1681; b) C.-S. Kim, K. C. Russell, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3835–3838.
- [54] Lit. [10], S. 253.
- [55] W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 343–361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 344–362.
- [56] a) O. Sinanoglu in *Molecular Associations in Biology* (Hrsg.: B. Pullman), Academic Press, New York, **1968**, S. 427–445; b) O. Sinanoglu in *Molecular Interactions, Vol. 3* (Hrsg.: W. J. Orville-Thomas), Wiley, Chichester, **1982**, S. 283–342.
- [57] a) B. Lee, *Biopolymers* **1985**, 24, 813–823; b) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4230–4232; c) R. J. Clarke, J. H. Coates, S. F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1988**, 46, 205–249; d) A. Örstan, A. Ross, *J. Phys. Chem.* **1987**, 91, 2739–2745.
- [58] C. Carey, Y.-K. Cheng, P. J. Rossky, *Chem. Phys.* **2000**, 258, 415–425.
- [59] N. T. Southall, K. A. Dill, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 1326–1331.
- [60] a) T. Lazaridis, M. E. Paulaitis, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 635–642; b) R. U. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 373–380; c) B. D. Isbister, P. M. St. Hilaire, E. J. Toone, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12877–12878.
- [61] D. B. Smithrud, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 339–343.
- [62] a) A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, Freeman, New York, **1985**, S. 293–310; b) A. Fersht, C. Dingwall, *Biochemistry* **1979**, 18, 1245–1249; c) J. A. McCammon, P. G. Wolynes, M. Karplus, *Biochemistry* **1979**, 18, 927–942.
- [63] a) R. Castro, M. J. Berardi, E. Cordoba, M. Ochoa de Olza, A. E. Kaifer, J. D. Evanseck, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10257–10268; b) V. E. Williams, R. P. Lemieux, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11311–11315; c) M. Enescu, B. Levy, V. Gheorghe, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 1073–1077; d) T. Liu, H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1418–1420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1368–1370.
- [64] W. C. Cromwell, K. Bystrom, M. R. Eftink, *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 326–332.
- [65] J. Espinosa, S. H. Gellman, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2420–2423; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2330–2333.
- [66] S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1016–1022.

- [67] J. Dunitz in *Perspectives in Supramolecular Chemistry: The Crystal as a Supramolecular Entity* (Hrsg.: G. R. Desiraju), Wiley, Chichester, **1996**, S. 1–30.
- [68] H. M. Berman, T. Battistuzzi, T. N. Bhat, F. Bluhm, P. E. Bourne, K. Burkhardt, Z. Feng, G. L. Gilliland, L. Iype, S. Jain, P. Fagan, J. Marvin, D. Padilla, V. Ravichandran, N. Thanki, H. Weissig, J. D. Westbrook, C. Zardecki, *Acta Crystallogr. Sect. D* **2002**, *58*, 899–907.
- [69] a) I. J. Bruno, J. C. Cole, J. P. M. Lommerse, R. S. Rowland, R. Taylor, M. L. Verdonk, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1997**, *11*, 525–537; b) D. R. Boer, J. Kroon, J. C. Cole, B. Smith, M. L. Verdonk, *J. Mol. Biol.* **2001**, *312*, 275–287; c) A. Bergner, J. Günther, M. Hendlich, G. Klebe, M. Verdonk, *Biopolymers* **2002**, *61*, 99–110; Relibase+, V. 1.1., CCDC, Cambridge, **2001**.
- [70] a) R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. D* **2002**, *58*, 879–888; b) F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 380–388; c) I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 389–397.
- [71] In der CSD sind über 257 000 Strukturen (Stand August 2002) und in der PDB 18 464 Proteinstrukturen (Stand 13. August 2002) hinterlegt.
- [72] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- [73] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, **1991**.
- [74] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, Oxford University Press, New York, **1999**.
- [75] a) R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063–5070; b) Z. S. Derewenda, L. Lee, U. Derewenda, *J. Mol. Biol.* **1995**, *252*, 248–262; c) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 441–449; d) M. C. Wahl, M. Sundaralingam, *Trends Biochem. Sci.* **1997**, *22*, 97–101; e) Y. Mandel-Gutfreund, H. Margalit, R. L. Jernigan, V. B. Zhurkin, *J. Mol. Biol.* **1998**, *277*, 1129–1140; f) G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565–573.
- [76] J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 677–684.
- [77] E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank, J. A. S. Smith, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1958**, *247*, 1–21.
- [78] D. E. Williams, Y. Xiao, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1993**, *49*, 1–10.
- [79] B. P. van Eijck, A. L. Spek, W. T. M. Mooij, J. Kroon, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1998**, *54*, 291–299, zit. Lit.
- [80] G. Klebe, F. Diederich, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1993**, *345*, 37–48.
- [81] a) M. Gurrath, G. Müller, H.-D. Höltje, *Perspect. Drug Discovery Des.* **1998**, *12*, 135–157; b) A. Vedani, P. Zbinden, J. P. Snyder, P. A. Greenidge, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4987–4994.
- [82] D. T. Bong, M. R. Ghadiri, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2221–2224; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2163–2166.
- [83] A. Gavezzotti, *Synlett* **2002**, 201–214.
- [84] W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, J. P. M. Lommerse, W. T. M. Mooij, S. L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer, D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 647–661.
- [85] G. R. Desiraju, A. Gavezzotti, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 621–623.
- [86] G. R. Desiraju, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2541–2558; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2311–2327.
- [87] C. V. K. Sharma, K. Panneerselvam, L. Shimoni, H. Katz, H. L. Carrell, G. R. Desiraju, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1282–1292.
- [88] a) C. Janiak, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3885–3896; eine Übersicht zu Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen: b) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 651–669.
- [89] J. P. Glusker, *Top. Curr. Chem.* **1998**, *198*, 1–56.
- [90] S. K. Burley, G. A. Petsko, *Adv. Protein Chem.* **1988**, *39*, 125–189.
- [91] G. B. McGaughey, M. Gagné, A. K. Rappé, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 15458–15463.
- [92] a) J. Singh, J. M. Thornton, *FEBS Lett.* **1985**, *191*, 1–6; b) C. A. Hunter, J. Singh, J. M. Thornton, *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 837–846; c) U. Samanta, D. Pal, P. Chakrabarti, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1999**, *55*, 1421–1427.
- [93] R. Bhattacharyya, U. Samanta, P. Chakrabarti, *Protein Eng.* **2002**, *15*, 91–100, zit. Lit.
- [94] R. Chelli, F. L. Gervasio, P. Procacci, V. Schettino, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6133–6143.
- [95] N. Kannan, S. Vishveshwara, *Protein Eng.* **2000**, *13*, 753–761.
- [96] C. Ibarra, B. S. Nieslanik, W. M. Atkins, *Biochemistry* **2001**, *40*, 10614–10624.
- [97] F. A. Quirocho, G. Hu, P. D. Gershon, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2000**, *10*, 78–86.
- [98] a) D. Liu, D. A. Williamson, M. L. Kennedy, T. D. Williams, M. M. Morton, D. R. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11798–11812; b) K. Kano, K. Fukuda, H. Wakami, R. Nishiyabu, R. F. Pasternack, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7494–7502.
- [99] Y. Wang, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8445–8451.
- [100] E. Gazit, *FASEB J.* **2002**, *16*, 77–83.
- [101] S. R. Griffiths-Jones, M. S. Searle, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8350–8356.
- [102] C. D. Tatko, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9372–9373.
- [103] B. J. Hillier, H. M. Rodriguez, L. M. Gregoret, *Folding Des.* **1998**, *3*, 87–93.
- [104] L. Serrano, M. Bycroft, A. R. Fersht, *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 465–475.
- [105] S. M. Butterfield, P. R. Patel, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9751–9755.
- [106] a) K. C. Janda, J. C. Hemminger, J. S. Winn, S. E. Novick, S. J. Harris, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1975**, *63*, 1419–1421; b) J. M. Steed, T. A. Dixon, W. Klemperer, *J. Chem. Phys.* **1979**, *70*, 4940–4946.
- [107] S. Sun, E. R. Bernstein, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 13348–13366.
- [108] R. Laatikainen, J. Ratilainen, R. Sebastian, H. Santa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11006–11010.
- [109] G. D. Smith, R. L. Jaffe, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 9624–9630.
- [110] a) R. L. Jaffe, G. D. Smith, *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 2780–2788; b) P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18790–18794; c) F. Tran, J. Weber, T. A. Wesolowski, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1489–1503; d) M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev, C. D. Sherril, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10887–10893.
- [111] a) S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchamaru, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 104–112.  $D_0/D_0$ : Stabilisierungsenergien, im gesamten Aufsatz mit negativem Vorzeichen versehen. Gemäß der berechneten Nullpunkts-Schwingungsenergie ( $\Delta ZPV$ ) des T-förmigen Dimers beträgt  $D_0$  ca.  $-2.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $D_0 = D_c - \Delta ZPV$ ).
- [112] a) H. Krause, B. Ernstberger, H. J. Neusser, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *184*, 411–417; b) H. J. Neusser, H. Krause, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1829–1843.
- [113] J. R. Grover, E. A. Walters, E. T. Hui, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3233–3237.
- [114] P. Hobza, H. L. Selzle, E. W. Schlag, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3500–3506.

- [115] a) C. Gonzalez, E. C. Lim, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2953–2957; b) N. K. Lee, S. Park, S. K. Kim, *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 7910–7917.
- [116] M. D. Blanchard, R. P. Hughes, T. E. Concolino, A. L. Rheingold, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 1604–1610.
- [117] G. R. Dennis, G. L. D. Ritchie, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 656–660.
- [118] C. A. Hunter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1653–1655; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1584–1586. Die Induktionsenergie, die z. B. durch die Wechselwirkung eines polarisierbaren Zentrums mit einem Quadrupolmoment entsteht, sowie die Charge-Transfer-Wechselwirkung tragen nur geringfügig zur Gesamtbindungsenergie bei.
- [119] a) D. H. Rich, *Perspect. Med. Chem.* **1993**, 15–25; b) A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 778–792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 736–749.
- [120] W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768–4774.
- [121] P. Linse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4366–4373.
- [122] C. Chipot, R. Jaffe, B. Maigret, D. A. Pearlman, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11217–11224.
- [123] a) S. Ishikawa, T. Ebata, H. Ishikawa, T. Inoue, N. Mikami, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 10531–10535; b) F. L. Gervasio, R. Chelli, P. Procacci, V. Schettino, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2945–2948.
- [124] S. B. Ferguson, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1127–1129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1127–1129.
- [125] Die Elektronen-Donor-Acceptor(EDA)-Wechselwirkung wurde zur qualitativen Beschreibung der Anziehung zweier aromatischer Ringe (der eine mit hohem Donor-, der andere mit hohem Acceptorcharakter) eingeführt. Damit wird die Polarisation und ein Dipolmoment zusätzlich zum Dispersions- und Charge-Transfer(CT)-Term eingeführt. Das Konzept kann allerdings bei der Beschreibung von Wechselwirkungen zwischen Arenringen irreführend sein, weshalb besser auf eine Beschreibung anhand von Quadrupolmomenten zurückgegriffen werden sollte.
- [126] a) M. Kamieth, F.-G. Klärner, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3497–3500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3303–3306; b) F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, J. Benet-Buchholz, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1700–1707.
- [127] a) C. A. Schalley, R. K. Castellano, M. S. Brody, D. M. Rudkevich, G. Siuzdak, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4568–4579; b) C. Zonta, S. Cossu, O. De Lucchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1965–1971.
- [128] S. Kubik, R. Goddard, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 311–322.
- [129] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- [130] K. Müller-Dethlefs, P. Hobza, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 143–167.
- [131] a) A. Galán, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511–1512; b) C. Raposo, M. Martín, M. L. Mussons, M. Crego, J. Anaya, M. C. Caballero, J. R. Morán, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2113–2116; c) A. S. Shetty, J. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1019–1027; d) J. Cuntze, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 897–911; e) J. N. H. Reek, A. H. Priem, H. Engelkamp, A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9956–9964; f) D. J. Hill, J. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5053–5057.
- [132] F. J. Carver, C. A. Hunter, P. S. Jones, D. J. Livingstone, J. F. McCabe, E. M. Seward, P. Tiger, S. E. Spey, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4854–4862.
- [133] F. J. Carver, C. A. Hunter, D. J. Livingstone, J. F. McCabe, E. M. Seward, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2848–2859.
- [134] A. G. Martínez, J. O. Barcina, A. de Fresno Cerezo, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1171–1175.
- [135] a) S. Paliwal, S. Geib, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4497–4498; b) E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192–11193.
- [136] Eine Übersicht zu intramolekularen Edge-to-Face-Wechselwirkungen: W. B. Jennings, B. M. Farrell, J. F. Malone, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 885–894.
- [137] a) T. Ren, Y. Jin, K. S. Kim, D. H. Kim, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1997**, *15*, 401–405; b) K. Nakamura, K. N. Houk, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2049–2051; c) neuere Rechnungen, die einen Effekt der Molekülhauptkette auf die Vorzugskonformationen der molekularen Torsionswaage aufzeigen: J. Ribas, E. Cubero, F. J. Luque, M. Orozco, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7057–7065.
- [138] U. Obst, P. Betschmann, C. Lerner, P. Seiler, F. Diederich, V. Gramlich, L. Weber, D. W. Banner, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 855–909.
- [139] J. A. Turk, D. B. Smithrud, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8328–8335.
- [140] a) P. J. Ala, E. E. Huston, R. M. Klabe, D. D. McCabe, J. L. Duke, C. J. Rizzo, B. D. Korant, R. J. DeLoskey, P. Y. S. Lam, C. N. Hodge, C.-H. Chang, *Biochemistry* **1997**, *36*, 1573–1580; b) N. O. Concha, C. A. Janson, P. Rowling, S. Pearson, C. A. Cheever, B. P. Clarke, C. Lewis, M. Galleni, J.-M. Frère, D. J. Payne, J. H. Bateson, S. S. Abdel-Meguid, *Biochemistry* **2000**, *39*, 4288–4298.
- [141] M. Brandl, M. S. Weiss, A. Jabs, J. Sühnel, R. Hilgenfeld, *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 357–377.
- [142] Y. Umezawa, S. Tsuboyama, H. Takahashi, J. Uzawa, M. Nishio, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2021–2026.
- [143] Die Stabilisierungsenergie des Methan-Benzol-Komplexes beträgt  $D_c = -1.45 \text{ kcal mol}^{-1}$  und  $D_0 = -0.98 \text{ kcal mol}^{-1}$ : S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimar, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3746–3753.
- [144] a) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/π Interaction*, Wiley, New York, **1998**; b) <http://www.tim.hi-ho.ne.jp/dionisio/>.
- [145] H. Suezawa, T. Hashimoto, K. Tsuchinaga, T. Yoshida, T. Yuzuri, K. Sakakibara, M. Hirota, M. Nishio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1243–1249.
- [146] N. K. Vyas, M. N. Vyas, F. A. Quirocho, *Science* **1988**, *242*, 1290–1295.
- [147] F. Cozzi, J. S. Siegel, *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 683–689.
- [148] V. E. Williams, R. P. Lemieux, G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1927–1933.
- [149] M. J. Rashkin, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1860–1861.
- [150] N. J. Heaton, P. Bello, B. Herradón, A. Del Campo, J. Jiménez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12371–12384.
- [151] a) R. S. Lokey, B. L. Iverson, *Nature* **1995**, *375*, 303–305; b) J. Q. Nguyen, B. L. Iverson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2639–2640.
- [152] a) J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 467–472; b) 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; c) D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *22*, 1584–1586; d) M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 393–401; e) C. G. Claessens, J. F. Stoddart, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 254–272.
- [153] a) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1643–1663; b) F. M. Raymo, J. F. Stoddart in *Templated Organic Synthesis* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 75–104; c) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3484–3530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348–3391; d) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938–993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898–952.
- [154] Eine theoretische Analyse der Triebkräfte bei der Komplexbildung durch **16**: a) R. Castro, M. J. Berardi, E. Córdova, M.

- Ochoa de Olza, A. E. Kaifer, J. D. Evanseck, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10257–10268; b) F. M. Raymo, K. N. Houk, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9318–9322.
- [155] Der am häufigsten verwendete Ansatz zur Beschreibung von elektrostatischen Effekten bei der Wechselwirkung zwischen aromatischen Ringen beruht auf der Verwendung von Atomzentrierten Ladungen („atom-centered charges“; ACCs). Die unterschiedlichen Kraftfelder, die zur Abschätzung von ACC-Effekten im Programmpaket MacroModel implementiert sind, wurden vergleichend analysiert: G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, M. J. Packer, J. G. Vinter, C. Zonta, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2860–2867.
- [156] a) A. D. Hamilton, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5035–5036; b) A. V. Muehldorf, D. Van Engen, J. C. Warner, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6561–6562; c) A. D. Hamilton in *Supramolecular Chemistry, Vol. 371* (Hrsg.: V. Balzani, L. De Cola), Kluwer, Dordrecht, **1992**, S. 137–144.
- [157] A. J. Goodman, E. C. Breinlinger, C. M. McIntosh, L. N. Grimaldi, V. M. Rotello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1531–1534.
- [158] A. Weichsel, W. R. Montfort, *Nat. Struct. Biol.* **1995**, *2*, 1095–1101.
- [159] a) T. Benzing, T. Tjivikua, J. Wolfe, J. Rebek, Jr., *Science* **1988**, *242*, 266–268; b) S. C. Zimmerman, W. Wu, Z. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 196–201; c) J. E. Kickham, S. J. Loeb, S. L. Murphy, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1203–1213; d) O. Baudoin, F. Gonnet, M.-P. Teulade-Fichou, J.-P. Vigneron, J.-C. Tabet, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2762–2771; e) M. Inouye, M. S. Itoh, H. Nakazumi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9393–9398; f) M. Sirish, H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5881–5882; g) S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472–2475.
- [160] a) Y. Hamuro, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10587–10593; b) A. J. Lovinger, C. Nuckolls, T. J. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 264–268; c) J. H. K. K. Hirschberg, L. Brunsveld, A. Ramzi, J. A. J. M. Vekemans, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Nature* **2000**, *407*, 167–170; d) V. Berl, I. Huc, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2798–2809.
- [161] a) W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York, **1984**; b) A. Eschenmoser, E. Loewenthal, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 1–16; c) I. Detmer, D. Summerer, A. Marx, *Chem. Commun.* **2002**, 2314–2315.
- [162] a) J. Sponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *THEOCHEM* **2001**, 573, 43–53; b) J. Sponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *Biopolymers* **2002**, *61*, 3–31.
- [163] a) S. M. Freier, N. Sugimoto, A. Sinclair, D. Alkema, T. Neilson, R. Kierzek, M. H. Caruthers, D. H. Turner, *Biochemistry* **1986**, *25*, 3214–3219; b) S. Bommarito, N. Peyret, J. SantaLucia, Jr., *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 1929–1934.
- [164] a) Y.-P. Pang, J. L. Miller, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1717–1725; b) K. M. Guckian, B. A. Schweitzer, R. X.-F. Ren, C. J. Sheils, D. C. Tahmassebi, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2213–2222; c) S. L. McKay, B. Haptonstall, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1244–1245; d) H. Rosemeyer, F. Seela, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 746–750.
- [165] a) D. Barsky, E. T. Kool, M. E. Colvin, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1999**, *16*, 1119–1134; b) E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1046–1068; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 990–1009.
- [166] a) E. C. Long, J. K. Barton, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 271–272; b) F. Gago, *Methods* **1998**, *14*, 277–292; c) K. E. Erkkila, D. T. Odom, J. K. Barton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2777–2795.
- [167] R. K. Castellano, V. Gramlich, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 118–129.
- [168] P. Lustenberger, E. Martinborough, T. Mordasini Denti, F. Diederich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 747–761.
- [169] J. A. M. Prates, N. Tarbouriech, S. J. Charnock, C. M. G. A. Fontes, L. M. A. Ferreira, G. J. Davies, *Structure* **2001**, *9*, 1183–1190.
- [170] C.-T. Chen, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5959–5960.
- [171] S. E. Thompson, D. B. Smithrud, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 442–449.
- [172] G. B. Jones, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7999–8016.
- [173] W. H. Pirkle, Y. Liu, *J. Chromatogr. A* **1996**, *749*, 19–24.
- [174] a) I. Dance, M. Scudder, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 1579–1585; b) A. Magistrato, P. S. Pregosin, A. Albinati, U. Rothlisberger, *Organometallics* **2001**, *20*, 4178–4184.
- [175] K. Kishikawa, M. Naruse, S. Kohmoto, M. Yamamoto, K. Yamaguchi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 462–468.
- [176] a) T. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50–80; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76; b) L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446–2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382–2426.
- [177] D. A. Dixon, K. D. Dobbs, J. J. Valentini, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13435–13439.
- [178] K. S. Kim, P. Tarakeshwar, J. Y. Lee, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4145–4185.
- [179] D. H. Williams, M. S. Westwell, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 57–63.
- [180] a) P. Hobza, Z. Havlas, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4253–4264; b) K. Hermansson, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4695–4702.
- [181] M. F. Perutz, G. Fermi, D. J. Abraham, C. Poyart, E. Bursaux, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1064–1078.
- [182] T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535–557.
- [183] G. Tóth, R. F. Murphy, S. Lovas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11782–11790, zit. Lit.
- [184] A. Wlodawer, J. Walter, R. Huber, L. Sjölin, *J. Mol. Biol.* **1984**, *180*, 301–329.
- [185] G. Xiao, S. Liu, X. Ji, W. W. Johnson, J. Chen, J. F. Parsons, W. J. Stevens, G. L. Gilliland, R. N. Armstrong, *Biochemistry* **1996**, *35*, 4753–4765.
- [186] M. Sulpizi, P. Carloni, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 10087–10091.
- [187] a) M. F. Perutz, *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1993**, *345*, 105–112; b) G. B. Vázquez, X. Ji, C. Fronticelli, G. L. Guillard, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1998**, *54*, 355–366; c) M. S. Weiss, M. Brandl, J. Sühnel, D. Pal, R. Hilgenfeld, *Trends Biochem. Sci.* **2001**, *26*, 521–523.
- [188] J. B. O. Mitchell, C. L. Nandi, I. K. McDonald, J. M. Thornton, S. L. Price, *J. Mol. Biol.* **1994**, *239*, 315–331.
- [189] K. A. Thomas, G. M. Smith, T. B. Thomas, R. J. Feldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1982**, *79*, 4843–4847.
- [190] S. K. Burley, G. A. Petsko, *FEBS Lett.* **1986**, *203*, 139–143.
- [191] M. M. Flocco, S. L. Mowbray, *J. Mol. Biol.* **1994**, *235*, 709–717.
- [192] G. Tóth, C. R. Watts, R. F. Murphy, S. Lovas, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **2001**, *43*, 373–381.
- [193] T. Steiner, A. M. M. Schreurs, J. A. Kanters, J. Kroon, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1998**, *54*, 25–31.
- [194] J. L. Atwood, F. Hamada, K. D. Robinson, G. W. Orr, R. L. Vincent, *Nature* **1991**, *349*, 683–684.
- [195] G. Hummer, J. C. Rasaiah, J. P. Noworyta, *Nature* **2001**, *414*, 188–190.
- [196] K. Håkansson, *Int. J. Biol. Macromol.* **1996**, *18*, 189–194.
- [197] a) T. S. Zwier, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1996**, *47*, 205–241; b) B. Brutschy, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3891–3920.
- [198] S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru, M. Mikami, K. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11450–11458.
- [199] A. Courty, M. Mons, I. Dimicoli, F. Piuze, M.-P. Gageot, V. Brenner, P. de Pujo, P. Millié, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 6590–6600.

- [200] S. Suzuki, P. G. Green, R. E. Bumgarner, S. Dasgupta, W. A. Goddard III, G. A. Blake, *Science* **1992**, *257*, 942–945.
- [201] P. Ruelle, M. Buchmann, H. Nam-Tran, U. W. Kesselring, *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **1992**, *6*, 431–448.
- [202] M. P. Payne, L. C. Kenny, *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2002**, *65*, 897–931.
- [203] D. A. Rodham, S. Suzuki, R. D. Suenram, F. J. Lovas, S. Dasgupta, W. A. Goddard III, G. A. Blake, *Nature* **1993**, *362*, 735–737.
- [204] M. Mons, I. Dimicoli, B. Tardivel, F. Piuze, V. Brenner, P. Millié, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 571–576.
- [205] P. Tarakeswar, H. S. Choi, K. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3323–3331.
- [206] G. Duan, V. H. Smith, Jr., D. F. Weaver, *Mol. Phys.* **2001**, *99*, 1689–1699.
- [207] J. F. Malone, C. M. Murray, M. H. Charlton, R. Docherty, A. J. Lavery, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, *93*, 3429–3436.
- [208] a) O. R. Wulf, U. Liddel, S. B. Hendricks, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2287–2293; b) W. Klemperer, M. W. Cronyn, A. H. Maki, G. C. Pimentel, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5846–5848; c) M. A. Viswamitra, R. Radhakrishnan, J. Bandekar, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4868–4869.
- [209] G. Duan, V. H. Smith, Jr., D. F. Weaver, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4521–4532.
- [210] G. Duan, V. H. Smith, Jr., D. F. Weaver, *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *310*, 323–332.
- [211] G. Columberg, A. Bauder, *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 504–510.
- [212] E. M. Duffy, P. J. Kowalczyk, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9271–9275.
- [213] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, N. J. Osborne, *Chem. Commun.* **1996**, 2529–2530.
- [214] C. Allot, H. Adams, P. L. Bernad, Jr., C. A. Hunter, C. Rotger, J. A. Thomas, *Chem. Commun.* **1998**, 2449–2450.
- [215] H. Adams, K. D. M. Harris, G. A. Hembury, C. A. Hunter, D. J. Livingstone, J. F. McCabe, *Chem. Commun.* **1996**, 2531–2532.
- [216] M. J. Cloninger, H. W. Whitlock, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6153–6159.
- [217] K. Brejc, W. J. van Dijk, R. V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A. B. Smit, T. K. Sixma, *Nature* **2001**, *411*, 269–276.
- [218] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 9459–9464.
- [219] N. S. Scrutton, A. R. C. Raine, *Biochem. J.* **1996**, *319*, 1–8.
- [220] M. Levitt, M. F. Perutz, *J. Mol. Biol.* **1988**, *201*, 751–754.
- [221] W. Zhong, J. P. Gallivan, Y. Zhang, L. Li, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12088–12093.
- [222] D. A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163–168.
- [223] M. O. Ortells, G. G. Lunt, *Trends Neurosci.* **1995**, *18*, 121–127.
- [224] N. Zacharias, D. A. Dougherty, *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 281–287.
- [225] P. Lhoták, S. Shinkai, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 273–285.
- [226] A. Arduini, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 467–474.
- [227] S. L. De Wall, E. S. Meadows, L. J. Barbour, G. W. Gokel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6271–6276.
- [228] G. W. Gokel, L. J. Barbour, S. L. De Wall, E. S. Meadows, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 127–154.
- [229] G. W. Gokel, L. J. Barbour, R. Ferdani, J. Hu, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 878–886.
- [230] G. W. Gokel, A. Mukhopadhyay, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 274–286.
- [231] D. A. Stauffer, D. A. Dougherty, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6039–6042.
- [232] D. A. Dougherty, D. A. Stauffer, *Science* **1990**, *250*, 1558–1560.
- [233] J. L. Sussman, M. Harel, F. Frolow, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, *Science* **1991**, *253*, 872–879.
- [234] Eine theoretische Studie: K. S. Kim, J. Y. Lee, S. J. Lee, T.-K. Ha, D. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7399–7400.
- [235] H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1419–1439; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1417–1436.
- [236] H.-J. Schneider, F. Werner, T. Blatter, *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 590–594.
- [237] H.-J. Schneider, T. Schiestel, P. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7698–7703.
- [238] H.-J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 227–234.
- [239] S. Y. Jon, J. Kim, M. Kim, S.-H. Park, W. S. Jeon, J. Heo, K. Kim, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2174–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2116–2119.
- [240] R. Méric, J.-P. Vigneron, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 129–131.
- [241] R. Méric, J.-M. Lehn, J.-P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 579–583.
- [242] a) K. Araki, H. Shimizu, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1993**, 205–208; b) K. N. Koh, K. Araki, A. Ikeda, H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 755–758.
- [243] a) J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 219–221; b) A. Collet, J.-P. Dutasta, B. Lozach, J. Canceill, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 103–129.
- [244] L. Gareil, B. Lozach, J.-P. Dutasta, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11652–11653.
- [245] A. W. Schwabacher, S. Zhang, W. Davy, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6995–6996.
- [246] A. Sygula, P. W. Rabideau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2271–2272.
- [247] J. Gao, L. W. Chou, A. Auerbach, *Biophys. J.* **1993**, *65*, 43–47.
- [248] a) C. A. Schalley, *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, *20*, 253–309; b) ältere massenspektrometrische Arbeiten zu Ammoniumkomplexen von Calixarenen: F. Inokuchi, Y. Miyahara, T. Inazu, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1459–1462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1364–1366.
- [249] a) K. Murayama, K. Aoki, *Chem. Commun.* **1997**, 119–120; b) K. Murayama, K. Aoki, *Chem. Commun.* **1998**, 607–608; c) B. Masci, M. Nierlich, P. Thuéry, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 766–774.
- [250] G. Arena, A. Casnati, A. Contino, G. G. Lombardo, D. Sciotto, R. Ungaro, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 738–744.
- [251] G. Arena, A. Casnati, A. Contino, F. G. Gulino, D. Sciotto, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 419–423.
- [252] Die berechnete Freie Gibbs-Solvatationsenergie von  ${}^*N(CH_3)_4$  ist in Wasser um  $-70 \text{ kcal mol}^{-1}$  günstiger als die von  $C(CH_3)_4$ : P. C. Kearney, L. S. Mizoue, R. A. Kumpf, J. E. Forman, A. McCurdy, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9907–9919.
- [253] S. Roelens, R. Torriti, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12443–12452.
- [254] S. Kubik, R. Goddard, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9475–9486.
- [255] T. Grawe, T. Schrader, P. Finocchiaro, G. Consiglio, S. Failla, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1597–1600.
- [256] M. Herm, O. Molt, T. Schrader, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3248–3254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3148–3151.
- [257] S. Rensing, T. Schrader, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2161–2164.
- [258] C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, F.-G. Klärner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1411–1415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1355–1358.
- [259] *N*-Alkylpyridinium-Wechselwirkungen in Rotaxanen und Catenanen: A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier, J. R. Heath, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 433–444.
- [260] a) M. Meot-Ner, C. A. Deakyne, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 469–474; b) C. A. Deakyne, M. Meot-Ner, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 474–479.
- [261] a) B. Masci, M. Finelli, M. Varrone, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2018–2030; b) Z. Zhong, A. Ikeda, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11906–11907; c) K. Araki, H. Hayashida, *Tetrahe-*

- dron *Lett.* **2000**, *41*, 1209–1213; d) F. Cuevas, S. Di Stefano, J. O. Magrans, P. Prados, L. Mandolini, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3228–3234; e) A. Dalla Cort, M. Nissinen, D. Mancinetti, E. Nicoletti, L. Mandolini, K. Rissanen, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 425–431; f) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 7662–7665; g) L. Frish, M. O. Vysotsky, S. E. Matthews, V. Böhmer, Y. Cohen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 88–93.
- [262] A. Arduini, A. Pochini, A. Secchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2325–2334.
- [263] A. Arduini, G. Giorgi, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8302–8308.
- [264] S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5846–5855.
- [265] S. Kubik, R. Goddard, *Chem. Commun.* **2000**, 633–634.
- [266] a) K.-S. Jeong, S. H. Park, J. H. Kim, Y. L. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, *18*, 139–141; b) M. Kamieth, F.-G. Klärner, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 245–251; c) M. Lämsä, S. Kiviniemi, E.-R. Kettukangas, M. Nissinen, J. Pursiainen, K. Rissanen, *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 551–558.
- [267] J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4177–4178.
- [268] S. Mecozzi, A. P. West, Jr., D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2307–2308.
- [269] S. Mecozzi, A. P. West, Jr., D. A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10566–10571.
- [270] D. L. Beene, G. S. Brandt, W. Zhong, N. M. Zacharias, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *Biochemistry* **2002**, *41*, 10262–10269.
- [271] E. Cubero, F. J. Luque, M. Orozco, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5976–5980.
- [272] E. Cubero, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 315–321.
- [273] Dies wurde in computergestützten Studien ausführlich untersucht, siehe z. B.: a) H. Basch, W. J. Stevens, *THEOCHEM* **1995**, *338*, 303–315; b) A. Pullman, G. Berthier, R. Savinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8553–8554; c) H. Minoux, C. Chipot, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10366–10372; d) A. Pullman, G. Berthier, R. Savinelli, *THEOCHEM* **2001**, *537*, 163–172; e) C. Felder, H.-L. Jiang, W.-L. Zhu, K.-X. Chen, I. Silman, S. A. Botti, J. L. Sussman, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1326–1333; f) T. Liu, J. Gu, X.-J. Tan, W.-L. Zhu, X.-M. Luo, H.-L. Jiang, R.-Y. Ji, K.-X. Chen, I. Silman, J. L. Sussman, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5431–5437; g) T. Liu, J. Gu, X.-J. Tan, W.-L. Zhu, X.-M. Luo, H.-L. Jiang, R.-Y. Ji, K.-X. Chen, I. Silman, J. L. Sussman, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 157–164; h) M. Aschi, F. Mazza, A. Di Nola, *THEOCHEM* **2002**, *587*, 177–188; i) E. Grunwald, S. Highsmith, T.-P. I in *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, Vol. 2 (Hrsg.: M. Szwarc), Wiley, New York, **1974**, S. 447–519.
- [274] C. Chipot, B. Maignet, D. A. Pearlman, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2998–3005.
- [275] Y. Mo, G. Subramanian, J. Gao, D. M. Ferguson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4832–4837.
- [276] S. Rensing, M. Arendt, A. Springer, T. Grawe, T. Schrader, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5814–5821.
- [277] S. Hashimoto, S. Ikuta, *THEOCHEM* **1999**, *468*, 85–94.
- [278] C. A. Hunter, C. M. R. Low, C. Rotger, J. G. Vinter, C. Zonta, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4873–4876.
- [279] C. W. Davies, *Ion Association*, Butterworth, London, **1962**.
- [280] a) P. B. Savage, S. K. Holmgren, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4069–4070; b) R. Arnecke, V. Böhmer, R. Cacciapaglia, A. Dalla Cort, L. Mandolini, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4901–4908.
- [281] A. Arduini, W. M. McGregor, D. Paganuzzi, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli, R. Ungaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 839–846.
- [282] M. T. Reetz in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 553–562.
- [283] a) K.-S. Jeong, K.-M. Hahn, Y. L. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3779–3782; b) V. Böhmer, A. Dalla Cort, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1900–1902.
- [284] S. Bartoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11908–11909.
- [285] S. Bartoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8307–8315.
- [286] G. De Iasi, B. Masci, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6635–6638.
- [287] Die Rolle des Anions geht häufig über die Modulierung der Elektrostatik des Kations hinaus. Kubik und Mitarbeiter zeigten anhand der Komplexierung einer Serie von *n*-Butyltrimethylammonium-Salzen durch cyclische Peptidwirts,<sup>[128,254,264,265]</sup> dass die Kationenbindung je nach Anion um einen Faktor 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> verstärkt werden kann. Dieses Verhalten kann zum einen auf eine Anionenbindung durch den Wirt zurückgeführt werden (wodurch eine Änderung der Konformation und Präorganisation des Wirtes ausgelöst wird), zum anderen kann eine gleichzeitige Kationen- und Anionenbindung durch den Wirt in einer für Coulomb-Anziehungen günstigen Anordnung erfolgen. Diese Arten von allosterischen Phänomenen scheinen ein allgemeines Merkmal von Wirt-Gast-Komplexen mit Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen zu sein.
- [288] a) C. L. Nandi, J. Singh, J. M. Thornton, *Protein Eng.* **1993**, *6*, 247–259.
- [289] J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 870–874.
- [290] E. C. Meng, P. Cieplak, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12061–12062.
- [291] A. M. de Vos, M. Ultsch, A. A. Kossiakoff, *Science* **1992**, *255*, 306–312.
- [292] O. Livnah, E. A. Stura, D. L. Johnson, S. A. Middleton, L. S. Mulcahy, N. C. Wrighton, W. J. Dower, L. K. Jolliffe, I. A. Wilson, *Science* **1996**, *273*, 464–471.
- [293] a) Y. Inoue, S. Sugio, J. Andzelm, N. Nakamura, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 646–648; b) P.-O. Norrby, T. Liljefors, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2303–2306; c) viele dieser Polarisations-effekte treten in Metalloproteinen auf: S. D. Zaric, D. M. Popovic, E.-W. Knapp, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3935–3942.
- [294] V. Dvornikovs, D. B. Smithrud, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2160–2167.
- [295] Zum Einfluss von entfernten Carboxylatgruppen auf die Kation- $\pi$ -Bindung im Zusammenhang mit Salzbrücken: S. M. Ngola, P. C. Kearney, S. Mecozzi, K. Russell, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1192–1201.
- [296] a) R. L. Woodin, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 501–508; b) R. A. Kumpf, D. A. Dougherty, *Science* **1993**, *261*, 1708–1710; c) A. Andersen, F. Muntean, D. Walter, C. Rue, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 692–705; d) R. Amunugama, M. T. Rodgers, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5529–5539.
- [297] J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 1814–1820.
- [298] B. C. Guo, J. W. Purnell, A. W. Castleman, Jr., *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *168*, 155–160.
- [299] A. Gapeev, R. C. Dunbar, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2002**, *13*, 477–484.
- [300] Kristallstrukturuntersuchungen von hexasubstituierten Benzol-Kation-Komplexen haben die Existenz von M<sup>+</sup>... $\pi$ (Aren)-Kontakten mit inversem Affinitätstrend aufgezeigt (z. B. Cs<sup>+</sup>  $\approx$  Rb<sup>+</sup> > K<sup>+</sup> > Na<sup>+</sup>): G. K. Fukin, S. V. Lindeman, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8329–8336.
- [301] a) O. M. Cabarcos, C. J. Weinheimer, J. M. Lisy, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 5151–5154; b) O. M. Cabarcos, C. J. Weinheimer, J. M. Lisy, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8429–8435.
- [302] G. W. Gokel, S. L. De Wall, E. S. Meadows, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2967–2978.
- [303] E. S. Meadows, S. L. De Wall, L. J. Barbour, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3092–3107.

- [304] J. Hu, L. J. Barbour, G. W. Gokel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5121–5126.
- [305] a) V. Ryzhov, R. C. Dunbar, B. Cerda, C. Wesdemiotis, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2000**, *11*, 1037–1046; b) A. Gapeev, R. C. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8360–8365.
- [306] J. M. Talley, B. A. Cerda, G. Ohanessian, C. Wesdemiotis, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1377–1388.
- [307] a) O. Donini, D. F. Weaver, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1515–1525; b) J. Wouters, *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 847–855.
- [308] a) R. C. Dunbar, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 8067–8074; b) F. M. Siu, N. L. Ma, C. W. Tsang, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3397–3398.
- [309] S. Hoyau, K. Norrman, T. B. McMahon, G. Ohanessian, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8864–8875.
- [310] a) J. B. Nicholas, B. P. Hay, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 1394–1400; b) P. B. Armentrout, M. T. Rodgers, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 2238–2247; c) D. Feller, D. A. Dixon, J. B. Nicholas, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11414–11419; d) J. C. Amicangelo, P. B. Armentrout, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11420–11432.
- [311] a) M. A. L. Eriksson, P.-Y. Morgantini, P. A. Kollman, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 4474–4480; b) W.-L. Zhu, X.-J. Tan, C. M. Puah, J.-D. Gu, H.-L. Jiang, K.-X. Chen, C. E. Felder, I. Silman, J. L. Sussman, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 9573–9580.
- [312] J. D. Schmitt, C. G. V. Sharples, W. S. Caldwell, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3066–3074.
- [313] R. Loewenthal, J. Sancho, A. R. Fersht, *J. Mol. Biol.* **1992**, *224*, 759–770.
- [314] a) V. Muñoz, L. Serrano, *Nat. Struct. Biol.* **1994**, *1*, 399–409; b) J. Fernández-Recio, A. Vázquez, C. Civera, P. Sevilla, J. Sancho, *J. Mol. Biol.* **1997**, *267*, 184–197.
- [315] A. Y. Ting, I. Shin, C. Lucero, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7135–7136.
- [316] J. Fernández-Recio, A. Romero, J. Sancho, *J. Mol. Biol.* **1999**, *290*, 319–330.
- [317] C. A. Olson, Z. Shi, N. R. Kallenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6451–6452.
- [318] E. V. Pletneva, A. T. Laederach, D. B. Fulton, N. M. Kostic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6232–6245.
- [319] T. P. Burghardt, N. Juranic, S. Macura, K. Ajtai, *Biopolymers* **2002**, *63*, 261–272.
- [320] Z. Shi, C. A. Olson, N. R. Kallenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3284–3291.
- [321] B. J. Smith, *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 428–442.
- [322] B. P. Orner, X. Salvatella, J. S. Quesada, J. de Mendoza, E. Giralt, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 125–127; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 117–119.
- [323] S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4355–4360.
- [324] a) L. C. Hsieh-Wilson, P. G. Schultz, R. C. Stevens, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 5363–5367; b) C. Jenson, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10846–10854; c) D. Barak, A. Ordentlich, Y. Segall, B. Velan, H. P. Benschop, L. P. A. De Jong, A. Shafferman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3157–3158; d) P. C. Miklis, R. Ditchfield, T. A. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10482–10489.
- [325] a) P. Lakshminarasimhan, R. B. Sunoj, J. Chandrasekhar, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4815–4816; b) S. Yamada, C. Morita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8184–8185.
- [326] M. Rooman, J. Liévin, E. Buisine, R. Wintjens, *J. Mol. Biol.* **2002**, *319*, 67–76.
- [327] H. Ihm, S. Yun, H. G. Kim, J. K. Kim, K. S. Kim, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2897–2900;
- [328] M. Mascal, A. Armstrong, M. D. Bartberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6274–6276.
- [329] C. R. Patrick, G. S. Prosser, *Nature* **1960**, *187*, 1021.
- [330] J. S. W. Overell, G. S. Pawley, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1982**, *38*, 1966–1972.
- [331] J. H. Williams, J. K. Cockcroft, A. N. Fitch, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1666–1669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1655–1657.
- [332] J. A. Ripmeester, D. A. Wright, C. A. Fyfe, R. K. Boyd, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1978**, *74*, 1164–1178.
- [333] a) V. B. Smith, A. G. Massey, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5495–5501; b) J. Potenza, D. Mastropaolo, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, *31*, 2527–2529; c) D. G. Naee, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 2765–2768; d) M. I. Bruce, M. R. Snow, E. R. T. Tiekink, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, *43*, 1640–1641; e) T. Dahl, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1988**, *42*, 1–7; f) D. J. Parks, W. E. Piers, M. Parvez, R. Atencio, M. J. Zaworotko, *Organometallics* **1998**, *17*, 1369–1377; g) C. M. Beck, J. Burdeniuc, R. H. Crabtree, A. L. Rheingold, G. P. A. Yap, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 559–562; h) J. R. Gardinier, F. P. Gabbaï, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 2861–2865; i) J. A. C. Clyburne, T. Hamilton, H. A. Jenkins, *Cryst. Eng.* **2001**, *4*, 1–9; j) J. C. Collings, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2001**, *57*, 870–872; k) A. S. Batsanov, J. C. Collings, J. A. K. Howard, T. B. Marder, D. F. Perepichka, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2001**, *57*, 1306–1307; l) A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, E. G. Robins, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2001**, *57*, 1303–1305; m) J. C. Collings, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Cryst. Eng.* **2002**, *5*, 37–46.
- [334] J. C. Collings, K. P. Roscoe, R. L. Thomas, A. S. Batsanov, L. M. Stimson, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1410–1417.
- [335] V. R. Vangala, A. Nangia, V. M. Lynch, *Chem. Commun.* **2002**, 1304–1305.
- [336] T. Dahl, *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 95–106.
- [337] J. H. Williams, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 593–598.
- [338] Auf die Eigenschaften und das Verhalten von 1,3,5-Trifluorbenzolderivaten mit vernachlässigbaren Quadrupolmomenten wird hier nicht eingegangen; für ein Beispiel siehe: M. I. Cabaco, Y. Danten, M. Besnard, Y. Guissani, B. Guillot, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *262*, 120–124.
- [339] a) J. Vrbancich, G. L. D. Ritchie, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* **1980**, *76*, 648–659; b) K. E. Laidig, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *185*, 483–489; c) wir berücksichtigen hier hauptsächlich Fluorarene mit vier oder mehr Fluoratomen, die verglichen mit Benzol ein nennenswertes Quadrupolmoment aufweisen; siehe auch: J. Hernández-Trujillo, M. Costas, A. Vela, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1993*, *89*, 2441–2443.
- [340] T. G. Beaumont, K. M. C. Davis, *J. Chem. Soc. B* **1967**, 1131–1134.
- [341] J. D. Laposa, M. J. McGlinchey, C. Montgomery, *Spectrochim. Acta Part A* **1983**, *39*, 863–866.
- [342] T. G. Beaumont, K. M. C. Davis, *Nature* **1968**, *218*, 865.
- [343] C. J. Aspley, C. Boxwell, M. L. Buil, C. L. Higgitt, C. Long, R. N. Perutz, *Chem. Commun.* **1999**, 1027–1028.
- [344] A. P. West, Jr., S. Mecozzi, D. A. Dougherty, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 347–350.
- [345] J. Hernández-Trujillo, F. Colmenares, G. Cuevas, M. Costas, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265*, 503–507.
- [346] O. R. Lozman, R. J. Bushby, J. G. Vinter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1446–1452.
- [347] S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 295–304.
- [348] W. J. Gaw, F. L. Swinton, *Nature* **1966**, *212*, 283–284.
- [349] W. J. Gaw, F. L. Swinton, *Trans. Faraday Soc.* **1968**, *64*, 2023–2034.
- [350] a) M. E. Baur, C. M. Knobler, D. A. Horsma, P. Perez, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4594–4596; b) C. L. Watkins, W. S. Brey, Jr., *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 235–240; c) K. Tanabe, J. Hiraishi, *J. Raman Spectrosc.* **1982**, *12*, 274–277; d) E. Bartsch, H.

- Bertagnolli, P. Chieux, *Ber. Bunsen-Ges.* **1986**, *90*, 34–46; e) T. Tassaing, Y. Danten, M. Besnard, E. Zoidis, J. Yarwood, *Chem. Phys.* **1994**, *184*, 225–231.
- [351] M. Neelakandan, D. Pant, E. L. Quitevis, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265*, 283–292.
- [352] F. Cozzi, F. Ponzini, R. Annunziata, M. Cinquini, J. S. Siegel, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1092–1093; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1019–1020.
- [353] X. Fei, Y.-Z. Hui, V. Rüdiger, H.-J. Schneider, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 305–310.
- [354] S. M. Ngola, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4566–4567.
- [355] R. Amunugama, M. T. Rodgers, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 9092–9103.
- [356] Für verwandte Effekte in Catenierungsausbeuten, siehe: R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, C. L. Brown, R. E. Gillard, M. Montalti, D. Philp, J. F. Stoddart, M. Venturi, A. J. P. White, B. J. Williams, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12503–12513.
- [357] H. Adams, J.-L. J. Blanco, G. Chessari, C. A. Hunter, C. M. R. Low, J. M. Sanderson, J. G. Vinter, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3494–3503.
- [358] J. S. Brennan, N. M. D. Brown, F. L. Swinton, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1974**, *70*, 1965–1970.
- [359] U. H. F. Bunz, V. Enkelmann, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 263–266.
- [360] R. E. Gillard, J. F. Stoddart, A. J. P. White, B. J. Williams, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4504–4505.
- [361] M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- [362] F. Ponzini, R. Zaghera, K. Hardcastle, J. S. Siegel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2413–2415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2323–2325.
- [363] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, D. A. Dougherty, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 290–293; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 248–251.
- [364] a) G. Wegner, *Z. Naturforsch. B* **1969**, *24*, 824–832; b) V. Enkelmann, *Adv. Polym. Sci.* **1984**, *63*, 91–136.
- [365] G. W. Coates, A. R. Dunn, L. M. Henling, J. W. Ziller, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3641–3649.
- [366] Eine kürzlich publizierte Studie zur Photodimerisierung von (1*E*,3*E*)-1-Phenyl-4-pentafluorphenylbuta-1,3-dienen: K. Vishnumurthy, T. N. G. Row, K. Venkatesan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 427–430.
- [367] a) M. L. Renak, G. P. Bartholomew, S. Wang, P. J. Ricatto, R. J. Lachicotte, G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7787–7799; b) G. P. Bartholomew, X. Bu, G. C. Bazan, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 2311–2318; c) W. J. Feast, P. W. Lövenich, H. Puschmann, C. Taliani, *Chem. Commun.* **2001**, 505–506.
- [368] a) P. Kirsch, K. Tarumi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 501–506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 484–489; b) M. Weck, A. R. Dunn, K. Matsumoto, G. W. Coates, E. B. Lobkovsky, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2909–2912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2741–2745; c) C. Dai, P. Nguyen, T. B. Marder, A. J. Scott, W. Clegg, C. Viney, *Chem. Commun.* **1999**, 2493–2494.
- [369] A. F. M. Kilbinger, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1633–1636; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1563–1566.
- [370] M. J. Marsella, Z.-Q. Wang, R. J. Reid, K. Yoon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 885–887.
- [371] J. T. Welch, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123–3197.
- [372] D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645–652.
- [373] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11.
- [374] M. Hoffmann, J. Rychlewski, *Int. J. Quantum Chem.* **2002**, *89*, 419–427.
- [375] Viele andere Inhibitoren mit Perfluoraren-Substituenten wurden in unterschiedlichen Systemen eingesetzt; neuere Beispiele: a) A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1858–1865; b) A. Scozzafava, L. Menabuoni, F. Mincione, F. Briganti, G. Mincione, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4542–4551; c) J. A. Watts, A. Watts, D. A. Middleton, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 43197–43204.
- [376] Der EC<sub>50</sub>-Wert gibt die funktionale Bindungsaffinität wieder; siehe: T. Kenakin, *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 400–405.
- [377] B. C. Finzel, E. T. Baldwin, G. L. Bryant, G. F. Hess, J. W. Wilks, C. M. Trepod, J. E. Mott, V. P. Marshall, G. L. Petzold, R. A. Poorman, T. J. O'Sullivan, H. J. Schostarez, M. A. Mitchell, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 2118–2126.
- [378] a) J. B. Doyon, A. Jain, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 183–185; b) J. B. Doyon, E. A. M. Hansen, C.-Y. Kim, J. S. Chang, D. W. Christianson, R. D. Madder, J. G. Voet, T. A. Baird, Jr., C. A. Fierke, A. Jain, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1189–1192.
- [379] C.-Y. Kim, J. S. Chang, J. B. Doyon, T. T. Baird, Jr., C. A. Fierke, A. Jain, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12125–12134.
- [380] C.-Y. Kim, P. P. Chandra, A. Jain, D. W. Christianson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9620–9627.
- [381] K. M. Guckian, B. A. Schweitzer, R. X. F. Ren, C. J. Sheils, P. L. Paris, D. C. Tahmassebi, E. T. Kool, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8182–8183.
- [382] V. R. Thalladi, H.-C. Weiss, D. Bläser, R. Boese, A. Nangia, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8702–8710.
- [383] a) H. Plenio, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3363–3384; b) H. Takemura, H. Kariyazono, M. Yasutake, N. Kon, K. Tani, K. Sako, T. Shinmyozu, T. Inazu, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 141–148.
- [384] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4687–4691.
- [385] I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593–8598.
- [386] a) J. P. Gallivan, D. A. Dougherty, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 103–105; b) Y. Danten, T. Tassaing, M. Besnard, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 3530–3534; c) I. Alkorta, I. Rozas, M. L. Jimeno, J. Elguero, *Struct. Chem.* **2001**, *12*, 459–464.
- [387] C. J. Wormald, B. Wurzberger, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2*, 5133–5137.
- [388] N. Kato, K. Endo, T. Tada, *J. Mol. Struct.* **2002**, *602*, 373–379.
- [389] J. R. Grover, G. Hagenow, E. A. Walters, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 628–642.
- [390] R. S. Morgan, C. E. Tatsch, R. H. Gushard, J. M. McAdon, P. K. Warne, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1978**, *11*, 209–217.
- [391] R. Diamond, *J. Mol. Biol.* **1974**, *82*, 371–391.
- [392] a) L. G. Augenstine, C. A. Ghiron, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1961**, *47*, 1530–1547; b) K. Dose, B. Rajewsky, *Photochem. Photobiol.* **1962**, *1*, 181–189; c) L. Augenstein, P. Riley, *Photochem. Photobiol.* **1964**, *3*, 353–367; d) K. L. Grist, T. Taylor, L. G. Augenstein, *Radiat. Res.* **1965**, *26*, 198–210; e) K. Dose, *Photochem. Photobiol.* **1967**, *6*, 437–443; f) S. Risi, K. Dose, T. K. Rathinasamy, L. Augenstein, *Photochem. Photobiol.* **1967**, *6*, 423–436; g) S. Arian, M. Benjamini, J. Feitelson, G. Stein, *Photochem. Photobiol.* **1970**, *12*, 481–487; h) J. Feitelson, E. Hayon, *Photochem. Photobiol.* **1973**, *17*, 265–274; i) D. V. Bent, E. Hayon, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2599–2606.
- [393] a) Z. Li, W. E. Lee, W. C. Galley, *Biophys. J.* **1989**, *56*, 361–367; b) G. Krause, A. Holmgren, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 4056–4066; c) Y. Chen, M. D. Barkley, *Biochemistry* **1998**, *37*, 9976–9982; d) M. T. Neves-Petersen, Z. Gryczynski, J. Lakowicz, P. Fojan, S. Pedersen, E. Petersen, S. B. Petersen, *Protein Sci.* **2002**, *11*, 588–600.
- [394] K. S. C. Reid, P. F. Lindley, J. M. Thornton, *FEBS Lett.* **1985**, *190*, 209–213.
- [395] a) U. Samanta, D. Pal, P. Chakrabarti, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **2000**, *38*, 288–300; b) D. Pal, P. Chakrabarti, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2001**, *19*, 115–128.

- [396] D. Pal, P. Chakrabarti, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1998**, *15*, 1059–1072.
- [397] S-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen in Kristallen: Lit. [74], S. 253–265.
- [398] Eine allgemeine Struktur- und Konformationsanalyse von Cysteinen in Proteinen: M. T. N. Petersen, P. H. Jonson, S. B. Petersen, *Protein Eng.* **1999**, *12*, 535–548.
- [399] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, Jr., D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5179–5197.
- [400] Der Wert von 2.6 kcal mol<sup>-1</sup> ist wegen der erhöhten Polarisierbarkeit von Schwefel und der stärkeren Acidität der S-H-Gruppe größer als der entsprechende Wert für N-H- oder O-H/ $\pi$ -Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 5).
- [401] J. Pranata, *Bioorg. Chem.* **1997**, *25*, 213–219.
- [402] B. V. Cheney, M. W. Schulz, J. Cheney, *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, *996*, 116–124.
- [403] T. R. Ioerger, C. Du, D. S. Linthicum, *Mol. Immunol.* **1999**, *36*, 373–386.
- [404] D. H. Fremont, W. A. Hendrickson, P. Marrack, J. Kappler, *Science* **1996**, *272*, 1001–1004.
- [405] G. Némethy, H. A. Scheraga, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *98*, 482–487.
- [406] R. J. Zauhar, C. L. Colbert, R. S. Morgan, W. J. Welsh, *Biopolymers* **2000**, *53*, 233–248.
- [407] Diese Orientierung unterscheidet sich von den Anordnungen, die in rechnergestützten Untersuchungen an Modellverbindungen und in Protein-Kristallstrukturen üblicherweise gefunden werden.
- [408] Recherchen wurden mithilfe von Relibase, V.1.1 (siehe Lit. [69]) ausgeführt. Die Resultate werden in einer kommenden Veröffentlichung detaillierter vorgestellt.
- [409] F. Mancina, G. A. Smith, P. R. Evans, *Biochemistry* **1999**, *38*, 7999–8005.
- [410] L. Maveyraud, I. Massova, C. Birck, K. Miyashita, J.-P. Samama, S. Mobashery, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7435–7440.
- [411] M. Yun, C.-G. Park, J.-Y. Kim, C. O. Rock, S. Jackowski, H.-W. Park, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 28093–28099.
- [412] E. A. Meyer, R. Brenk, R. K. Castellano, M. Furler, G. Klebe, F. Diederich, *ChemBioChem* **2002**, *3*, 250–253.
- [413] F. Alber, O. Kuonen, L. Scapozza, G. Folkers, P. Carloni, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1998**, *31*, 453–459.
- [414] B. D. Pilger, R. Perozzo, F. Alber, C. Wurth, G. Folkers, L. Scapozza, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 31967–31973.
- [415] a) K. Wild, T. Bohner, A. Aubry, G. Folkers, G. E. Schulz, *FEBS Lett.* **1995**, *368*, 289–292; b) K. Wild, T. Bohner, G. Folkers, G. E. Schulz, *Protein Sci.* **1997**, *6*, 2097–2106.
- [416] S. Pakhomova, M. Kobayashi, J. Buck, M. E. Newcomer, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 447–451.
- [417] C. Zubieta, X.-Z. He, R. A. Dixon, J. P. Noel, *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 271–279.
- [418] A. Ruf, V. Rolli, G. de Murcia, G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* **1998**, *278*, 57–65.
- [419] a) B. Masjost, P. Ballmer, E. Borroni, G. Zürcher, F. K. Winkler, R. Jakob-Roetne, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 971–982; b) C. Lerner, A. Ruf, V. Gramlich, B. Masjost, G. Zürcher, R. Jakob-Roetne, E. Borroni, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4164–4166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4040–4042.
- [420] J. Vidgren, L. A. Svensson, A. Liljas, *Nature* **1994**, *368*, 354–358.
- [421] a) B. L. Bodner, L. M. Jackman, R. S. Morgan, *Biophys. J.* **1977**, *17*, A57; b) B. L. Bodner, L. M. Jackman, R. S. Morgan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *94*, 807–813.
- [422] Ähnliche Assoziationsstärken für THF und 1-Methylnaphthalin ( $\Delta H \approx -0.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) weisen ebenfalls darauf hin, dass Schwefel nicht an der Bindung beteiligt ist; da Sauerstoff bedeutend elektronegativer und weniger polarisierbar als Schwefel ist, wird der Kontakt zwischen den polarisierten CH<sub>2</sub>-Gruppen und dem aromatischen Ring als Hauptwechselwirkung angenommen.
- [423] Ein interessantes Beispiel für einen kurzen Schwefel-Aren-Kontakt, der die Reaktivität von disubstituierten Dibenzothiofenen beeinflusst: T. Kimura, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1079–1080.
- [424] M. Lebl, E. E. Sugg, V. J. Hruby, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, *29*, 40–45.
- [425] E. C. Breinlinger, C. J. Keenan, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8606–8609.
- [426] V. M. Rotello, *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 605–606.
- [427] a) A. R. Viguera, L. Serrano, *Biochemistry* **1995**, *34*, 8771–8779; b) B. J. Stapley, C. A. Rohl, A. J. Doig, *Protein Sci.* **1995**, *4*, 2383–2391.
- [428] N. Yamaotsu, I. Moriguchi, S. Hirono, *Biochim. Biophys. Acta* **1993**, *1203*, 243–250.
- [429] D. S. Spencer, W. E. Stites, *J. Mol. Biol.* **1996**, *257*, 497–499.
- [430] M. L. Ludwig, K. A. Patridge, A. L. Metzger, M. M. Dixon, M. Eren, Y. Feng, R. P. Swenson, *Biochemistry* **1997**, *36*, 1259–1280.
- [431] L. J. Druhan, R. P. Swenson, *Biochemistry* **1998**, *37*, 9668–9678.
- [432] Ein Beispiel für eine Mutationsstudie mit Cytochrom c ohne Erhöhung der Bindungsaffinität durch Einführung eines Schwefelatomes: D. S. Auld, G. B. Young, A. J. Saunders, D. F. Doyle, S. F. Betz, G. J. Pielak, *Protein Sci.* **1993**, *2*, 2187–2197.
- [433] a) B. D. Palmer, S. Trumpp-Kallmeyer, D. W. Fry, J. M. Nelson, H. D. Hollis Showalter, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1519–1529; b) P. Traxler, J. Green, H. Mett, U. Séquin, P. Furet, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1018–1026; c) J. Ren, C. Nichols, L. E. Bird, T. Fujiwara, H. Sugimoto, D. I. Stuart, D. K. Stammers, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 14316–14320.
- [434] Seit Einreichen des Manuskripts sind einige neue Beiträge zum Thema des Aufsatzes erschienen: a) „Anion- $\pi$  Interactions: Do They Exist?“, D. Quiñero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deya, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3539–3542; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389–3392; b) „ $\sigma$ -Donor,  $\pi$ -Donor, and anion complexation in  $\pi$ -complexation of alkali metal cations“: J. Hu, L. J. Barbour, G. W. Gokel, *Chem. Commun.* **2002**, 1808–1809; c) „Aromatic interactions in model systems“: M. L. Waters, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 736–741; d) „Comparison of the nature of  $\pi$  and conventional H-bonds: a theoretical investigation“: P. Tarakeshwar, K. S. Kim, *J. Mol. Struct.* **2002**, *615*, 227–238; e) „Anion Effects on the Recognition of Ion Pairs by Calix[4]-arene-Based Heteroditopic Receptors“: A. Arduini, E. Brindani, G. Giorgi, A. Pochini, A. Secchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6188–6194; f) „The Influence of Substituents on Cation- $\pi$  Interactions. 4. Absolute Binding Energies of Alkali Metal Cation-Phenol Complexes Determined by Threshold Collision-Induced Dissociation and Theoretical Studies“: R. Amunugama, M. T. Rodgers, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 9718–9728; g) „The Indole Side Chain of Tryptophan as a Versatile  $\pi$ -Donor“: J. Hu, L. J. Barbour, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10940–10941; h) „A Perturbed pK<sub>a</sub> at the Binding Site of the Nicotinic Acetylcholine Receptor: Implications for Nicotinic Binding“: E. J. Petersson, A. Choi, D. S. Dahan, H. A. Lester, D. A. Dougherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12662–12663; i) „Comparison of Various Types of Hydrogen Bonds Involving Aromatic Amino Acids“: S. Scheiner, T. Kar, J. Pattanayak, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13257–13264; j) „Simple Cation- $\pi$  Interaction between a Phenyl Ring and a Protonated Amine Stabilizes an  $\alpha$ -Helix in Water“: L. K. Tsou, C. D. Tatko, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14917–14921; k) „Arene-perfluoroarene interactions in crystal eng-

