

# Moleküldynamiksimulationen oligomerer Harnstoffcalixarene

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
*doctor rerum naturalium*

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I  
Biowissenschaften

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von  
Diplom-Biochemiker  
Frank Broda

geboren am 5. Juli 1973 in Sondershausen

Gutachter/in:

1. PD Dr. Iris Thondorf
2. Prof. Dr. Wolfgang Sippl
3. Prof. Dr. Karsten Gloe

Halle (Saale), 22. Juli 2009

In der Natur nimmt die Entropie die Rolle des Direktors ein, die Energie aber nur die eines Buchhalters.

Arnold Sommerfeld (1868 – 1951)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
1.1	Dimere Calixarenkapseln . . . . .	3
1.1.1	Kapseln mit kationischem Gast . . . . .	7
1.2	Molecular Modeling . . . . .	8
1.3	Zielstellung . . . . .	10
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>11</b>
2.1	Setup . . . . .	11
2.2	Simulation . . . . .	13
2.2.1	Free Energy Perturbation . . . . .	16
2.3	Auswertung . . . . .	18
2.3.1	Wasserstoffbrückenbindungen . . . . .	19
2.3.2	Geometrische Parameter . . . . .	20
2.3.3	Thermodynamische Größen . . . . .	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>23</b>
3.1	Kapseln mit Tetraethylammonium-Gast [FB1] . . . . .	23
3.1.1	Interpretation der NMR-Befunde . . . . .	23
3.1.2	Vergleich mit der Röntgenstruktur [FB2] . . . . .	28
3.1.3	Konformation des eingeschlossenen $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations . . . . .	31
3.1.4	Der Einfluß des Gegenions . . . . .	36
3.2	Kleine neutrale Gastmoleküle [FB3] . . . . .	44
3.3	<i>Free Energy Perturbation</i> -Simulationen . . . . .	50
3.3.1	FEP-Simulationen von Kapseln mit aromatischen Gästen . . . . .	51
3.3.2	FEP-Simulationen von Kapseln mit isoelektronischen neutralen und kationischen Gästen . . . . .	52
3.4	Strukturell modifizierte Kapseln . . . . .	55
3.4.1	Pentaharnstoffcalix[5]arene [FB4] . . . . .	55
3.4.2	Calix[4]arentetrasemicarbazone . . . . .	56
3.4.3	Triharnstoffmonoamidcalix[4]arene [FB5] . . . . .	57
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>67</b>

# Abkürzungsverzeichnis

∅	Durchmesser
C.ar	aromatisches Kohlenstoffatom
CI	chemische Ionisierung
CIS	Complexation Induced Shift
CSD	Cambridge Structural Database
D–H ··· A	Donor-, Wasserstoff- und Akzeptoratom in einer Wasserstoffbrückenbindung
EI	Elektronenstoßionisierung
ESI-MS	Elektrosprayionisations-Massenspektrometrie
FEP	Free Energy Perturbation
H ··· A	Wasserstoff- und Akzeptoratom in einer Wasserstoffbrückenbindung
HB	Wasserstoffbrückenbindung(en)
kcal	Kilokalorien (1 kcal = 4,184 kJ)
N.am	Amid-Stickstoffatom
n.b.	nicht bestimmt
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> magnetische Kernresonanz
PME	Particle Mesh Ewald
PMF	Potential of Mean Force

# 1 Einführung

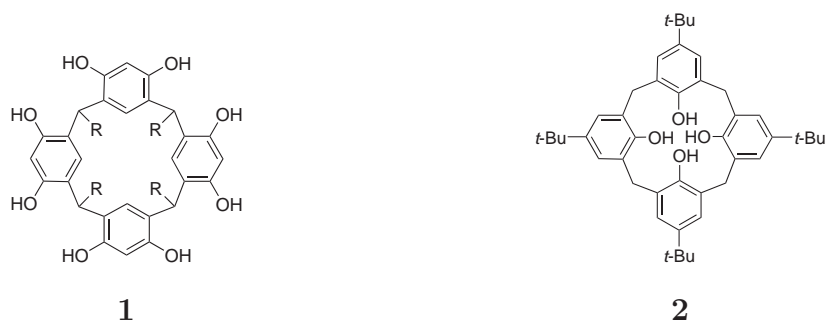
Selbstorganisation und Selbstassoziation (engl. *self-assembly*) als Prozesse der Entstehung komplexer Strukturen aus einfacheren Grundbausteinen sind fundamentale Prinzipien der Natur. Dabei kann die komplexe Struktur je nach Einzelfall aus identischen oder aus unterschiedlichen Einheiten bestehen, die durch (Selbst-)Komplementarität zur Selbstassoziation befähigt sind. Die Eigenschaften und Fähigkeiten der Assoziante unterscheiden sich in der Regel grundlegend von denen der Komponenten. Triebkraft für den Prozess der Assoziation sind nichtkovalente und meist schwache Wechselwirkungen. Als Resultat der Selbstorganisation entstehen solch unterschiedliche Objekte wie Schneeflocken, Viruspartikel oder komplizierte zelluläre Strukturen. Im weitesten Sinne kann man vielleicht sogar den Lebensprozess als komplexe Selbstorganisation begreifen, wobei bemerkenswert ist, daß sämtliche beteiligten Bausteine an sich unbelebt sind. Die strukturelle Vielfalt und funktionelle Mächtigkeit der durch Selbstorganisation natürlich entstehenden Assoziante macht das Prinzip der Selbstorganisation nachahmenswürdig. Das Fachgebiet, das sich hauptsächlich mit diesem Themenkreis beschäftigt, ist das Grenzgebiet zwischen Chemie, Biochemie und Nanotechnologie — die Supramolekulare Chemie; ein Gebiet, welches momentan hohe internationale Aufmerksamkeit genießt.

Ziel der Supramolekularen Chemie ist die Entdeckung und Aufklärung von Bauprinzipien und die Anwendung dieser Prinzipien bei der Konstruktion synthetischer Selbstassoziate. Die Forschungsergebnisse finden vielfältige Anwendung, unter anderem in künstlichen Rezeptoren [1–3], molekularen Maschinen [4, 5], bei der Stabilisierung andernfalls instabiler Molekülspezies [6–8], „*drug delivery systems*“ [9] und „*new materials*“<sup>1</sup> [10]. Als eigenständiger Forschungszweig begann sich die Supramolekulare Chemie in den 1960er Jahren mit der Entdeckung der Kronenether durch PEDERSEN [11] zu entwickeln. Kronenether vermögen Ionen selektiv zu binden und, ähnlich dem natürlichen Vorbild Valinomycin, in lipophilen Umgebungen in Lösung zu halten. Im Verlauf der weiteren Forschung wurde die topologische Komplexität der Untersuchungsobjekte immer weiter erhöht. Kronenether wurden zu Kryptanden [12] weiterentwickelt, man synthetisierte Catenane und Rotaxane, molekulare Pinzetten usw. [13, 14]. Dreidimensionale, korbformige Moleküle (Cavitanden) wurden entworfen, die ihre Vorbilder in den

---

<sup>1</sup> Materialien mit neuartigen, speziell konstruierten physikalischen Eigenschaften

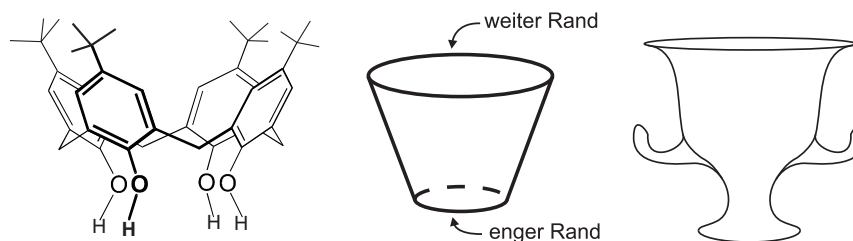
Bindungstaschen von Enzymen bzw. Antikörpern haben. Durch kovalente Verknüpfung mehrerer solcher Cavitäten zu sogenannten Carceranden gelang CRAM [15,16] schließlich der irreversible Einschluß einzelner Moleküle. Die Verkapselung hat zur Folge, daß die eingeschlossenen Moleküle von der Umwelt isoliert sind. Hochreaktive Moleküle wie Cyclobutadien, Didehydrobenzol oder Cycloheptatetraen, die vormals nur in gefrorenen Edelgasmatrices untersucht werden konnten, werden durch den Einschluß stabilisiert und können bei Raumtemperatur untersucht werden [7,8].



**Schema 1.1:** Allgemeine Formel von Resorcinarenen (**1**), p-*tert*-Butylcalix[4]aren (**2**)

In der Folge gelang auch die nichtkovalente Verknüpfung von zwei oder mehreren (selbst-)komplementären Untereinheiten zu Kapseln. Von besonderem Interesse für die vorliegende Arbeit sind dabei Fälle, in denen die Wechselwirkungen zwischen den Untereinheiten durch Wasserstoffbrückenbindungen vermittelt werden [17–27]. Neben den Hydroxylgruppen der Resorcinarene **1** und der Pyrogallolarene sind dabei vor allem Glycoluril- und Harnstoffreste häufig verwendete Strukturmuster [28–33]. Naturgemäß ist die Stabilität der nichtkovalent verknüpften Kapseln geringer als die der Carceranden. Sie reicht jedoch von Millisekunden bis zu mehreren Stunden oder Tagen, was für die Stabilisierung und Untersuchung reaktiver Moleküle ausreichend ist [6]. Für die Durchführung chemischer Transformationen [34–39], evtl. sogar im Sinne einer Katalyse, ist die Reversibilität des Einschlusses sogar wünschenswert, um einen *turn over* zu erreichen. Bei vielen bislang verfolgten Ansätzen behindert jedoch eine starke Produktinhibierung die effektive Katalyse (u. a. [27, 35, 36, 39] aber [40]).

Die Bedeutung, die all diesen Arbeiten bereits frühzeitig beigemessen wurde, wird vielleicht am deutlichsten durch die Verleihung des Chemie-Nobelpreises 1987 an PEDERSEN, LEHN und CRAM illustriert, mit der „ihre Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit strukturspezifischer Wechselwirkung von hoher Selektivität“ gewürdigt wurde [41]. Die Supramolekulare Chemie als Forschungszweig hat seitdem eher noch an Bedeutung gewonnen.

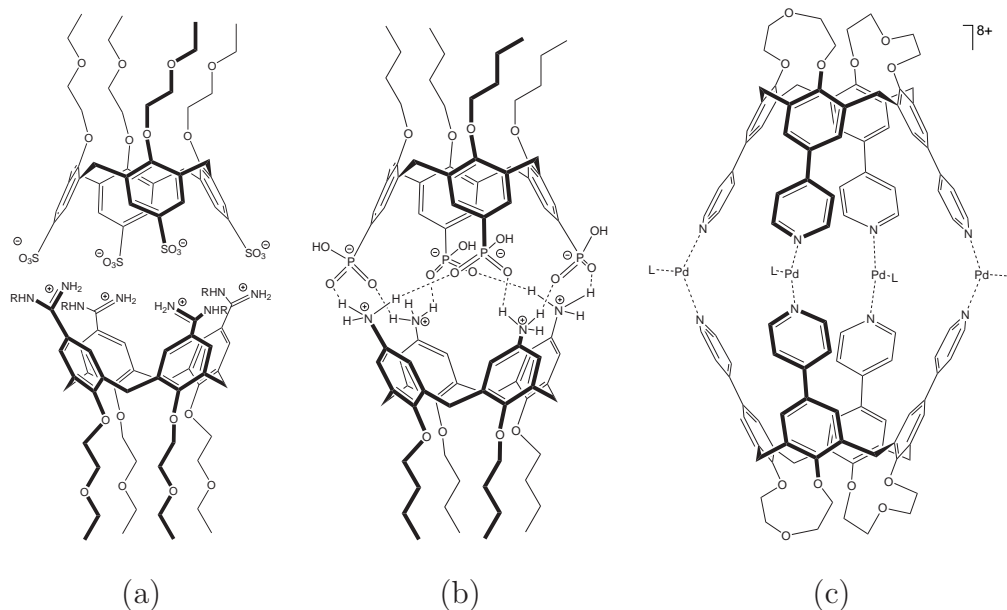


**Abbildung 1.1:** Calix[4]aren in verschiedenen „Abstraktionsgraden“

## 1.1 Dimere Calixarenkapseln

Für die Verwendung von Calixarenen als Bausteine von supramolekularen Komplexen sprechen ihre Präorganisation (entsprechende Derivatisierung vorausgesetzt) und ihre einfache synthetische Zugänglichkeit. Calixarene gehören zur Klasse der  $[1_n]$ -Metacyclophane. Besonders leicht zugänglich sind die *p-tert*-Butylcalix[ $n$ ]arene mit  $n = 4$  bis 8 (Schema 1.1 rechts: *p-tert*-Butylcalix[4]aren). Ihre Synthese erfolgt in der Regel in einer einstufigen Reaktion aus *p-tert*-Butylphenol und Formaldehyd in Gegenwart von Basen. Obwohl Reaktionen dieser Art bereits um 1870 von VON BAEYER [42] und später in den 1940er Jahren von ZINKE [43, 44] beschrieben wurden, wurde das Potential dieser Substanzklasse erst in den 1970er Jahren von GUTSCHE [45, 46] erkannt. GUTSCHE prägte auch den Namen Calixaren, da ihn die Form der *cone*-Vorzugskonformation des Calix[4]arens an eine antike griechische Vase (*calyx crater*) erinnerte (Abb. 1.1). Calixarene zeichnen sich durch eine nahezu unbegrenzte Derivatisierbarkeit aus. Besonders intensiv wurden die Möglichkeiten der Derivatisierung an den phenolischen OH-Gruppen und den *para*-Positionen, dem engeren bzw. weiteren Rand (*narrow resp. wide rim*) der Calixarene, untersucht [47–50].

Die Idee, Calixarene oder die verwandten Resorcinarene als Bausteine für die Konstruktion komplexer selbstorganisierter Systeme zu nutzen, wird seit Mitte der 1990er Jahre von verschiedenen Arbeitsgruppen verfolgt. Exemplarisch seien die Bildung von Rosetten [51], Nanotubes [52] oder Kapseln [31] genannt. Aufgrund der schalenförmigen Struktur der *cone*-Konformation sind Resorcinarene **1** und Calix[4]arene **2** besonders für den Aufbau molekularer Kapseln prädestiniert. In der Literatur ist die Vermittlung der Wechselwirkung zwischen den Kapselhälften durch Salzbrücken [53, 54] (z. B. Abb. 1.2a), Wasserstoffbrückenbindungen [32, 55, 56] (z. B. Abb. 1.2b) und (Übergangs-)Metallionen [57–62] (z. B. Abb. 1.2c) dokumentiert.



**Abbildung 1.2:** Dimere Calix[4]aren-Kapseln mit unterschiedlichen Wechselwirkungsmustern

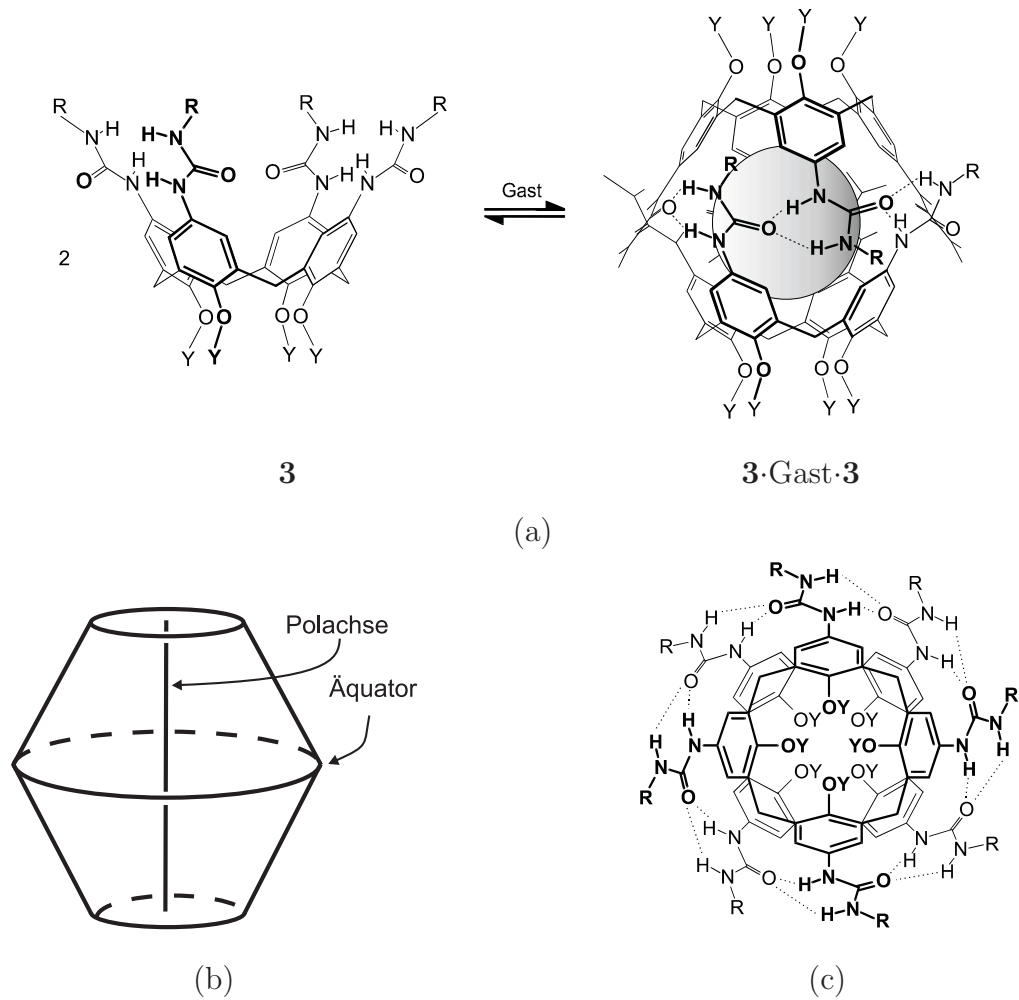
1995 berichteten SHIMIZU und REBEK [31]<sup>2</sup> über die Kapselbildung aus selbstkomplementären Tetraammoniumcalix[4]arenen **3** (Abb. 1.3). Die grundlegenden physikalischen Eigenschaften, vor allem Form und Abmessungen dieser Kapseln wurden von HAMANN et al. [64] beschrieben.

Die Untereinheiten der Kapseln sind um 45° versetzt und über ein von den verhakten Harnstoffresten gebildetes Netzwerk aus 16 unterschiedlich starken Wasserstoffbrückenbindungen („Wasserstoffbrückenbindungssaum“) miteinander verbunden. Den Kapselhohlraum kann man sich idealisiert aus zwei quadratischen Pyramiden zusammengesetzt denken, wobei die Basisflächen in einer Ebene liegen und die Kanten der Pyramiden um 45° gegeneinander versetzt sind [64]. Legt man die Connolly-Oberfläche des Kapselhohlraums der Kristallstruktur zugrunde, so beträgt die größte Ausdehnung von Pol zu Pol<sup>3</sup> 10,2 Å. Der Durchmesser am Kapseläquator beträgt 7,6 Å. Mit der Veröffentlichung der Röntgenkristallstruktur 1996 durch MOGCK et al. [65] wurde die Beschreibung der Kapselgeometrie eindrücklich bestätigt (Abb. 1.4).

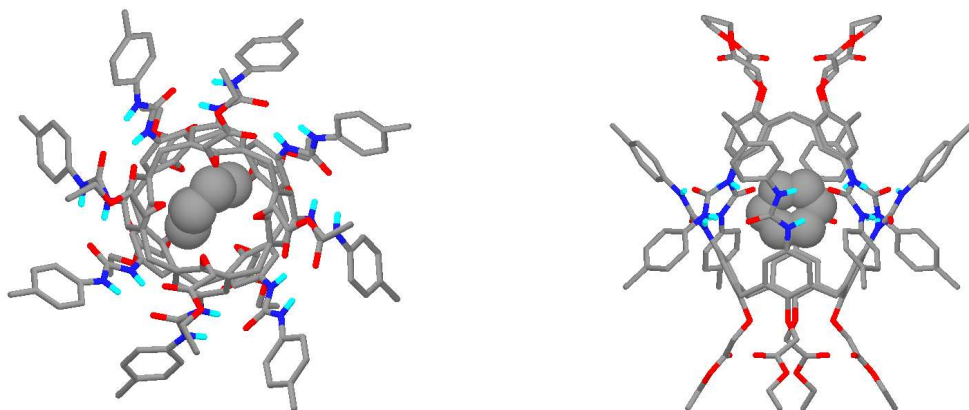
<sup>2</sup> Das Modell der dimeren Kapseln wurde zunächst skeptisch aufgenommen — weitere Gruppen hatten bei ihren Arbeiten diese Entdeckung knapp verpaßt [21, 63].

<sup>3</sup> oder von Pyramidenspitze zu Pyramidenspitze

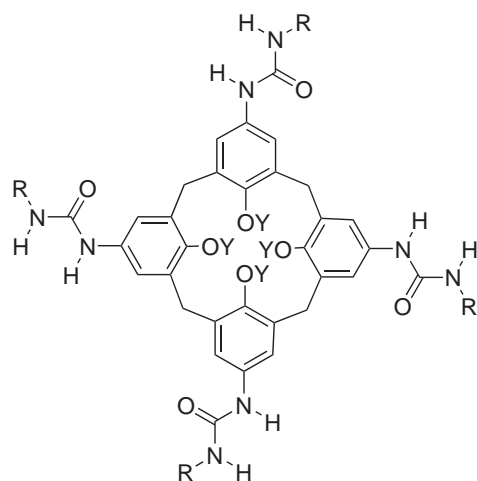




**Abbildung 1.3:** (a) Dimerisierung von Tetraharnstoffcalix[4]arenen, (b) Schematische Darstellung der Kapsel, (c) Wasserstoffbrückenbindungsmuster; Blickrichtung entlang der Polachse.



**Abbildung 1.4:** Röntgenkristallstruktur  $4 \cdot C_6H_6 \cdot 4$  (CSD-Code: TIDWEI)



	R	Y
4	Tolyl	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5	Tolyl	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
6	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>
7	p-Tritylphenyl	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
8	Phenyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
9	Tolyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

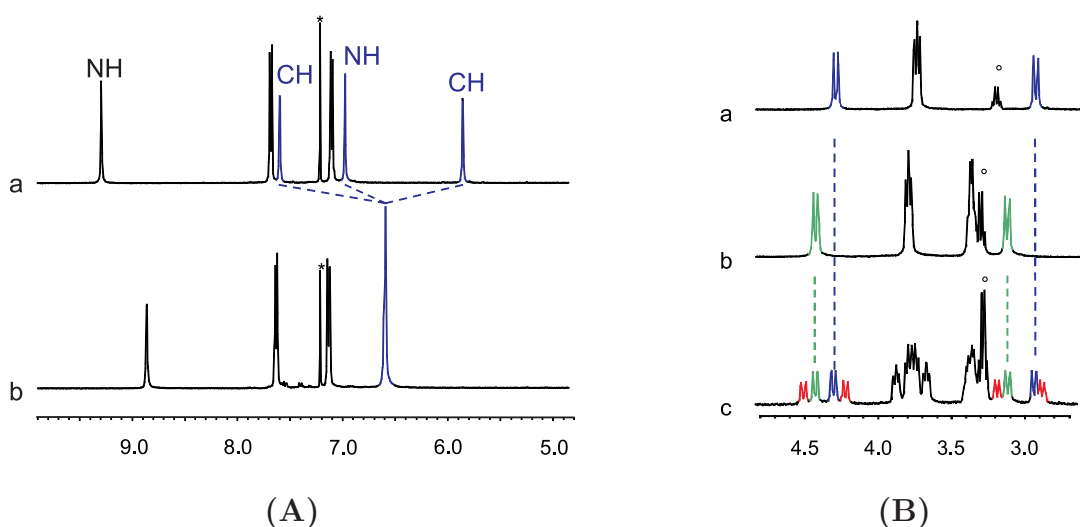
**Schema 1.2:** Formelübersicht über untersuchte, dimerbildende Tetraharnstoffcalix[4]-arene

Das Innenvolumen der Kapsel beträgt ca. 190 – 200 Å<sup>3</sup> und ist groß genug, um kleine organische Gastmoleküle, im einfachsten Fall Lösungsmittelmoleküle, einzuschließen<sup>4</sup>. Auch größere Moleküle wie Campher oder Myrtenal [66] können eingeschlossen werden. Es konnte sogar nachgewiesen werden, daß die Anwesenheit eines passenden Gastmoleküls für die Kapselbildung zwingend erforderlich ist [67,68]. Von HAMMAN [64] wurde auch über Vorzugsorientierungen der Gastmoleküle und unterschiedliche Affinitäten der Gäste zum Kapselhohlraum berichtet. Je nach Gastmolekül wird der Kapselhohlraum zu 40 bis über 75 Prozent ausgefüllt. Zum Vergleich beträgt die Packungsdichte in Flüssigkeiten ca. 55 % und in den dichtesten Kugelpackungen (hexagonal, kubisch) 74 %.

Die Harnstoffreste, die den Wasserstoffbrückenbindungssaum bilden, haben eine feste Orientierung und können nicht frei um ihre Bindung zum Calixaren rotieren. Aus zwei identischen C<sub>4</sub>-symmetrischen Untereinheiten wird so die S<sub>8</sub>-symmetrische homodimere Kapsel gebildet. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum äußert sich diese Symmetrie dadurch, daß das Signal der *meta*-ständigen Protonen<sup>5</sup> der Calixarengerüste durch die Unterschiede in der chemischen Umgebung zu zwei *meta*-gekoppelten Dubletts aufgespalten wird (Abb. 1.5A, Spektrum a). Eine freie Rotation der Harnstoffreste hätte identische chemische Umgebungen für die *meta*-ständigen Protonen zur Folge und im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der entsprechend scheinbar D<sub>4d</sub>-symmetrischen Kapseln würde nur ein Signal für die *meta*-ständigen Protonen auftauchen. In NMR-Experimenten konnte

<sup>4</sup> In der Literatur werden Volumina von 180 Å<sup>3</sup> bis 210 Å<sup>3</sup> angegeben [24, 64].

<sup>5</sup> *meta*-ständig bezüglich der Ethersubstituenten



**Abbildung 1.5:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 25 °C; Lösungsmittelsignale und Signale des freien Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup> wurden mit einem Stern bzw. einem Kreis markiert). (A) Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von dimeren Tetraharnstoffcalix[4]arenkapseln mit a) neutralem Gast und b) kationischem Gast. Hervorgehoben ist das Verschmelzen der beiden *meta*-gekoppelten Dubletts zu einem einzigen Signal. (B) Beweis für das Vorliegen von Kapseln durch Ausbildung von Heterodimeren: a) [5·Et<sub>4</sub>N·5]<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, b) [6·Et<sub>4</sub>N·6]<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, c) Mischung von [5·Et<sub>4</sub>N·5]<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, [6·Et<sub>4</sub>N·6]<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> und [5·Et<sub>4</sub>N·6]<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>

aber sogar gezeigt werden, daß ein Richtungswechsel des Wasserstoffbrückenbindungs-  
saums nur über einen Dissoziations-/Rekombinationsmechanismus erfolgen kann [69].  
Die *meta*-gekoppelten Dubletts sind daher so charakteristisch, daß sie als Beweis für  
das Vorliegen einer Kapsel angesehen werden können.

### 1.1.1 Kapseln mit kationischem Gast

Normalerweise sind dimere Tetraharnstoffcalix[4]arenkapseln der Untersuchung mit-  
tels Massenspektrometrie nicht zugänglich, da die Kapseln elektrisch neutral sind<sup>6</sup>.  
Als weitere Methoden zur Bestimmung der Teilchengröße stehen zwar unter anderem  
Lichtstreuungsexperimente und Dampfdruckosmometrie zur Verfügung, diese Metho-  
den erreichen aber nicht die mittels Massenspektrometrie mögliche Genauigkeit. Erst  
durch die Verkapselung von elektrisch geladenen Gastmolekülen wie Tetraethylammo-

<sup>6</sup> „Grobe“ Ionisierungsmethoden wie beispielsweise EI oder CI würden die nur durch nichtkovalente Bindungen zusammengehaltenen Kapseln zerstören

nium gelang SCHALLEY et al. [70] die Charakterisierung teilweise komplexer supramolekularer Assoziante mittels ESI-MS. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Komplexes von **5** mit Tetraethylammonium zeigten sich deutliche Unterschiede zum Spektrum des Komplexes mit neutralem Gast (Abb. 1.5A): Das *meta*-gekoppelte Dublett ist verschwunden. Dies bedeutet, unter der Voraussetzung, daß die Kapsel durch die Zugabe von Tetraethylammoniumsalzen nicht völlig zerstört wurde, daß die Kapsel ihre Symmetrie von  $S_8$  zu  $D_{4d}$  verändert hat, was gleichbedeutend mit einem raschen Wechsel der Orientierung der Harnstoffreste ist. Der Beweis für das Vorliegen von Kapseln konnte durch den Nachweis von Heterodimeren (Abb. 1.5B) geführt werden. Da der Mechanismus des Austauschs von Gastmolekülen und die kinetische Stabilität der Kapseln von den Eigenschaften des Wasserstoffbrückenbindungssaums abhängt, ist die Aufklärung seiner geometrischen und energetischen Parameter und der ablaufenden dynamischen Prozesse von hohem Interesse [26].

## 1.2 Molecular Modeling

Die moderne Naturwissenschaft verfügt über ein praktisch nicht mehr überschaubares Arsenal an Forschungsmethoden, aus dem man je nach Fragestellung eine geschickte Auswahl treffen muß. Für die Untersuchung der dimeren Calixarenkapseln sind dies zunächst einmal Synthesemethoden, um die Substanzen herzustellen. Im selben Atemzug müssen diverse spektroskopische Verfahren wie NMR- und Massenspektrometrie sowie die Röntgenkristallstrukturanalyse genannt werden, mit denen man Zugang zu wichtigen Informationen über die Eigenschaften der synthetisierten Stoffe erhält. Eine Ergänzung erfahren obige Methoden durch *Molecular Modeling*, einem Teilgebiet der theoretischen Chemie. Ein großer Vorteil des *Molecular Modeling* liegt darin, daß selbst komplizierteste Molekülkomplexe einfach am Bildschirm untersucht werden können. Weitere Vorteile sind die Vielzahl an Modellparametern, die berechnet werden können und der große Spielraum bei der Festlegung der experimentellen Bedingungen. Der Nachteil, daß zwischen Modell und Realität hin und wieder Diskrepanzen auftreten, soll allerdings nicht verschwiegen werden.

Die wichtigsten Gesetzmäßigkeiten, die die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Stoffe bestimmen, wurden in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts von SCHRÖDINGER, HEISENBERG und anderen entdeckt. Allein aus der Information über die Art,

Anordnung und Zahl der Elementarteilchen (Atomkerne und Elektronen) lassen sich damit alle weiteren Stoffeigenschaften berechnen [71]. Da dafür keine empirisch ermittelten Parameter sondern lediglich einige Naturkonstanten erforderlich sind, spricht man auch von quantenchemischen oder *ab initio*<sup>7</sup>-Rechnungen. Außer für die einfachsten Fälle (H-Atom, He<sup>+</sup>-Ion, . . .) ist die analytische Lösung der quantenmechanischen Gleichungen jedoch unmöglich, weshalb man auf Näherungslösungen angewiesen ist. Je nach Größe des betrachteten Systems und gewünschter Güte der Näherungslösung sind jedoch für *ab initio*-Rechnungen enorme Mengen an Speicherplatz und Rechenkapazität nötig, so daß auch modernste Rechner schnell an ihre Grenzen stoßen.

Nicht in jedem Fall ist jedoch eine physikalisch korrekte, quantenmechanische Betrachtung erforderlich. Zur Modellierung vieler Eigenschaften (u.a. Molekülkonformation, IR-Spektren, nichtkovalente Wechselwirkungen) reichen klassisch-mechanische Molekülmodelle aus. Die Idee dabei ist, Atome und Bindungen durch verschiedene Kugeln und Federstäbe zu repräsentieren und darauf die Gesetze der klassischen Mechanik anzuwenden. Für einen Bindungstyp werden so z. B. eine Referenzbindungslänge und eine Kraftkonstante parametrisiert und über das Federgesetz<sup>8</sup> können die Kraft oder die potentielle Energie der Bindung berechnet werden. Bindungswinkel und alle übrigen Wechselwirkungen werden ähnlich behandelt; die Summe dieser Gleichungen und Parameter bezeichnet man als Kraftfeld. Da sich Atome in Molekülen in verschiedenen chemischen Umgebungen befinden, werden unterschiedliche Atomtypen (z.B. sp<sup>3</sup>- oder aromatische Kohlenstoffatome usw.) verwendet. Obwohl die Kraftfeldverfahren damit unphysikalisch sind, können mit geeigneten Parametersätzen und relativ geringem Rechenaufwand viele Aspekte der Realität abgebildet werden.

Da Moleküle keine statischen Strukturen sind, sondern ständiger dynamischer Veränderung unterliegen, kann eine Vielzahl von Phänomenen nur unter Berücksichtigung dieser dynamischen Natur erklärt werden. Um diese dynamischen Prozesse innerhalb chemischer Strukturen simulieren zu können, wurden Moleküldynamikverfahren entwickelt. Diese Verfahren nutzen die Möglichkeit, anhand der Kraftfeldgleichungen die auf die Atome wirkenden Kräfte zu berechnen. Über die Kräfte kommt man zu Beschleunigungen, aus denen sich wiederum Geschwindigkeiten und Ortsveränderungen berechnen lassen. Durch die Aufzeichnung der zeitlichen Abfolge der Orts- und ggf. der

---

<sup>7</sup> etwa: *von Anfang an*

<sup>8</sup>  $F = k * \Delta r$ ,  $E = \frac{k * (\Delta r)^2}{2}$ ; ggf. erweitert um anharmonische Terme

Geschwindigkeitsvektoren erhält man eine Trajektorie, aus der sich z. B. Durchschnittsstrukturen, das Wasserstoffbrückenbindungsmuster und viele weitere Eigenschaften ableiten lassen. Außerdem bieten Moleküldynamiksimulationen einen Weg, das Multiple-Minima-Problem zu überwinden.

### 1.3 Zielstellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind im wesentlichen dimere Kapseln von Tetra-harnstoffcalix[4]arenen. Aufbauend auf die bekannte Kristallstruktur [65] sollen durch *Molecular Modeling*, speziell durch Moleküldynamiksimulationen und in geringerem Umfang *Free Energy Perturbation* Simulationen, die strukturellen Parameter und das dynamische Verhalten der dimeren Kapseln und ihrer Gäste untersucht werden. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die wechselseitige Beeinflussung von Kapsel und Gast und die strukturellen Voraussetzungen für die Kapselbildung gelegt werden. Die theoretischen Untersuchungen sollen dabei die NMR-Experimente des kooperierenden Arbeitskreises BÖHMER von der Johannes Gutenberg Universität Mainz ergänzen bzw. Hilfestellung bei der Interpretation dieser Ergebnisse leisten. Entsprechend orientiert sich die vorliegende Arbeit stark an experimentellen Fragestellungen bzw. experimentell beobachteten Phänomenen, wie z. B.:

- der veränderten Symmetrie der NMR-Spektren der Kapseln mit  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gast, die auf eine rasche Rotation der Harnstoffreste hindeutet
- der Beeinflussung der Kapselstabilität der Kapseln mit  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gast durch die Wahl des Anions
- der unterschiedlich starken Abschirmung einzelner Gastatome durch die Kapselwand, die Hinweise auf eine Vorzugsorientierung auch kleiner aromatischer Gastmoleküle gibt
- der Ausbildung eines neuartigen Komplexes bei Triharnstoffmonoacetamidcalix[4]arenen und
- der Ausbildung dimerer Kapseln von Triharnstoffmonoamidcalix[4]arenen in Anwesenheit stöchiometrischer Mengen von Tetraethylammoniumsalzen

Neben den rein theoretischen Arbeiten sollte die Frage, welche strukturellen Änderungen an Tetraharnstoffcalix[4]arenen vorgenommen werden können, ohne die Fähigkeit zur Ausbildung von Kapseln zu beeinträchtigen, in einem Forschungsaufenthalt an der Universität Mainz untersucht werden. Aufgrund von Voruntersuchungen wurden als Strukturvariationen, die im Rahmen dieses Forschungsaufenthalts synthetisiert und vermessen werden sollten, Calix[4]arentetrasemicarbazone und Pentaharnstoffcalix[5]arene ausgewählt.

Etliche Ergebnisse der im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersuchten Fragestellungen sind bereits in sechs Publikationen [FB1 – FB6] (s. Seite 72) dokumentiert. Sie werden hier nur kurz beschrieben; entsprechende Sonderdrucke liegen den Gutachtern aus rechtlichen Gründen in einem separaten Band vor. Detaillierter wird im Ergebnisteil auf Untersuchungen eingegangen, die noch nicht publiziert sind.

## 2 Methoden

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse basieren größtenteils auf Moleküldynamik-Simulationen und *Free Energy*-Rechnungen mit dem AMBER-Softwarepaket in den Versionen 5 bis 7 [72–76]. In den entsprechenden Abschnitten ist jeweils die genau verwendete Version angegeben. Die Bearbeitung der einzelnen Fragestellungen folgte im wesentlichen immer dem folgenden Schema:

- Setup
- Durchführung der Simulation
- Auswertung

Sofern es von der hier notierten allgemeinen Simulationsvorschrift Abweichungen gab, sind diese in den jeweiligen Kapiteln vermerkt.

### 2.1 Setup

Am Anfang einer Simulation steht immer die Frage nach dem konkret zu simulierenden Modell. Je nach Problemstellung wird man die Startstruktur für das zu simulierende Molekülmodell vollständig am Computer konstruieren oder durch Modifikation

von Kristallstrukturen gewinnen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden beide Ansätze genutzt. Modellgenerierung und -visualisierung wurden für diese Arbeit mit dem Programmpaket SYBYL [77] durchgeführt. Neben den Atomkoordinaten werden für die Simulation noch eine Reihe anderer Daten wie Molekültopologie, Kraftfeldparameter und Partialladungen benötigt. Ein Designprinzip von AMBER ist, große Moleküle (z. B. Proteine oder Nucleinsäuren) aus vielen einzelnen Untereinheiten (z. B. Aminosäureresten oder Nucleotiden) zusammensetzen. Für Proteine und Nucleinsäuren wird eine umfangreiche Bibliothek mit den Topologien dieser Untereinheiten mitgeliefert. Dies bedeutet im Gegenzug, daß die Topologien für Untereinheiten anderer Substanzklassen (z.B. Calixarene oder Gastmoleküle) selbst definiert werden müssen. Da das AMBER-Softwarepaket für Biomoleküle (Peptide, Proteine, RNA, DNA) entwickelt wurde, fehlten in den mitgelieferten Parameterbibliotheken einige Atomtypen und Parameter. Fehlende Parameter wurden aus analogen Parametern des AMBER-Kraftfelds, von anderen Kraftfeldern (MM3 [78]) und durch *ab initio* Rechnungen an Modellsubstanzen ermittelt.

Für die Berücksichtigung der weitreichenden elektrostatischen Wechselwirkungen werden in AMBER Partialladungen (Atompunktloadungen) verwendet, die nach verschiedenen Verfahren ermittelt werden können. Diese Atompunktloadungen stellen jedoch eine sehr grobe und im engeren Sinne sogar unphysikalische Vereinfachung der physikalischen Realität dar. Daher kann auch kein Berechnungsverfahren beanspruchen, die „richtigen“ Partialladungen zu berechnen. Stattdessen sind die einzelnen Verfahren für unterschiedliche Anwendungsbereiche unterschiedlich gut geeignet [79–81]. Zu Beginn dieser Arbeit wurde das Verfahren nach GASTEIGER und MARSILI [82] zur Berechnung der Partialladungen genutzt, da es einfach anwendbar und weit verbreitet ist, und abgesehen von der Zuordnung von Formalladungen keine weiteren vom Benutzer einzustellenden Parameter erfordert. Aufgrund von Schwierigkeiten, Wechselwirkungsenergien in der richtigen Reihenfolge zu reproduzieren, erfolgte später der Wechsel zu den aus *ab initio*-Rechnungen ermittelten RESP-Ladungen [83, 84].

Mit dem vom Autor entwickelten Programm MOL2LEaP und dem zu AMBER gehörenden Programm LEaP wurden aus den zusammengestellten Molekülparametern die Eingabedateien `prmcrd` und `prmtop` erzeugt. Im gleichen Schritt erfolgte in der Regel die Solvatisierung des Molekülmodells mit einer Box aus Chloroform. Die Boxgröße wurde so gewählt, daß das gelöste Molekül an jeder Seite mindestens 14 Å Abstand zur Wand der periodischen Box hat.



Zum Setup vor der Durchführung der eigentlichen Simulation gehört auch die Äquilibration des Modells in mehreren Stufen. Dazu wurde das Modell zunächst 5000 Minimierungsschritten unterzogen. Bei besonders ungünstigen Startkoordinaten war es gelegentlich erforderlich, die Zahl der Minimierungsschritte zu erhöhen, die initiale Schrittlänge der Minimierung zu senken und ggf. die Zahl der *Steepest Descent*-Minimierungsschritte zu erhöhen, da es ansonsten bei den darauffolgenden Äquilibrationsschritten zur Modellzerstörung infolge von Relaxationsvorgängen kam. Im Anschluß an die Minimierung wurde das Lösungsmittel mit einer Belly-Dynamik für 30 ps mit 1 fs Schrittweite bei konstant gehaltenem Boxvolumen separat äquilibriert (NVT-Ensemble). Innerhalb der Belly-Dynamik werden alle Nichtlösungsmittelatome in ihrer Position fixiert und die Temperatur von initialen 100 K langsam auf 300 K erhöht. Als letzter Schritt vor der eigentlichen Simulation schloß sich die Äquilibration des Gesamtsystems in einem NPT-Ensemble für 100 ps an. Die Dauer dieser Äquilibrationphase richtete sich dabei nach Erfahrungswerten, die aus der Beobachtung der potentiellen und der kinetischen Energie in Vorstudien gewonnen worden waren. In einem äquilibrierten Modell befinden sich kinetische und potentielle Energie im Gleichgewicht und streuen um ihre zeitlich konstanten Mittelwerte. Bei nicht äquilibrierten Modellen driften beide Mittelwerte im Verlauf der Simulation in Richtung Gleichgewicht.

## 2.2 Simulation

Als Grundlage der Berechnungen in AMBER dient die allgemeine Kraftfeldgleichung,

$$E = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{improper}} + E_{\text{vdWaals}} + E_{\text{Coulomb}} \quad (2.1)$$

bei der das zu simulierende Modell als ein System aus elastischen Kugeln und Federstäben betrachtet wird. Die einzelnen Unterterme haben dabei folgende Form:

$$E_{\text{bond}} = \sum_{i=1}^n \frac{k_i}{2} (r_i - r_i^*)^2 \quad (2.2)$$

$$E_{\text{angle}} = \sum_{i=1}^n \frac{k_i}{2} (\omega_i - \omega_i^*)^2 \quad (2.3)$$

$$E_{\text{torsion}} = \sum_{i=1}^n \frac{k}{D} (1 + \cos(N\phi - \gamma)) \quad (2.4)$$

$$E_{\text{improper}} = \sum_{i=1}^n \frac{k}{D} (1 + \cos(N\phi - 180)) \quad (2.5)$$

$$E_{\text{vdWaals}} = \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \begin{cases} 0 & \text{falls gebunden, 1,3-gebunden oder } r_{ij} > \text{cut-off} \\ \frac{A_{ij}}{2r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{2r_{ij}^6} & \text{im Fall von 1-4-Interaktionen} \\ \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.6)$$

$$E_{\text{Coulomb}} = \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \begin{cases} 0 & \text{falls gebunden, 1,3-gebunden oder } r_{ij} > \text{cut-off} \\ \frac{5q_i q_j}{6\epsilon r_{ij}} & \text{im Fall von 1-4-Interaktionen} \\ \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.7)$$

wobei  $n$  in den Gleichungen für die Zahl der Bindungen, Bindungswinkel, Torsionen bzw. Atome steht und die Konstanten  $k$ ,  $r^*$ ,  $\omega^*$  usw. jeweils atomspezifische Parameter des Kraftfelds darstellen. Abstände, Winkel bzw. Torsionswinkel werden in den Gleichungen durch  $r$ ,  $\omega$  bzw.  $\phi$  repräsentiert.

In Simulationen mit periodischen Randbedingungen wird von AMBER ab Version 6 anstelle der einfachen van-der-Waals- und Coulomb-Terme (Gl. 2.6 und 2.7) ein Kontinuummodell für weitreichende van-der-Waals-Wechselwirkungen und das Particle-Mesh-Ewald-Verfahren (PME) zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen eingesetzt<sup>1</sup>. Beide Ansätze sind mathematisch anspruchsvoller als die hier aufgeführten Formeln, kommen aber ohne die Einführung eines willkürlichen *cut-offs* aus. Die Grundlagen für diese Verfahren wurden in den 1920er Jahren von EWALD [85] geschaffen. Ziel der ursprünglichen Bemühungen war die Berechnung der Gitterenergie in Kristallen. Um Randeffekte nicht berücksichtigen zu müssen, geht die Methode — wie bei der Annahme periodischer Randbedingungen in heutigen Computermodellen — von einem Modell mit unendlicher Ausdehnung aus. Grob vereinfacht werden im Ewald-Verfahren die Berechnungen in einem invertierten Raum ausgeführt und die Energien bzw. Kräfte anschließend durch Rücktransformation berechnet. Im PME-Verfahren wird durch Diskretisierung des Raums und durch Anwendung der Fast-Fourier-Transformation (FFT) auf die speziellen Anforderungen bei Computerimplementierungen Rücksicht genommen. Für die Konvergenz des Verfahrens ist die elektrische Neutralität der Elementarzelle notwendig. Diese Bedingung muß ggf. durch Einführung von Gegenionen im Modell erfüllt werden.

---

<sup>1</sup> Obwohl bereits erstmals in AMBER 3a implementiert, hatte die PME-Methode bis zur Version AMBER 5 noch eher experimentellen Charakter.

Durch Differentiation der Kraftfeldgleichung 2.1 nach den Atomkoordinaten erhält man die momentan auf die einzelnen Atome wirkenden Kräfte. Mit Hilfe der Newtonschen Gleichungen

$$a = \frac{E'(x)}{m} \quad (2.8)$$

und

$$x = x_0 + v\Delta t + \frac{a}{2}(\Delta t)^2 \quad (2.9)$$

läßt sich ein iteratives Integrationsschema zur Berechnung des zeitlichen Verlaufs der atomaren Bewegungen entwickeln. Bei AMBER kommt das Verlet-Schema zum Einsatz, bei dem Koordinaten und Geschwindigkeiten wie folgt ermittelt werden:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + v(t)\Delta t + \frac{a(t)}{2}(\Delta t)^2 \quad (2.10)$$

$$v(t + \frac{\Delta t}{2}) = v(t) + \frac{a(t)}{2}\Delta t \quad (2.11)$$

$$a(t + \Delta t) = -\frac{E'(x(t + \Delta t))}{m} \quad (2.12)$$

$$v(t + \Delta t) = v(t + \frac{\Delta t}{2}) + \frac{a(t + \Delta t)}{2}(\Delta t) \quad (2.13)$$

Aufgrund der Komplexität der Potentialfunktion muß die Iteration mit kleinen Schrittweiten erfolgen. Als Richtlinie kann dabei gelten, daß die Schrittweite deutlich kleiner als die hochfrequentesten Molekülschwingungen sein muß. Frequenzen um  $10^{14}$  Hz für Bindungsschwingungen, an denen Wasserstoffatome beteiligt sind, erfordern bei Temperaturen um 300 K Schrittweiten um 1 fs (entspr.  $10^{15}$  Schritte pro Sekunde). Bei besonders niedrigen Simulationstemperaturen kann dieser Wert etwas angehoben werden, während bei sehr hohen Temperaturen (1000 K und höher) sogar noch kleinere Schrittweiten angebracht sein können. Sämtliche in dieser Arbeit beschriebenen Simulationen wurden mit einer Schrittweite von 1 fs durchgeführt. Die Abfolge der Orts- und Geschwindigkeitsinformationen bildet die Trajektorie, wobei wegen des enormen Speicherplatzbedarfs nur jeder 2000ste Ortskoordinatensatz gespeichert wurde. Aus den Gesetzen der kinetischen Gastheorie ergibt sich, daß durch Skalierung der Teilchengeschwindigkeiten eine Regelung der Systemtemperatur erreicht werden kann. Dies ist gleichbedeutend mit der Kopplung an ein externes Wärmebad. Auf ähnliche Weise kann durch Skalierung der Ortskoordinaten der Druck geregelt werden. Da eine abrupte bzw. instantane Skalierung physikalischen Gesetzmäßigkeiten widerspricht, erfolgt die Skalierung gedämpft durch Kopplungskonstanten. Soweit nicht anders angegeben,

wurden die Simulationen bei 300 K und 1 bar durchgeführt. Als Kopplungskonstanten wurden in allen Simulationen 0.5 ps für die Temperaturkopplung und 1.0 ps für die Druckrelaxation gewählt. Da sich die Zahl der Teilchen während der Simulationen nicht ändert, spricht man auch von NPT-Ensembles.

### 2.2.1 Free Energy Perturbation

Während einer Moleküldynamiksimulation ergibt sich aus der kinetischen Energie der Teilchen und der Potentialfunktion  $E$  eine Gesamtenergie, die als die innere Energie  $U$  des Systems angenommen werden kann. Über die Beziehung

$$H = U + pV \quad (2.14)$$

ist außerdem die Enthalpie des Systems zugänglich. Durch den Vergleich der Enthalpien (bzw. der inneren Energien) verschiedener Systeme oder Systemzustände können häufig Aussagen über ihre relative Stabilität abgeleitet werden. Die wahren Triebkräfte für die Prozesse in der Natur sind jedoch Änderungen der freien Enthalpie  $\Delta G$ :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.15)$$

In die Gleichung geht die Änderung der Enthalpie  $\Delta H$ , die Temperatur  $T$  und die Änderung der Entropie  $\Delta S$  ein. Die Bestimmung der Änderung der freien Enthalpie durch sogenannte *Free Energy Perturbation*-Simulationen (FEP) [86–89] ist jedoch ungleich aufwendiger als eine herkömmliche Moleküldynamiksimulation. Während die Potentialfunktion  $E$  im Verlauf einer Moleküldynamiksimulation mit wenigen Ausnahmen unverändert bleibt, werden bei einer *Free Energy*-Rechnung ein Anfangszustand  $\lambda(0)$  und ein Endzustand  $\lambda(1)$  definiert, die durch unterschiedliche Potentialfunktionen charakterisiert sind. Im Verlauf der Simulation wird die Potentialfunktion kontinuierlich oder in kleinen Schritten vom Anfangs- in den Endzustand transformiert<sup>2</sup>. Durch unterschiedliche van-der-Waals-Parameter und Partiaalladungen zu Beginn und Ende der Simulation ist es möglich, Atome verschwinden zu lassen oder Elemente ineinander umzuwandeln. Da nach dem Satz von HESS der tatsächliche Reaktionsweg für die Energiebilanz einer Reaktion bedeutungslos ist, ist es unerheblich, wenn in den

---

<sup>2</sup> Wird im Verlauf der Simulation lediglich eine willkürliche Kraft aufgewendet, um Molekülteile in eine bestimmte Konformation zu zwingen, so spricht man auch von *Potential of Mean Force*-Simulationen oder kurz PMF-Simulationen.

Zwischenschritten der Simulation grob unphysikalische Konstrukte auftreten [90]. Für einen Zustand  $\lambda(i)$  der Potentialfunktion  $E$  errechnet sich die Änderung der freien Enthalpie wie folgt [91]:

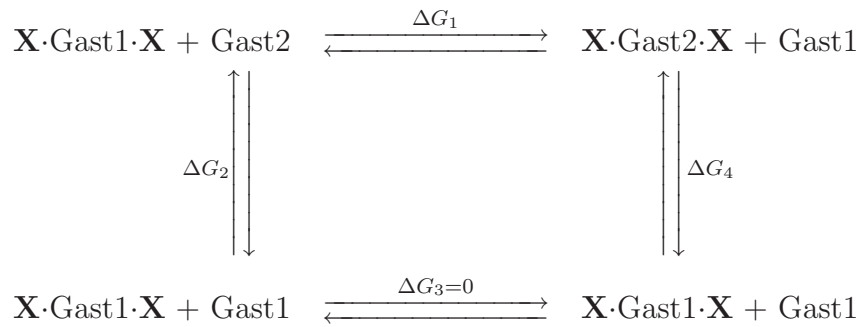
$$G_{\lambda(i+1)} - G_{\lambda(i)} = RT \ln \left\langle \exp \frac{-(E_{\lambda(i+1)} - E_{\lambda(i)})}{RT} \right\rangle_{\lambda(i)} \quad (2.16)$$

Die spitzen Klammern  $\langle \rangle_{\lambda(i)}$  stehen dabei für die Bildung des Ensembledurchschnitts für den Zustand  $\lambda(i)$ . Insgesamt ergibt sich so für den Übergang  $\lambda(0) \rightarrow \lambda(1)$  die Änderung der freien Enthalpie nach:

$$\Delta G = G_{\lambda(1)} - G_{\lambda(0)} = \sum_i G_{\lambda(i+1)} - G_{\lambda(i)} \quad (2.17)$$

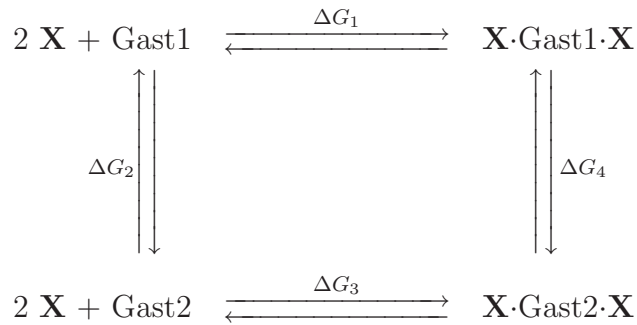
Der mathematische Formalismus erfordert, daß sich das untersuchte System zu jedem Zeitpunkt der Simulation im thermodynamischen Gleichgewicht befindet. Das bedeutet, daß das zu untersuchende System zunächst gründlich äquilibriert werden muß und daß die Änderung der Potentialfunktion nur in dem Tempo erfolgen darf, daß sich im simulierten System nach jeder Änderung sofort wieder ein Gleichgewicht einstellen kann. Diese Bedingung macht sehr lange Simulationszeiten erforderlich und führt dazu, daß FEP-Rechnungen aufwendig und aufgrund der begrenzten numerischen Genauigkeit anfällig für die Akkumulation numerischer Fehler sind. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit nur wenige FEP-Rechnungen mit dem im AMBER-Paket enthaltenen Programm-Modul GIBBS durchgeführt.

Zur genauen Bestimmung von relativen Komplexstabilitäten ist die Methode aber praktisch alternativlos. Für den Austausch eines Gastmoleküls Gast1 gegen ein Gastmolekül Gast2 findet die Berechnung nach Schema 2.1 statt. Da der eigentliche Vorgang des Gastaustauschs ( $\Delta G_1$ ) nicht simuliert werden kann, behilft man sich, indem zwei unphysikalische Teilprozesse ( $\Delta G_2$  und  $\Delta G_4$ ) simuliert werden. Die Änderung der freien Enthalpie  $\Delta G_1$  ergibt sich, ggf. unter Beachtung von Vorzeichenwechseln aufgrund umgedrehter Simulationsrichtung, als Summe der Teilbeträge  $\Delta G_2$  bis  $\Delta G_4$ . Der Teilprozess  $\Delta G_2$  entspricht dabei der Mutation des im Lösungsmittel solvatisierten Gasts und  $\Delta G_4$  der Mutation des Gasts in der Kapsel. Entsteht während der Simulation eine Formalladung, so muß diese innerhalb der Simulation durch Umwandlung eines Lösungsmittelmoleküls (hier immer Chloroform) in ein Gegenion (hier immer  $\text{BF}_4^-$ ) kompensiert werden. Im umgedrehten Fall des Verschwindens einer Formalladung muß das  $\text{BF}_4^-$ -Anion in ein Chloroformmolekül mutiert werden. Alternativ zum Schema 2.1 kann man auch Schema 2.2 diskutieren, in welchem sich die relative Komplexstabilität



**Schema 2.1:** Simulationszyklus für den Gastaustausch

$\Delta\Delta G$  aus dem Vergleich der Freien Bildungsenthalpien für die Komplexe  $\mathbf{X}\cdot\text{Gast1}\cdot\mathbf{X}$  und  $\mathbf{X}\cdot\text{Gast2}\cdot\mathbf{X}$  nach  $\Delta\Delta G = \Delta G_1 - \Delta G_3 = \Delta G_2 - \Delta G_4$  ergibt. Die zur Bestimmung der Werte  $\Delta G_2$  und  $\Delta G_4$  durchzuführenden Simulationen sind für beide Schemata gleich.



**Schema 2.2:** Alternativer Simulationszyklus zur Bestimmung relativer Komplexstabilitäten

## 2.3 Auswertung

Der erste Schritt bei der Auswertung der Simulationen war immer die Nachbearbeitung der Trajektorie, da das simulierte Modell im Simulationsverlauf aus dem Zentrum der periodischen Box herausdiffundiert und (ab AMBER 7) sogar eine Diffusion in benachbarte Boxen möglich ist. Während diese Eigenschaft des Simulationsprogramms für bestimmte Auswertungen, z. B. Bestimmung des Diffusionskoeffizienten, vorteilhaft ist, werden andere Auswertungen, wie die Zerlegung in Energiekomponenten mittels ANAL<sup>3</sup> dadurch behindert. Durch die Nachbearbeitung wurde das Modell wieder im Zentrum der Simulationsbox plziert und außerdem sämtliche Lösungsmittelmoleküle

---

<sup>3</sup> ein Analyseprogramm von AMBER

wieder in die Box zurücktransformiert. Direkt an die Nachbearbeitung der Trajektorie schloß sich die visuelle Inspektion der Simulation an, um z. B. eventuelle Konformationsänderungen oder Dissoziationsprozesse bei der weiteren Auswertung berücksichtigen zu können.

Je nach Fragestellung schlossen sich an diese beiden Schritte weitere Auswertungen an:

- Bestimmung der Anzahl und Verteilung der Wasserstoffbrückenbindungen
- Messung von geometrischen Parametern wie Abständen und Winkeln zwischen Modellteilen sowie Gast- und Hohlraumvolumina
- Berechnung thermodynamischer Kennziffern wie Wechselwirkungs- und Komplezierungsenergien und
- Ermittlung von Durchschnittsstrukturen

Da einem einzelnen Element einer Trajektorie keine physikalische Bedeutung zukommt [92], können Aussagen nur anhand der statistischen Kennziffern eines repräsentativen thermodynamischen Ensembles abgeleitet werden. Die Generierung eines solchen Ensembles erfordert eine gründliche Äquilibration des Modells während des Setups (siehe S. 12).

### 2.3.1 Wasserstoffbrückenbindungen

Die Auswertung des Wasserstoffbrückenbindungsmusters erfolgte mit einem vom Autor für diesen Zweck entwickelten PERL-Script. Das Programm ermittelt für ausgewählte Bereiche einer Trajektorie für die potentiellen Donor-Akzeptor-Paare die Entfernungen zwischen Donor- und Akzeptoratom, Wasserstoff- und Akzeptoratom und die Winkel zwischen Donor-, Wasserstoff- und Akzeptoratom. Für die eigentlichen geometrischen Berechnungen wird dabei das Programm CARNAL aus dem AMBER-Paket genutzt. Durch die Möglichkeit, die Auswertung auf bestimmte Atomtypen oder Untereinheiten zu beschränken, kann das Programm gezielt an das jeweilige Problem angepaßt werden. Als Kriterium für das Vorliegen einer Wasserstoffbrückenbindung wurde ein H...A-Abstand von weniger als 2,7 Å und ein D-H...A-Winkel von größer als 135° gewählt. Durch statistische Aufbereitung der einzelnen Meßwerte können Aussagen über die durchschnittliche Zahl von Wasserstoffbrückenbindungen sowie Minimal- und

Maximalzahlen ermittelt werden. Außerdem können für jede Wasserstoffbrückenbindung die durchschnittliche Häufigkeit des Auftretens und die entsprechenden durchschnittlichen geometrischen Parameter analysiert werden.

### 2.3.2 Geometrische Parameter

In der Regel wurden zu den einzelnen Simulationen folgende geometrische Parameter berechnet:

- der Abstand zwischen den Methylencentroiden

In dimeren Kapseln ist dieser Abstand ein Maß für die Ausdehnung von Pol zu Pol. Er berechnet sich aus dem Abstand der Schwerpunkte (Centroide) der Methylenkohlenstoffatome im Calix[4]arengerüst.

- der Winkel zwischen den Methylenebenen der Kapselhälften

Die Methylenkohlenstoffatome im Cyclophangerüst eines Calixarens spannen eine Ebene auf<sup>4</sup>. Der Winkel zwischen den beiden Ebenen beträgt in einer idealisierten dimeren Kapsel 180°. Gemessene Werte weichen mehr oder weniger stark von diesem Wert ab.

- die Winkel zwischen gegenüberliegenden Areneinheiten des Calixarengerüsts

Bei  $S_8$ -symmetrischen Kapseln, wie z. B.  $4\cdot\text{C}_6\text{H}_6\cdot 4$  sind die Winkel, die von den Aromatenebenen gegenüberliegender Areneinheiten einer Kapselhälfte gebildet werden, gleich groß. Der Vergleich dieser Werte liefert Aussagen über die Asymmetrie der Kapsel und gibt ggf. auch Anhaltspunkte für das Vorliegen sterischer Spannungen.

- bei Kapseln der Äquatorialdurchmesser bzw. der Trägheitsradius der den Äquator bildenden Atome
- das Hohlraum- und Gastvolumen sowie der resultierende Packungskoeffizient
- die Durchschnittsstruktur

---

<sup>4</sup> Es handelt sich um die Ebene senkrecht zur Hauptträgheitsachse



- diverse Winkel zwischen Achsen des Wirts und des eingeschlossenen Gastmoleküls zur Lagebestimmung und Bewegungsverfolgung des Gasts (siehe Abb. 3.10, Seite 45)

Die überwiegende Zahl dieser Parameter wurde mit dem Programm CARNAL bestimmt. Da für eine Reihe von Messungen die Definition einer Ebenennormale notwendig war, wobei die Ebene durch mehr als 3 Punkte definiert werden sollte, mußte das Programm entsprechend erweitert werden. Durchschnittsstrukturen wurden meistens mit dem Programm PTRAJ ermittelt (seltener auch mit CARNAL) und ggf. anschließend mit dem AMBER-Kraftfeld minimiert. Da Routinen zur Bestimmung von Molekül- oder Hohlraumvolumina nicht Teil von AMBER sind, musste die Bestimmung dieser Größen mit SYBYL und MOLCAD erfolgen. In neueren Versionen von SYBYL (ab Version 7.0) ist dazu die Methode *Fast Connolly Channel* verfügbar, mit der Hohlraumvolumina ohne das bisher notwendige, fehleranfällige und aufwändige „Ausstopfen“ [64,65] berechnet werden können. Die in dieser Arbeit angegebenen Volumina wurden daher mit den Methoden *Fast Connolly* für Molekülvolumina bzw. *Fast Connolly Channel* für Hohlraumvolumina gegenüber den in den Publikationen [FB1,FB2] berichteten Werten neu bestimmt. Dabei wurde ein Probenradius von 2.1 Å verwendet, um die Abweichungen zu den bisher publizierten Werten (siehe u. a. [FB1]) gering zu halten<sup>5</sup>.

### 2.3.3 Thermodynamische Größen

Im Verlauf der Simulation werden vom Programm SANDER die Terme der Gleichungen 2.2 – 2.7 für das Gesamtmodell aufgezeichnet. Die Zuordnung von Beiträgen zu einzelnen Atomgruppen und die Bestimmung von Wechselwirkungsenergien zwischen diesen Atomgruppen ist so nicht möglich. Da aber gerade diese Informationen wichtig für die Interpretation der Simulationen sind, mußten die Werte auf anderem Wege ermittelt werden. Mit dem Programm ANAL aus dem AMBER-Paket ist es möglich, Gruppen von Atomen zu definieren und die Aufteilung der Energie auf einzelne Terme und Gruppen zu analysieren. Da das ANAL-Modul nur einzelne Snapshots verarbeiten kann, wurde die Trajektorie mit Hilfe eines eigenen Scripts in einzelne Snapshots zer-

---

<sup>5</sup> Da Moleküle keine definierte Oberfläche besitzen, muß die Definition der Oberfläche und damit auch die Definition des Volumens stets zu einem gewissen Grad willkürlich bleiben, wodurch sich die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Methoden erklären.

legt. Für jeden Snapshot der Trajektorie wurden dann die intra- und intermolekularen Terme (s.u.) berechnet und anschließend statistisch zusammengefaßt:

### „Innere Energie“

Mit der Summe  $E_{Intra(A)}$  werden alle Terme aus Gleichung 2.1, bei denen beide Wechselwirkungspartner zur selben Atomgruppe  $A$  gehören, erfaßt. Sofern es sich bei den Atomgruppen um komplette Moleküle handelt, kann man auch von einer intramolekularen Wechselwirkungsenergie sprechen; die Atomgruppen können jedoch auch mehr als ein Molekül (und theoretisch auch Molekülfragmente) enthalten. Von der thermodynamischen Definition der Inneren Energie  $U$  unterscheidet sich  $E_{Intra(A)}$  dadurch, daß die Energiebeiträge für Schwingungen, Rotationsenergie usw. nicht berücksichtigt werden.

### Wechselwirkungsenergien

Der Energiebeitrag  $E_{WW(A,B)}$  erfaßt im Gegensatz zu  $E_{Intra(A)}$  nur Wechselwirkungen, bei denen die Wechselwirkungspartner verschiedenen Atomgruppen  $A$  und  $B$  angehören. Soweit die Atomgruppen mit Molekülen identisch sind und dadurch keine chemischen Bindungen zwischen zwei Atomgruppen existieren, setzt sich  $E_{WW(A,B)}$  lediglich aus den Beiträgen der van-der-Waals- und der Coulomb-Wechselwirkungen (Gl. 2.6 und 2.7) zusammen und repräsentiert die intermolekularen Wechselwirkungen. Je nach Problemstellung wird in dieser Arbeit manchmal die Summe aller Wechselwirkungsenergien zwischen mehreren Atomgruppen als  $E_{WW(Alle)}$  angegeben.

### Sterische Energie

Anhand von Referenzsimulationen mit isolierten Einzelbestandteilen eines Komplexes kann ermittelt werden, welcher Energieaufwand notwendig ist, um eine im Komplex vorliegende Konformation einzunehmen<sup>6</sup>. Dadurch können z. B. die sterischen Spannungen in den Calixareneinheiten, die bei der Bildung verschiedener Komplexe auftreten, verglichen werden. Der Wert der sterischen Energie  $\Delta E_{sterisch(A)}$  ergibt sich dabei aus der Differenz der „Inneren Energien“  $E_{Intra(A)}$  für den Komplex und die Referenzsimulation  $E_{Intra(A)}^{ref}$ . Da die in dieser Arbeit untersuchten Komplexe aus zwei oder vier

---

<sup>6</sup> Für den Komplex  $\mathbf{8} \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot \mathbf{8}$  wären zwei Referenzsimulationen notwendig: zum einen das Calixaren  $\mathbf{8}$  und zum anderen Benzol, jeweils in einer Chloroformbox solvatisiert.

Calixareneinheiten bestehen, wird jeweils der gemittelte Wert der sterischen Energien angegeben.

### Komplexierungsenergie

Der Wert  $\Delta E_{Komplex}$  nach Gleichung 2.18 gibt für einen supramolekularen Komplex mit  $n$  Calixareneinheiten an, welche Energie, bezogen auf eine Calixareneinheit, frei wird, wenn sich der Komplex aus  $m$  molekularen Bestandteilen assembliert.

$$E_{Komplex} = \frac{\sum_i^m E_{Intra(i)} + \sum_i^{m-1} \sum_{j=i+1}^m E_{WW(i,j)} - \sum_i^m E_{Intra(i)}^{ref}}{n} \quad (2.18)$$

Neben den Energiewerten für den Komplex gehen dabei auch die „Inneren Energien“ der Referenzsimulationen ein. Anhand der Komplexierungsenergie  $\Delta E_{Komplex}$  lassen sich relative Komplexstabilitäten leicht abschätzen. Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel mußten trotz ihrer Bedeutung in diesem Modell jedoch vernachlässigt werden, da sie von Simulation zu Simulation zu stark schwankten.

## 3 Ergebnisse

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden in enger Kooperation mit dem Arbeitskreis BÖHMER an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz erzielt. Der Arbeitskreis BÖHMER verfügt über eine umfangreiche und weltweit anerkannte Expertise auf den Gebieten der Calixarensynthese und -analytik. Im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Simulationen konnten daher immer mit dem Experiment abgeglichen werden und heben sich insofern von rein theoretischen Arbeiten ab.

### 3.1 Kapseln mit Tetraethylammonium-Gast [FB1]

#### 3.1.1 Interpretation der NMR-Befunde

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, unterscheiden sich die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Kapseln mit Tetraethylammonium-Gast deutlich von Spektren, die von Kapseln mit neutralem Gast aufgenommen wurden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, daß ein schneller Wechsel der Orientierung der Harnstoffreste für die Veränderungen verantwortlich ist. Dies steht jedoch im Widerspruch zu den bei neutralen Gästen gemachten

**Tabelle 3.1:** Vergleich der geometrischen Parameter der Durchschnittsstrukturen von  $8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$  und  $8 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 8$  mit der Kristallstruktur  $4 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 4$  [65].

	$8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$	$8 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 8$	$4 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 4$
Hohlraumvolumen <sup>a</sup> [ $\text{\AA}^3$ ]	247	194	201
Packungsdichte <sup>a</sup> [%]	64	38	37
Pol-Pol-Abstand <sup>b</sup> [ $\text{\AA}$ ]	10,5	9,6	9,7
Hohlraum- $\emptyset$ am Äquator <sup>c</sup> [ $\text{\AA}$ ]	8,1	7,3	7,2
Winkel zw. d. Methylenebenen <sup>b</sup> [ $^\circ$ ]	6,3	4,2	0,0
N- $\text{H}_\alpha \cdots \text{O}$ -Entfernung <sup>b</sup> [ $\text{\AA}$ ]	2,31	2,01	2,01
N- $\text{H}_\beta \cdots \text{O}$ -Entfernung <sup>b</sup> [ $\text{\AA}$ ]	2,86	2,45	2,34
Anzahl Wasserstoffbrückenbindungen <sup>b</sup>	7,6	14,0	16,0

Für die Simulationsergebnisse gilt:

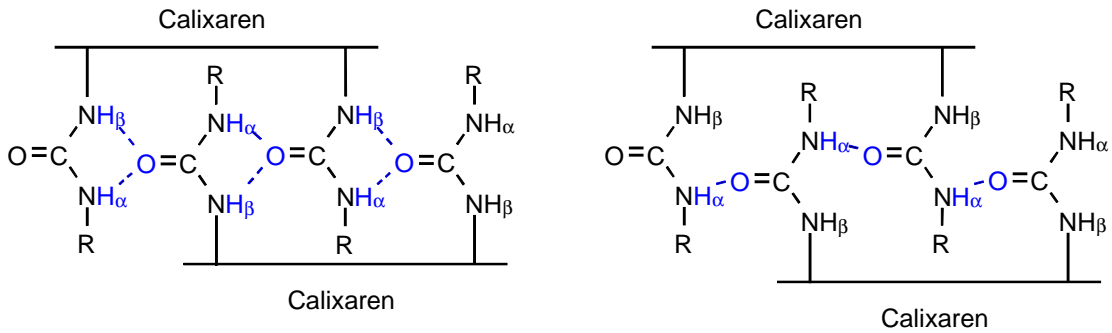
<sup>a</sup> Abgeleitet von der minimierten Durchschnittsstruktur.

<sup>b</sup> Mittelwerte der Messungen an allen Trajektorienpunkten.

<sup>c</sup> Abgeleitet von der Durchschnittsstruktur.

Beobachtungen. Es sollte daher mit Hilfe von Moleküldynamiksimulationen untersucht werden, welche Faktoren für die freie Rotation der Harnstoffreste verantwortlich sind, oder ob es andere Erklärungen für die Veränderungen in den NMR-Spektren gibt. Basierend auf der Kristallstruktur  $4 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 4$  [65, 93] wurde ein Modell  $8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$  mit einem Tetraethylammoniumkation in der stabilen  $D_{2d}$ -Konformation konstruiert und — zunächst ohne Gegenion — einer 9 ns Moleküldynamiksimulation mit dem Programm AMBER 5 unterworfen. Wie auch bei allen weiteren in dieser Arbeit verfolgten Fragestellungen wurde zu Vergleichszwecken ein Referenzmodell  $8 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 8$  mit Benzolgas simuliert.

Aufgrund der großen Ausdehnung des Tetraethylammonium-Kations ( $V = 154 \text{ \AA}^3$ ) führt bei  $4 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 4$  der Austausch des Benzolmoleküls durch ein  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kation zu einer ungewöhnlich hohen Packungsdichte [94] von 77 %. Im Vergleich dazu liegt die Packungsdichte für den Benzolgas ( $V = 73,5 \text{ \AA}^3$ ) bei ca. 37 %. Entsprechend treten im Modell sterische Spannungen auf, die vor Simulationsbeginn sorgfältig durch Energieminimierung abgebaut werden müssen. In der Durchschnittsstruktur der Simulation kommt es so zu einer Aufweitung des durch die Methylcentroide definierten Pol-



**Abbildung 3.1:** Vergleich des Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerks in Kapseln mit neutralem Gast (links) mit dem in der Kapsel  $8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$  (rechts) beobachteten Muster

Pol-Abstands um  $0,9 \text{ \AA}$  auf  $10,5 \text{ \AA}$ . In der minimierten Durchschnittsstruktur sinkt die Packungsdichte entsprechend auf den immer noch hohen Wert von  $64 \%$ . Weitere geometrische Parameter werden ebenfalls beeinflusst (Tab. 3.1).

Die veränderte Kapselgeometrie ist auch für die veränderte Zahl an Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich. Im Gegensatz zu Kapseln mit neutralem Gast wird die Kapsel mit  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gast nur noch von ca. 8 Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten. Dabei sind nur noch die  $\text{C}=\text{O} \cdots \text{N}_\alpha$ -Wasserstoffbrückenbindungen ausgeprägt (siehe Abb. 3.1). Zudem sind die verbleibenden Wasserstoffbrückenbindungen schwächer als die korrespondierenden Wasserstoffbrückenbindungen in der Referenzsimulation mit Benzol, was experimentell auch durch die Tieffeld-Verschiebung der NH-Protonen bestätigt wird (siehe Abb. 1.5A). Aus diesen Befunden läßt sich folgende Hypothese über den experimentell beobachteten schnellen Richtungswechsel der Wasserstoffbrückenbindungen aufstellen: Durch die Schwächung des Wasserstoffbrückenbindungsaums und durch günstige elektrostatische Wechselwirkungen der Carbonylsauerstoffatome der Harnstoffreste mit dem eingeschlossenen Kation wird die Barriere für die Rotation um die C.ar-N-Bindung soweit gesenkt, daß durch NMR-Spektroskopie die freie Rotation um diese Bindung festgestellt wird. Aufgrund der sich um mindestens sechs Zehnerpotenzen unterscheidenden Zeitskalen von Moleküldynamiksimulation und NMR-Spektroskopie würde die Rotation in der Simulation dennoch nicht notwendigerweise zu beobachten sein. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden auch *Potential of Mean Force*-Rechnungen durchgeführt (s. S. 27); vorher sollen jedoch die hier diskutierten MD-Simulationen bezüglich der Energiekomponenten analysiert werden.

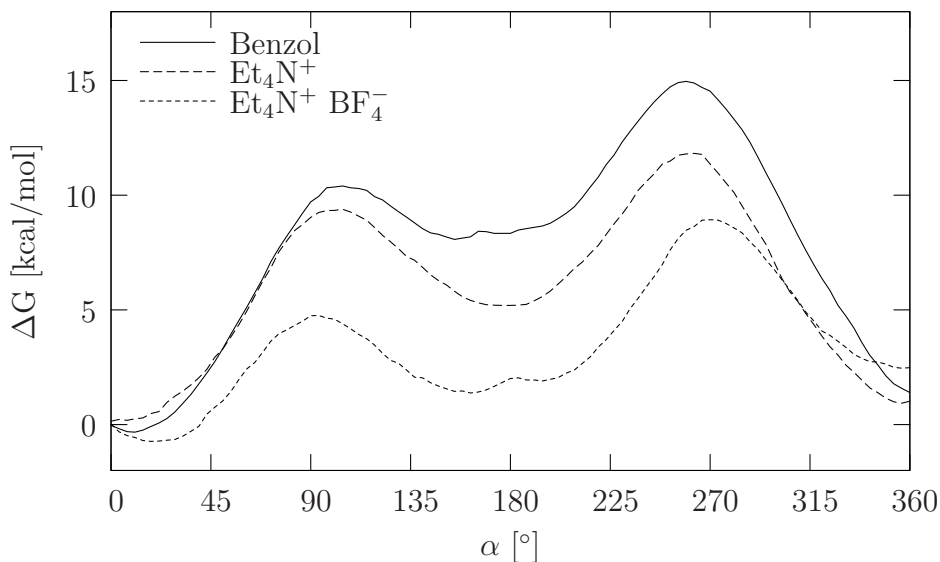
Die Simulationsauswertung ergab die in Tabelle 3.2 dargestellten Werte für die ein-

**Tabelle 3.2:** Vergleich der durchschnittlichen energetischen Parameter [kcal/mol] der Simulationen von  $8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$  und  $8 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 8$ .

	$8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$	$8 \cdot \text{C}_6\text{H}_6 \cdot 8$	Differenz
$\Delta E_{sterisch(Calixarene)}$	22,2	19,1	3,1
$\Delta E_{WW(Calixaren1,Calixaren2)}$	-68,2	-74,3	6,1
$\Delta E_{WW(Alle)}$	-58,4	-20,4	-38,0
$\Delta E_{Komplex}$	-52,2	-37,8	-14,4

zelenen Energiekomponenten. Aus der Tabelle läßt sich ablesen, daß die  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kapsel energetisch um  $\Delta\Delta E_{sterisch(Calixarene)} + \Delta\Delta E_{WW(Calixaren1,Calixaren2)} = 9,2$  kcal/mol gegenüber der Kapsel mit Benzolgas benachteiligt ist. Dieser Wert resultiert einerseits aus den größeren sterischen Spannungen im Calixarengerüst aufgrund der räumlichen Abmessungen des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations, die ca. 3,1 kcal/mol ausmachen, und andererseits aus der um 6,1 kcal/mol verminderten Wechselwirkungsenergie zwischen den beiden Kapselhälften. Wie bereits geschrieben, ist die Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen in der Kapsel mit  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gast stark abgesenkt. Im Vergleich zur Referenzkapsel mit Benzolgas sind im Durchschnitt ca. 6 Wasserstoffbrückenbindungen weniger ausgeprägt. Bricht man den Wert von 6,1 kcal/mol — unter Vernachlässigung der übrigen Wechselwirkungen — auf die Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen herunter, so würde dies etwa 1 kcal/mol Wechselwirkungsenergie pro Wasserstoffbrückenbindung entsprechen. Dies stimmt gut mit den in der Literatur angegebenen Werten von 1 bis 2 kcal/mol pro Wasserstoffbrückenbindung überein [10].

Den sterischen Spannungen im Calixarengerüst und der verringerten Wechselwirkungsenergie zwischen den Kapselhälften steht eine um 38 kcal/mol stärkere Wechselwirkung des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations mit der Kapsel gegenüber. Diese starke Wechselwirkung des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations mit den Calixareneinheiten rührt aus vorteilhaften  $\text{CH} \cdots \pi$ - und vor allem  $\text{Kation} \cdots \pi$ -Wechselwirkungen her, die das  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kation mit den Aromaten der Kapselwand eingeht. Rechnet man den energetischen Aufwand für die veränderte Kapselgeometrie gegen, so verbleibt ein Nettogewinn von 14,4 kcal/mol pro Calixaren, der den Austausch von Benzol gegen das  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kation stark begünstigt (siehe auch [FB1]).



**Abbildung 3.2:** Änderung der Freien Enthalpie  $\Delta G$  bei Rotation eines Phenylharnstoffrests um die Calixaren-Harnstoff-C–N-Bindung. Korrigierte Mittelwerte ( $\Delta G = 0$  für  $\alpha = 0$ ) aus den *forward* und *reverse* Angaben für zwei Simulationen in  $0^\circ \rightarrow 360^\circ$  bzw.  $360^\circ \rightarrow 0^\circ$  Richtung

### ***Potential of Mean Force* Rechnungen**

Auf Seite 25 wurde die Hypothese aufgestellt, daß die verringerte Zahl an Wasserstoffbrückenbindungen zusammen mit günstigen Wechselwirkungen zwischen dem  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kation und den Carbonylsauerstoffatomen der Harnstoffreste für den schnellen Richtungswechsel der Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich ist. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden *Potential of Mean Force*-Rechnungen an mit Benzol bzw.  $\text{Et}_4\text{N}^+$  besetzten Kapseln von **8** durchgeführt, in denen die Rotation um eine dieser Bindungen entlang einer Reaktionskoordinate verfolgt wurde. Die Ergebnisse dieser Simulationen sind in Abb. 3.2 zusammengefaßt. Aufgrund von Schwierigkeiten bei der Simulationdurchführung (numerische Probleme, Herstellung des thermodynamischen Gleichgewichts für jeden Sampling-Schritt, stochastische Interaktion des Anions mit der Kapsel in den Simulationen mit Gegenion usw.), ergibt sich erst aus den korrigierten Mittelwerten<sup>1</sup> ein klares Bild. Demzufolge sinkt die Barriere für die  $360^\circ$  Rotation um ca. 3 kcal/mol, wenn der Benzolgas gegen Tetraethylammonium ausgetauscht wird.

<sup>1</sup> Mittelwertbildung über vier Einzelwerte (*forward* und *reverse* Beträge von zwei in entgegengesetzter Richtung durchgeführten Simulationen) und anschließende Verschiebung entlang der Y-Achse, so daß  $\Delta G_{\lambda=0} = 0$

Ist zusätzlich ein  $\text{BF}_4^-$ -Anion zugegen, welches mit dem Wasserstoffbrückenbindungsraum wechselwirken kann, so sinkt die Barriere nochmals um ca. 3 kcal/mol. Für die Richtungsumkehr des Wasserstoffbrückenbindungsraums ist jedoch bereits eine Rotation um  $180^\circ$  ausreichend, und die entsprechende Rotationsbarriere wird durch den Einschluß eines  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations nur wenig beeinflusst. Entscheidend ist hier die Wechselwirkung mit dem Anion, wodurch die Rotationsbarriere um ca. 4,5 kcal/mol auf 4,8 kcal/mol abgesenkt wird (Abb. 3.2, Bereich  $0 - 180^\circ$ ). Auch wenn die tatsächlichen Höhen der Rotationsbarrieren (z.B. 11,9 kcal/mol für  $[\mathbf{5}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{5}]^+ \text{PF}_6^-$ , siehe [FB1]) aufgrund der genannten Schwierigkeiten von den Simulationsergebnissen abweichen, so stützen diese die experimentellen Ergebnisse dennoch in qualitativer Hinsicht. Darüber hinaus ergaben sich starke Hinweise auf die Bedeutung des Anions für die Kapseldynamik, weshalb die Rolle der Anionen später noch einmal Gegenstand detaillierterer Untersuchungen wird.

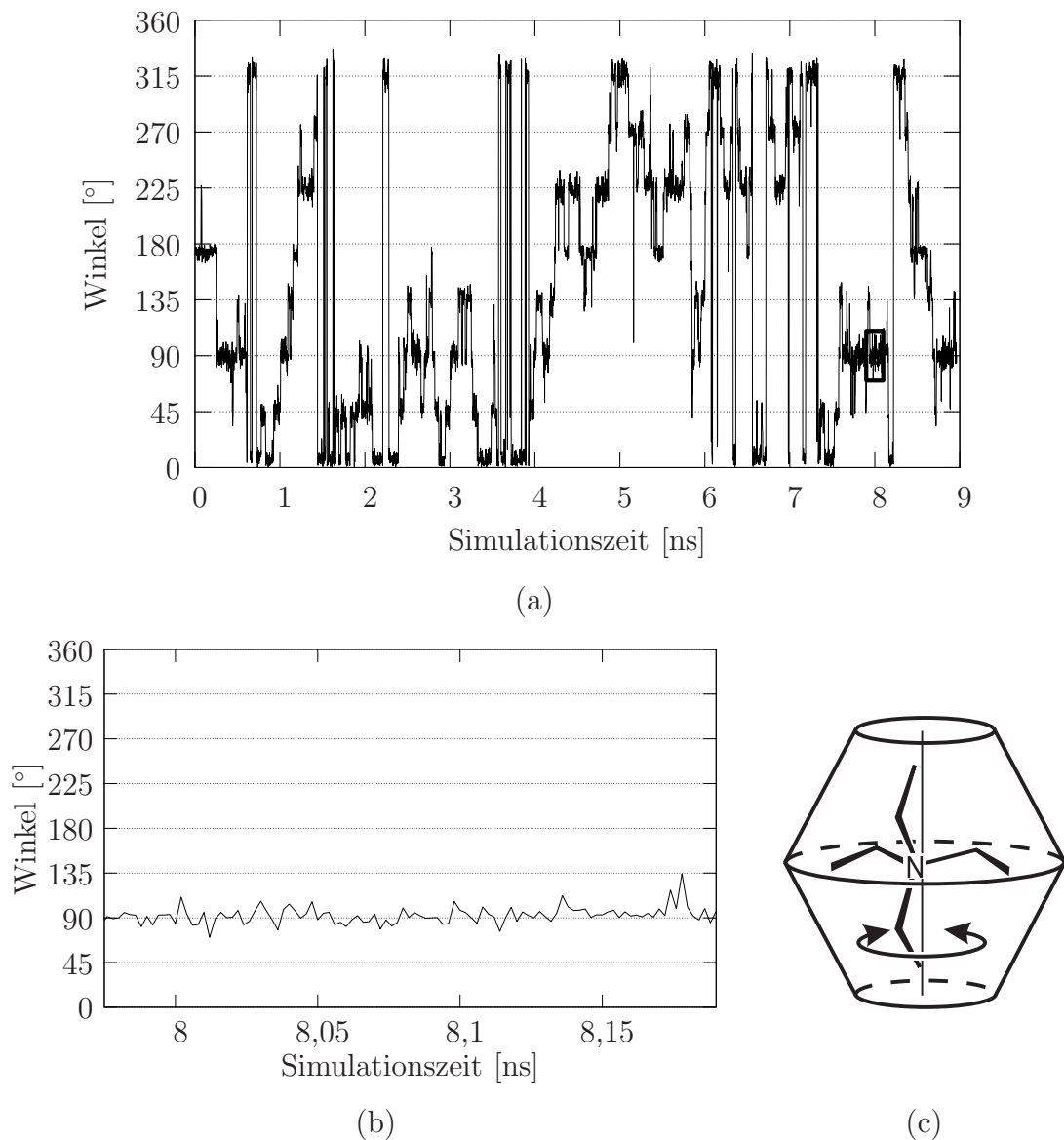
### 3.1.2 Vergleich mit der Röntgenstruktur [FB2]

Im Verlauf der Simulation rotiert (oder taumelt) das Gastkation langsam um die Pol-Pol-Achse, wobei aufgrund der Struktur der Kapselwand 8 um jeweils  $45^\circ$  versetzte identische Häufungspunkte für die Drehwinkel existieren (siehe Abb. 3.3). Da diese Rotation auf der NMR-Zeitskala extrem schnell ist, können die einzelnen Orientierungen<sup>2</sup> des Kations mittels NMR-Spektroskopie nicht aufgelöst werden. Im Gegensatz zum Austausch zwischen den axialen und äquatorialen Ethylresten des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations (Abb. 3.4a) und zur Rotation der Harnstoffreste (Abb. 3.4b) läßt sich nämlich die Rotation des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations um die Pol-Pol-Achse (Abb. 3.3c) aufgrund der niedrigen Rotationsbarriere auch bei tiefen Temperaturen nicht „einfrieren“. Vielmehr liefert das NMR-Spektrum auch bei tiefen Temperaturen einen Mittelwert über alle Gastrotationswinkel. Auch bei der MD-Simulation geht bei der Berechnung der Durchschnittsstruktur die Information über die Gastorientierung verloren und die Gastatome der Durchschnittsstruktur liegen alle auf der Pol-Pol-Achse der Kapsel. Die einzelnen Snapshots einer Moleküldynamiksimulation weichen dabei zum Teil erheblich von der mittleren Struktur ab, da Moleküle keine starren, statischen Gebilde sind, wie dies vielleicht mechanische Modelle suggerieren könnten. Die bekannte  $S_8$ -symmetrische Struktur der dimeren Calixarenkapseln erhält man erst bei Mittelwertbildung über längere

---

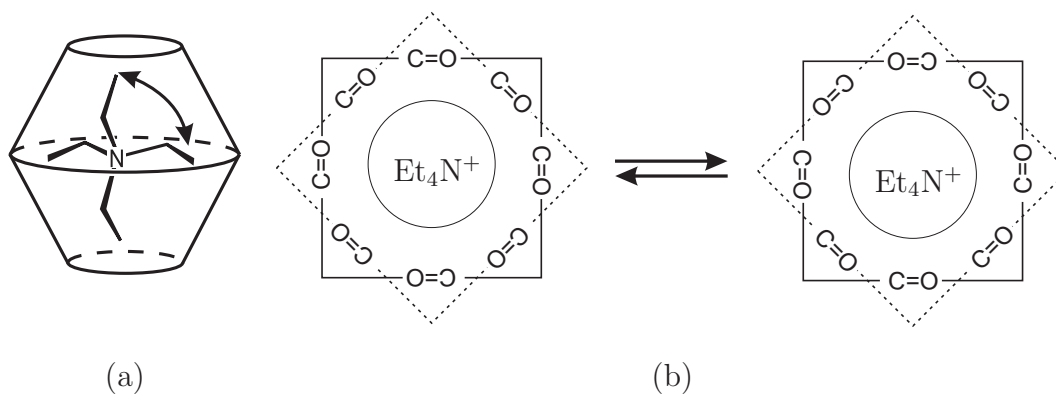
<sup>2</sup> bezüglich dieser Rotation





**Abbildung 3.3:** Rotation des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gasts um die Pol-Pol-Achse in  $8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$ . a) gesamte Simulation, b) Ausschnitt eines Bereichs mit konstanter Orientierung, c) schematische Darstellung der Rotation.

Trajektorienabschnitte. Da dabei, wie bereits beschrieben, die Information über den Gast verloren geht, sind Parameter wie z. B. die Packungsdichte aus solchen gemittelten Strukturen nicht mehr bestimmbar. Um jedoch Aussagen über die Struktur der Kapsel bei festgelegter Gastorientierung zu erhalten, wurde die Mittelwertbildung auf Trajektorienabschnitte mit gleicher Gastorientierung beschränkt (siehe Abb. 3.3b). Von der Gesamtsimulation wurden 726 Snapshots ausgewählt und zu einer mittleren Struktur zusammengefaßt. Die entsprechende Durchschnittsstruktur ist aufgrund der engen Packung und der nicht kugelsymmetrischen Struktur des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gastkations, wie

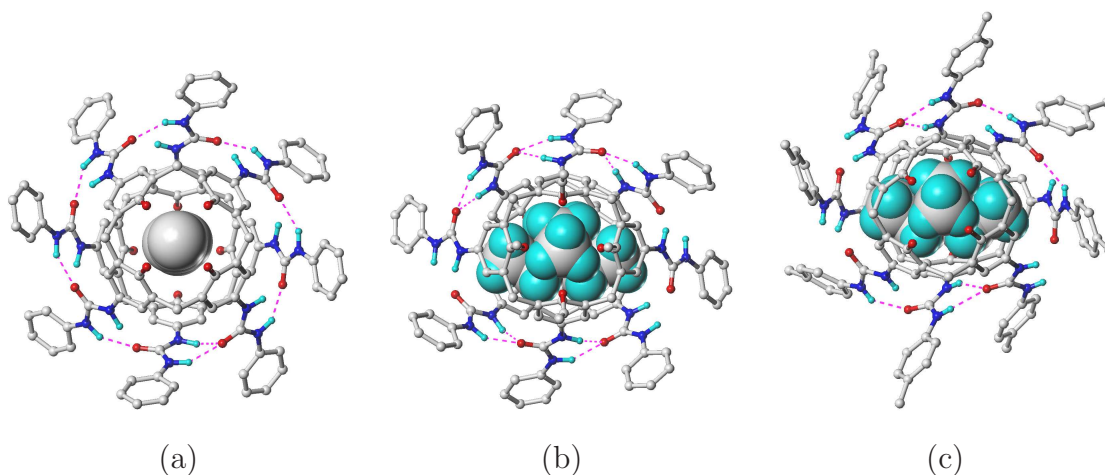


**Abbildung 3.4:** Dynamische Prozesse in dimeren Tetraammoniumcalix[4]arenkapseln mit  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gast: (a) Austausch der äquatorialen Ethylreste mit den axialen Ethylresten durch eine *pseudo-C*<sub>2</sub>-Rotation und (b) Orientierungswechsel der Harnstoffreste im Wasserstoffbrückenbindungssaum. Prozess (a) wurde aufgrund der hohen Aktivierungsbarriere lediglich im NMR-Experiment und nicht in Moleküldynamiksimulationen beobachtet.

**Tabelle 3.3:** Vergleich verschiedener geometrischer Parameter der energieminierten asymmetrischen Durchschnittsstruktur von  $\mathbf{8}\cdot\text{Et}_4\text{N}^+\cdot\mathbf{8}$  und der Röntgenkristallstruktur von  $[\mathbf{5}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{5}]^+ \text{PF}_6^-$ . Weitere Parameter siehe [FB2].

	$\mathbf{8}\cdot\text{Et}_4\text{N}^+\cdot\mathbf{8}$	$\mathbf{8}\cdot\text{Et}_4\text{N}^+\cdot\mathbf{8}$	$[\mathbf{5}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{5}]^+ \text{PF}_6^-$
	gesamte	konstante	Kristall-
	Simulation	Orientierung	struktur
Hohlraum $\varnothing$ am Äquator [ $\text{\AA}$ ]	8,2	7,4	7,0
( <i>Fast Connolly Channel</i> )	8,2	8,8	8,9
Winkel zwischen zwei	58	47	39
gegenüberliegenden Aromaten	57	72	75
eines Calix[4]arens [ $^\circ$ ]	57	57	48
	57	58	63

in Abb. 3.5 dargestellt, asymmetrisch. Besonders auffällig ist das gegenüber der  $S_8$ -symmetrischen Durchschnittsstruktur veränderte Wasserstoffbrückenbindungsmuster. Das Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen ist an den zwei Stellen unterbrochen, an denen die äquatorialen Ethylreste des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations die Kapsel ausbauchen. Über-



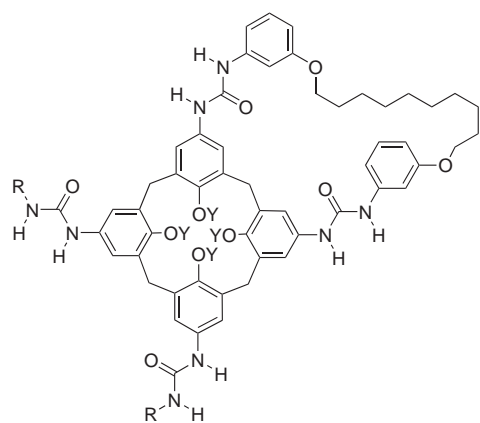
**Abbildung 3.5:** Unterschiede im Wasserstoffbrückenbindungsstruktur und in der Kapselsymmetrie/-asymmetrie bei (a) Berücksichtigung der gesamten Trajektorie bzw. (b) Trajektorienausschnitten mit gleicher Gastorientierung von  $8 \cdot \text{Et}_4\text{N}^+ \cdot 8$  (s. a. Abb. 3.3) und (c) Röntgenkristallstruktur  $[\mathbf{5} \cdot \text{Et}_4\text{N} \cdot \mathbf{5}]^+ \text{PF}_6^-$ .

raschenderweise stimmt die asymmetrische Durchschnittsstruktur recht genau mit der für  $[\mathbf{5} \cdot \text{Et}_4\text{N} \cdot \mathbf{5}]^+ \text{PF}_6^-$  bestimmten Röntgenkristallstruktur [FB2] überein (Tab. 3.3). In den Kristallstrukturdaten sind auch die (Schwer-)Atome des Tetraethylammoniumkations lokalisiert — allerdings in zwei durch  $180^\circ$ -Rotation um die Pol-Pol-Achse in einander überführbaren Orientierungen. Das bedeutet, daß das Tetraethylammoniumkation durch Packungseffekte nicht mehr frei in der Kapsel rotiert, sobald die Kapsel im Kristallgitter gebunden ist. Damit wurde einerseits ein interessantes Beispiel für unterschiedliches Verhalten in Lösung und im Festkörper gefunden, andererseits konnte demonstriert werden, daß durch Moleküldynamiksimulation beide Zustände — die mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesene  $D_{4d}$ -symmetrische Kapsel<sup>3</sup> in Lösung mit schnell rotierendem Kation und die asymmetrische Kapsel mit eingefrorenem Gastkation im Kristall — adäquat modelliert werden können [FB2].

### 3.1.3 Konformation des eingeschlossenen $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations

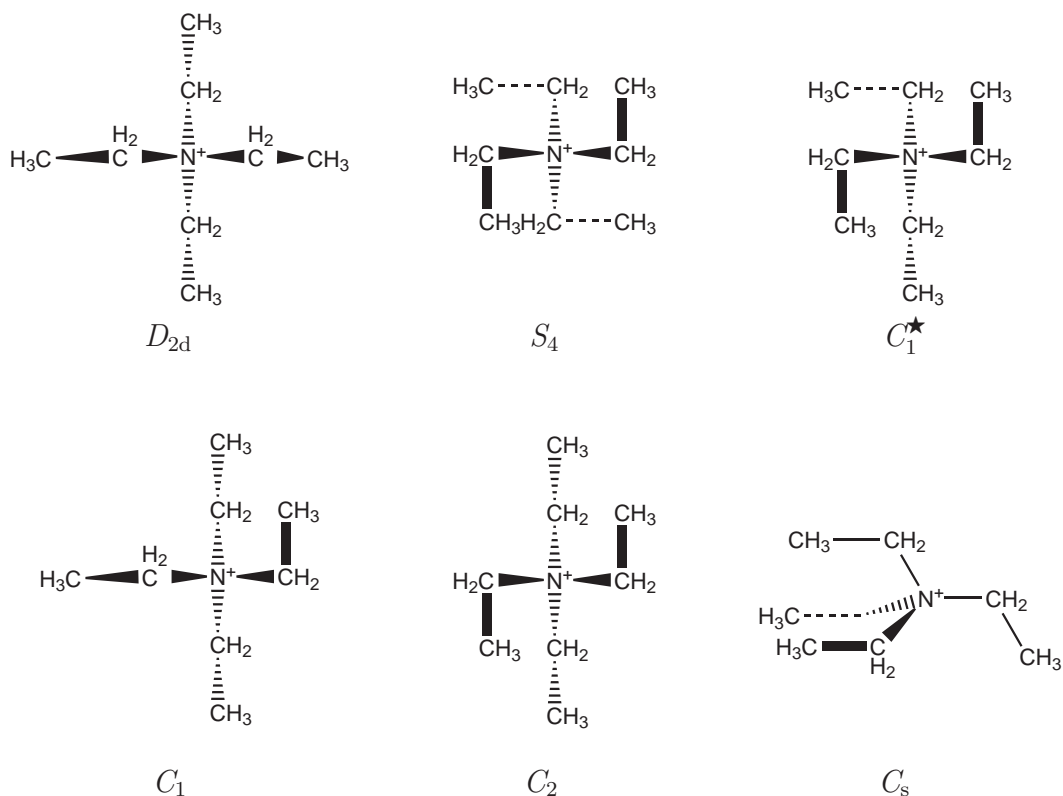
In der Röntgenkristallstruktur der Calix[4]arenkapsel  $[\mathbf{5} \cdot \text{Et}_4\text{N} \cdot \mathbf{5}]^+$  wurde das Kation in  $D_{2d}$ -Konformation aufgelöst [FB2]. Das quaternäre Stickstoffatom und die Kohlenstoffatome zweier Ethylreste des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations liegen dabei in der Äquatorebene der

<sup>3</sup> die  $D_{4d}$ -Symmetrie kommt durch den schnellen Wechsel der Wasserstoffbrückenbindungsorientierung zustande. Die Durchschnittsstruktur der Simulation besitzt  $S_8$ -Symmetrie.



	R	Y
<b>10</b>	Tolyl	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>11</b>	Tolyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

**Schema 3.1:** Formelübersicht asymmetrische Kapseln



**Abbildung 3.6:** Energieminima auf der Energiehyperfläche von Tetraethylammonium

Kapsel, während die anderen beiden Ethylreste den Hohlraum unter- und oberhalb der Äquatorebene ausfüllen. Bei Raumtemperatur findet in Lösung zwischen den Positionen ein rascher Austausch statt, so daß die einzelnen Ethylreste im NMR-Spektrum nicht unterscheidbar sind. Durch Absenken der Temperatur kann der Austausch zwischen den Positionen verlangsamt werden, so daß äquatoriale und axiale Seitenketten zwei getrennte Signalsätze im NMR-Spektrum erzeugen. Die Temperatur, bei der dies geschieht, ist dabei vom Substitutionsmuster abhängig [FB1, 95]. Bei Untersuchungen

an der asymmetrischen Kapsel  $[\mathbf{10}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{10}]^+$  wurden neben den beiden Signalsätzen für die äquatorial und axial orientierten Ethylreste des  $D_{2d}$ -symmetrischen  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gasts weitere  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Signale mit geringer Intensität gefunden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß  $\text{Et}_4\text{N}^+$  nicht ausschließlich in der  $D_{2d}$ -Konformation vorliegt, sondern daß in geringem Umfang auch andere Konformationen (s. Abb. 3.6) populiert sind.

Von BRAND et al. [96] wurden Untersuchungen zur Konformation von Tetraethylammonium in verschiedenen molekularen Umgebungen veröffentlicht. Durch quantenchemische Berechnungen wurde der energetische Unterschied zwischen den einzelnen Konformeren in der Gasphase bestimmt und folgende Reihenfolge ermittelt:

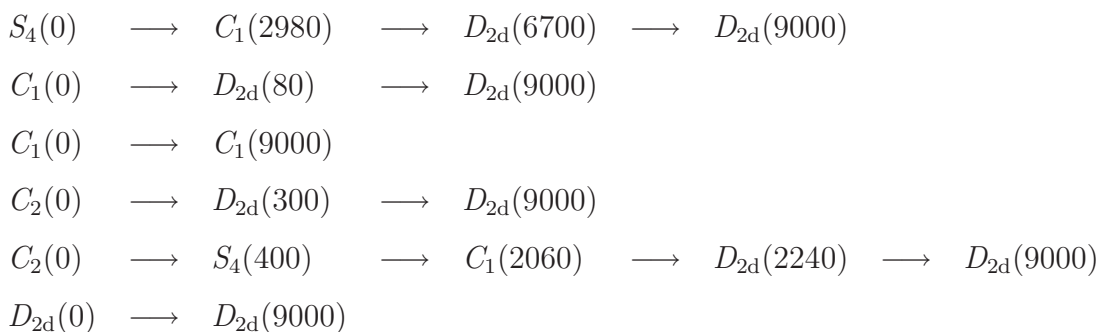
$$D_{2d} < S_4 < C_1 < C_2$$

Der Unterschied zwischen  $D_{2d}$ - und  $S_4$ -Konformation beträgt in der Gasphase demnach allerdings weniger als 1 kcal/mol. Aus thermodynamischer Sicht spricht daher nichts gegen ein gleichzeitiges Vorliegen mehrerer Konformere. In der selben Veröffentlichung konnte mittels spektroskopischer Methoden (v. a. IR,  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie Röntgen- und Neutronenbeugung) nachgewiesen werden, daß die umgebende Matrix einen entscheidenden Einfluß auf die Konformation des Kations ausübt. So wurden in verschiedenen  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Halogenidkristallen und in Molsieben unterschiedliche Konformere beobachtet.

Entsprechend könnte  $\text{Et}_4\text{N}^+$  in der asymmetrischen Kapsel also tatsächlich in mehreren Konformationen vorliegen, die sich aufgrund des begrenzten Raumangebots nicht oder nur langsam (auf der NMR-Zeitskala) ineinander umwandeln. Für die MD-Zeitskala würde dies implizieren, daß die Konformationen eingefroren sind. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden deshalb mehrere MD-Simulationen mit den Komplexen  $[\mathbf{11}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{11}]^+ \text{BF}_4^-$  bzw.  $[\mathbf{11}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{11}]^+$  Picrat durchgeführt, wobei von den vier in Abb. 3.6 gezeigten Startkonformationen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $D_{2d}$  und  $S_4$  des Kations ausgegangen wurde<sup>4</sup>. Da der untersuchte Komplex aufgrund der Orientierung der Harnstoffreste chiral ist, wurden von den chiralen Gastkonformationen  $C_1$  und  $C_2$  jeweils beide Enantiomere erzeugt, um Diastereomerieeffekte nicht zu vernachlässigen. In den Simulationen ergab sich ein differenziertes Bild: Wie erwartet stellt die  $D_{2d}$ -Konformation die mit Abstand stabilste Gastkonformation dar. Solange das Gegenion frei mit der Kapsel und dem eingeschlossenen Gast interagieren kann, wandeln sich, mit einer Ausnahme, alle anderen Konformationen, ggf. über Zwischenschritte, innerhalb einiger Nanosekun-

---

<sup>4</sup> Für die Simulationen wurde AMBER 7 verwendet



**Abbildung 3.7:** Übergänge zwischen den Konformationen des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gasts. Simulation mit frei beweglichem  $\text{BF}_4^-$ -Anion. In Klammern ist jeweils der ungefähre Zeitpunkt der Umwandlung (in ps) angegeben.

**Tabelle 3.4:** Relative Energien der lokalen energetischen Minima von  $\text{Et}_4\text{N}^+$  (Vakuumsimulationen) und über alle Simulationen beobachtete relative Häufigkeiten der einzelnen Gast-Konformationen.

Konformation	HF 6-31G* [96] [kcal/mol]	AMBER 7 [kcal/mol]	Häufigkeit %
$D_{2d}$	0,0	0,0	66
$S_4$	0,8	0,3	9
$C_1^\star$		3,5	2
$C_1$	3,5	3,7	22
$C_2$	6,8	7,1	0,4
$C_s$		8,6	0,07

den in die  $D_{2d}$ -Konformation um (Abb. 3.7). Die beobachtete Ausnahme betrifft eine Simulation mit dem Gast in der  $C_1$ -Konformation, der durch elektrostatische Wechselwirkungen mit dem Anion so stark gegen die Kapselwand gezogen wird, daß die Rotationsbarriere für den Übergang in die  $D_{2d}$ -Konformation in der Simulationszeit nicht überwunden werden konnte. Stattdessen wurde in diesem Fall lediglich ein rascher Wechsel zwischen den beiden enantiomeren  $C_1$ -Konformationen beobachtet. Die energetische Auswertung der Simulationen bestätigte, daß die  $D_{2d}$ -Konformation am günstigsten ist (Tab. 3.4). Da sich die übrigen Konformationen während der Simulation nicht in einem Gleichgewicht befinden und zum Teil auch nur schwach populiert sind, sind die entsprechenden Energiewerte für die anderen Konformationen mit größeren Unsicherheiten behaftet.

Anders stellt sich die Situation dar, wenn die Interaktion des Anions mit der Kapsel durch einen *Restraint*<sup>5</sup> behindert wird, welcher das Anion ca. 25 Å vom Stickstoffatom des Gasts entfernt hält. In diesem Fall bleibt neben der  $D_{2d}$ -Konformation auch die  $S_4$ -Konformation während der gesamten Simulationszeit stabil;  $C_1$ - und  $C_2$ -Konformation gehen jedoch mehr oder weniger rasch in eine dieser beiden Konformationen über.

Eine weitere Beobachtung bei diesen Simulationen betrifft die Unterschiede in der Wechselwirkung des Anions mit dem Wasserstoffbrückenbindungssaum. Die kleinen Abmessungen und die stark negativ geladenen Fluoratome im  $\text{BF}_4^-$  führen dazu, daß dieses Anion in den Saum aus Wasserstoffbrückbindungen eingreift. Die Interaktion ist so stark, daß die beiden benachbarten Harnstoffgruppen mit ihren Wasserstoffatomen starke Wasserstoffbrückenbindungen zum  $\text{BF}_4^-$ -Anion ausbilden. Dazu muß eine dieser Gruppen eine Rotation um ihre C.ar-N-Bindung ausführen. Die Rotation führt dazu, daß der Wasserstoffbrückenbindungssaum unterbrochen wird und stattdessen zwei Sauerstoffatome dicht benachbart sind. Diese energetisch ungünstige Konstellation ist die Ursache für weitere Rotationen, so daß im weiteren Verlauf einige Harnstoffreste mehrfach ihre Orientierung wechseln. Man kann annehmen, daß durch diese Schwächung der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen Konformationsumwandlungen des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gasts erleichtert werden. Im Gegensatz zu  $\text{BF}_4^-$  wurde beim Pikrat-Anion aufgrund der stärker delokalisierten Ladung keine Rotation um die C.ar-N-Bindungen der Harnstoffreste beobachtet (s. a. Abschnitt 3.1.4 auf Seite 36). Dennoch ist die elektrostatische Wechselwirkung mit dem Kation und den intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen so stark, daß für alle Startkonformationen der Konformationsübergang zu  $D_{2d}$  „erzwungen“ wird.

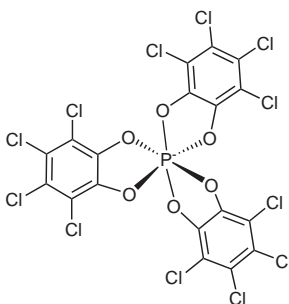
Da sich — nicht verallgemeinerbare Spezialfälle ausgenommen — letztendlich alle Konformationen sogar in dem engen Zeitrahmen der Simulation zunächst ineinander und schließlich in die  $D_{2d}$ -Konformation umwandeln, können die Simulationsergebnisse die Hypothese gleichzeitig vorliegender verschiedener  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Konformationen nicht stützen. Entsprechend sollten andere Erklärungsmöglichkeiten für das Vorliegen mehrerer Signalsätze für  $\text{Et}_4\text{N}^+$  gesucht werden.

---

<sup>5</sup> Eine willkürliche, auf einzelne Atome oder Bindungen wirkende Kraft

### 3.1.4 Der Einfluß des Gegenions

Aus früheren Experimenten war bekannt, daß die Gegenionen Einfluß auf die Stabilität der Kapsel haben [97]. Ursächlich hierfür dürften vor allem der Anionenradius sowie Ladungsverteilung und Polarisierbarkeit (HSAB-Konzept nach PEARSON [98]) sein, die Einfluß auf die Stärke der Wechselwirkung mit dem Wasserstoffbrückenbindungssaum und dem eingeschlossenem Kation haben. Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, konnte in den MD-Simulationen eine starke Wechselwirkung des  $\text{BF}_4^-$ -Anions mit dem Wasserstoffbrückenbindungssaum beobachtet werden. *Potential of Mean Force*-Simulationen (Seite 27) stützen die Hypothese, daß die intensiven Wechselwirkungen einen wesentlichen Anteil an der erleichterten Richtungsumkehr des Wasserstoffbrückenbindungssaums haben. Desweiteren konnte gezeigt werden, daß die Interaktion des Anions mit dem Wasserstoffbrückenbindungssaum für die Dynamik des eingeschlossenen Kations wesentlich ist (Abschn. 3.1.3) und das Kation bei künstlicher Unterbindung der Anionen-Interaktion sein dynamisches Verhalten verändert.



Schema 3.2:  $\Delta$ -TRISPHAT [99]

Um den Einfluß des Anions auf die Kapsel genauer zu untersuchen, wurden mehrere MD-Simulationen durchgeführt, bei denen das  $\text{BF}_4^-$ -Anion durch ein Laurat- bzw. Picrat-Anion ausgetauscht wurden<sup>6</sup>. Die in den parallel an der Universität Mainz durchgeführten NMR-Experimenten verwendeten Anionen Hexafluorophosphat ( $\text{PF}_6^-$ ) bzw.  $\Delta$ -Trisphat (Schema 3.2) konnten leider nicht simuliert werden, da AMBER Atome mit mehr als vier Bindungspartnern nicht unterstützt. In den NMR-Experimenten zeigte sich, daß die Aktivierungsbarrieren für den Richtungswechsel im Wasserstoffbrückenbindungssaum sowie die Aktivierungsbarriere für den Austausch zwischen äquatorialen und axialen Ethylresten des eingeschlossenen Tetraethylammonium-Kations mit zunehmendem Anionenradius steigen (vgl. Tab. 3.5, [100]).

---

<sup>6</sup> AMBER 7



**Tabelle 3.5:** Einfluß des Anions auf dynamische Parameter der Kapseln  $[5\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot 5]^+$  und  $[7\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot 7]^+$ : experimentell bestimmte Rotationsbarrieren  $\Delta G^\ddagger$  und Koaleszenztemperaturen  $T_c$  für den Austausch zwischen axialen und äquatorialen Ethylresten des Kations in der Kapsel (Abb. 3.4a) und den Orientierungswechsel im Wasserstoffbrückenbindungssaum (Abb. 3.4b). ( $\Delta\text{-TP}^- = \Delta\text{-TRISPHAT}$ )

Parameter		$[5\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot 5]^+$			$[7\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot 7]^+$		
		$\text{BF}_4^-$	$\text{PF}_6^-$	$\Delta\text{-TP}^-$	$\text{BF}_4^-$	$\text{PF}_6^-$	$\Delta\text{-TP}^-$
Rotation des	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	11,5	13,4	14,1	13,4	13,6	14,3
$\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations	$T_c$ [K]	267	306	328	313	318	332
Orientierungswechsel	$\Delta G^\ddagger$ [kcal/mol]	n.b.	12,0	14,3	11,7	13,9	>17
der Harnstoffgruppen	$T_c$ [K]	n.b.	273	328	270	276	>393

Bei der Auswertung der Simulationsergebnisse war zunächst von Interesse, wie sich die grundlegenden Kapseldimensionen (Tab. 3.6) und energetischen Parameter (Tab. 3.7) unter dem Einfluß der verschiedenen Anionen ändern. Als Meßgrößen wurden der Methylcentroidabstand, der Trägheitsradius der Carbonylsauerstoffatome und der Methylenebenenwinkel ausgewählt. Mit diesen Parametern kann die Ausdehnung von Pol zu Pol sowie am Äquator und der Kippwinkel zwischen den beiden Kapselhälften beurteilt werden. Ergänzt werden die geometrischen Parameter in Tabelle 3.6 durch die Zahlen der Wasserstoffbrückenbindungen: die Gesamtzahl unter Berücksichtigung der vom Anion ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen und die Zahl der von den Calixareneinheiten untereinander ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen.

Im Ergebnis beeinflusst das  $\text{BF}_4^-$ -Anion die Kapselgeometrie am stärksten und bildet — bezogen auf die Gesamtzahl der Wasserstoffbrückenbindungen — die meisten Wasserstoffbrückenbindungen aus. Insgesamt sind die Unterschiede in der Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen jedoch relativ gering, wobei vom Laurat-Anion weniger Wasserstoffbrückenbindungen zum Wasserstoffbrückenbindungssaum ausgebildet werden, als von den beiden anderen Anionen. Versucht man, aus der Beeinflussung der verschiedenen geometrischen Kapselparameter eine Reihenfolge für die Anionen abzuleiten, so ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Während  $\text{BF}_4^-$  durch die enge Bindung an den Wasserstoffbrückenbindungssaum bei den geometrischen Parametern immer einen

**Tabelle 3.6:** Vergleich der geometrischen Kapselparameter unter dem Einfluß verschiedener Anionen. Standardabweichungen sind in Klammern angegeben.

Verbindung	Pol-Pol- abstand [Å]	Hohlraum- $\varnothing^a$ [Å]	Methylen- ebenen- winkel [°]	Anzahl HB	
				(alle)	(Calix- arene)
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-$	10,30 (0,17)	5,97 (0,10)	11,1 (3,3)	13,7	8,7
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}$	10,21 (0,18)	5,66 (0,10)	7,2 (3,4)	13,4	9,0
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}$	10,24 (0,18)	5,61 (0,09)	7,3 (3,2)	13,5	8,5

<sup>a</sup> gemessen als Trägheitsradius der Carbonyl-Sauerstoffatome

**Tabelle 3.7:** Ergebnisse der Energiekomponentenanalyse bei Anionen-Simulationen ([kcal/mol]).

	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+$		
	$\text{BF}_4^-$	Laurat	Picrat
$E_{sterisch}$	22,5	24,9	27,3
$E_{WW}(\text{Calixaren1}, \text{Calixaren2})$	-92,8	-88,2	-91,0
$E_{WW}(\text{Calixarene}, \text{Kation})$	-70,2	-74,4	-77,3
$E_{WW}(\text{Kation}, \text{Anion})$	-51,3	-47,2	-37,8
$E_{WW}(\text{Calixarene}, \text{Anion})$	-36,7	-73,2	-45,1
$E_{WW}(\text{Alle})$	-251,0	-282,9	-251,2
$E_{Komplex}$	-80,3	-88,9	-81,1

Extrempunkt markiert, sind sich Picrat und Laurat sehr ähnlich und wechseln sich in der Reihenfolge ab (Tab. 3.6). Ähnlich stellt sich die Situation bei den energetischen Parametern in Tabelle 3.7 dar: Die energetischen Parameter für das  $\text{BF}_4^-$ -Anion bilden in allen Fällen ein Extremum. Das andere Extremum wird abwechselnd von Laurat oder Picrat besetzt.

Da die Ergebnisse insbesondere für Laurat und Picrat nicht befriedigend waren und die *in vitro* stattfindenden Prozesse schlecht simuliert werden können<sup>7</sup>, wurde ei-

<sup>7</sup> ggf. wären aufwändige *Potential of Mean Force* Rechnungen notwendig

ne statistische Analyse der Trajektorien vorgenommen. Als Modellparameter für die Barriere der pseudo- $C_2$ -Rotation des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Gasts wurde die Standardabweichung des Gastrotationswinkels (siehe Abb. 3.3c) gewählt. Zugrunde liegt die Vermutung, daß eine höhere Standardabweichung mit einer höheren Mobilität des eingeschlossenen Kations und damit mit einer niedrigeren Barriere korreliert. Bei jeder der drei Simulationen wurden die Standardabweichungen für zwei 1,6 ns lange Abschnitte (von 2,0 – 3,6 ns und von 6,0 – 7,6 ns) berechnet und mittels F-Test [101] auf signifikante Unterschiede analysiert (Tab. 3.8 und 3.9). Die Unterteilung in zwei Abschnitte zu jeweils 800 Meßpunkten erfolgte, um Anhaltspunkte dafür zu bekommen, inwieweit die Standardabweichung innerhalb einer Simulation zufällig streut. Dabei zeigte sich, daß nur bei der Simulation mit  $\text{BF}_4^-$ -Anion die Standardabweichungen in beiden Simulationsabschnitten identisch sind (Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  von 5 %). Bei den Simulationen mit Laurat- und Picrat-Anion kann die Gleichheit der Standardabweichungen in beiden Simulationsabschnitten nicht angenommen werden (Tab. 3.8).

Für den Vergleich der Simulationen untereinander wurde aufgrund der bisherigen Auswertungen für die Standardabweichungen die Reihenfolge  $\text{BF}_4^- > \text{Laurat} > \text{Picrat}$  als Hypothese aufgestellt. Diese Reihenfolge wird von den statistischen Tests nur teilweise bestätigt. Die Standardabweichungen von  $\text{BF}_4^-$  sind immer signifikant größer als die Standardabweichungen der anderen Anionen. Die Unterschiede zwischen Laurat und Picrat sind jedoch nicht immer statistisch signifikant. Einschränkend muß außerdem noch angemerkt werden, daß aufeinanderfolgende Meßpunkte strenggenommen korreliert sind. Die Korrelation ist jedoch gering, so daß die Annahme der Unabhängig-

**Tabelle 3.8:** Statistische Auswertung: Vergleich der  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Rotationswinkel-Standardabweichungen innerhalb der Simulationen. Kritisches Intervall: 0,8704 – 1,1489 ( $\alpha = 0,05$ )

Verbindung	Standardabweichung		Prüfgröße $A^2/B^2$	Entscheidung
	Abschnitt A	Abschnitt B		
	(2,0 – 3,6 ns)	(6,0 – 7,6 ns)		
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-$	6,0831	6,3164	0,9275	A = B
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}$	5,6285	4,7421	1,4088	A $\neq$ B
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}$	5,0009	4,6261	1,1686	A $\neq$ B

**Tabelle 3.9:** Statistische Auswertung: Vergleich der  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Rotationswinkel-Standardabweichungen zwischen den Simulationen. Kritischer Wert: 1,1620 ( $\alpha = 0,05/3 = 0,017$ )

Verglichene Abschnitte		Prüfgröße $x^2/y^2$	Entscheidung
x	y		
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{A})$	1,1681	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{A})$	1,4796	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{A})$	1,2667	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{B})$	1,6455	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{B})$	1,7291	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{B})$	1,4803	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{A})$	1,2594	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{A})$	1,5953	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{A})$	0,8992	$x \not> y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{B})$	1,7742	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-(\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{B})$	1,8643	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}(\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}(\text{B})$	1,0508	$x \not> y$

keit der Meßpunkte, was eine Voraussetzung für den F-Test ist, als erfüllt angesehen werden kann.

Analog zur Fluktuation des Gastwinkels läßt sich auch die Fluktuation der Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen als Maß für die den Richtungswechsel im Wasserstoffbrückenbindungssaum kontrollierende Barriere betrachten. Dabei steht eine große Standardabweichung für eine höhere Dynamik im Wasserstoffbrückenbindungssaum und damit auch für eine geringere Barriere für den Richtungswechsel. Zunächst werden wieder zwei Abschnitte in jeweils der gleichen Simulation verglichen (Tab. 3.10). Aus dem Vergleich verschiedener Simulationen untereinander sollte sich dann eine Reihenfolge der Anionen ableiten lassen. Wie Tabelle 3.11 zeigt, ist dies nicht widerspruchsfrei möglich. Zum einen liegt dies sicher an den großen Unterschieden zwischen den beiden Trajektorienabschnitten für das Laurat-Anion, die wahrscheinlich daher rühren, daß sich das Laurat-Anion zu Anfang der Simulation erst relativ langsam der Kapsel nähert. Zum anderen sind die Unterschiede der Standardabweichungen oft sehr gering,

**Tabelle 3.10:** Statistische Auswertung: Vergleich der Standardabweichungen der Wasserstoffbrückenbindungszahl innerhalb der Simulationen. Kritisches Intervall: 0,8704 – 1,1489 ( $\alpha = 0,05$ )

Verbindung	Standardabweichung		Prüfgröße $A^2/B^2$	Entscheidung
	Abschnitt A	Abschnitt B		
	(2,0 – 3,6 ns)	(6,0 – 7,6 ns)		
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^-$	1,6761	1,6973	0,9751	A = B
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat}$	1,7571	1,5755	1,2437	A $\neq$ B
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat}$	1,5140	1,5618	0,9397	A = B

**Tabelle 3.11:** Statistische Auswertung: Vergleich der Standardabweichungen der Wasserstoffbrückenbindungszahl zwischen den Simulationen. Kritischer Wert: 1,1620 bzw. 0,8606 ( $\alpha = 0,05/3 = 0,017$ )

Verglichene Abschnitte		Prüfgröße $x^2/y^2$	Entscheidung
x	y		
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{A})$	0,9099	$x \not> y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{A})$	1,2255	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{A})$	1,3469	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{B})$	1,1317	$x \not> y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{B})$	1,1516	$x \not> y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{A})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{B})$	1,2657	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{A})$	0,9332	$x \not> y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{A})$	1,2568	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{A})$	1,3469	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{B})$	1,1606	$x \not> y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{BF}_4^- (\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{B})$	1,1811	$x > y$
$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Laurat} (\text{B})$	$[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+ \text{Picrat} (\text{B})$	1,0176	$x \not> y$

so daß die Signifikanzschwelle nicht überschritten wird. Am deutlichsten sind erneut die Unterschiede zwischen  $\text{BF}_4^-$  und Picrat; für Laurat kann die Mittelstellung aufgrund des Gesamtbilds vermutet werden.

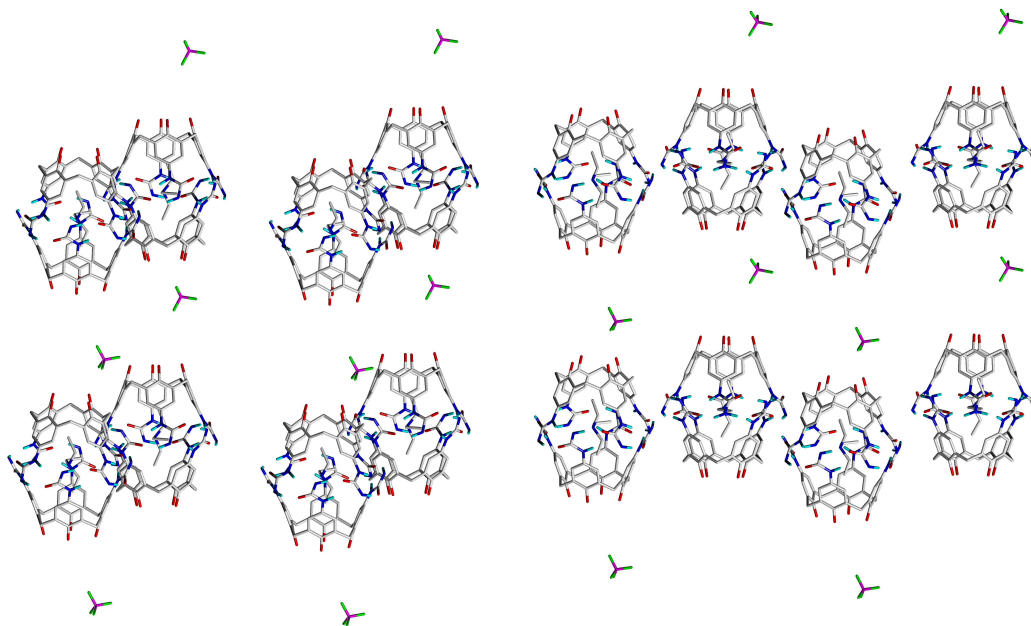
Insgesamt kann man feststellen, daß kleine, hochgeladene Anionen offenbar die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen auflockern, so daß sich das Kation im Inneren einfacher bewegen kann, was sich in niedrigeren Aktivierungsbarrieren für den Austausch zwischen axialer und äquatorialer Position äußert. Gleichzeitig resultiert aus der Auflockerung ein schnellerer Richtungswechsel im Wasserstoffbrückenbindungsraum. Dieser Effekt ist umso geringer, je weicher das Anion ist, d. h. je größer das Volumen ist, auf welches sich die Ladung des Anions verteilt.

### Interaktion zwischen mehreren Komplexen

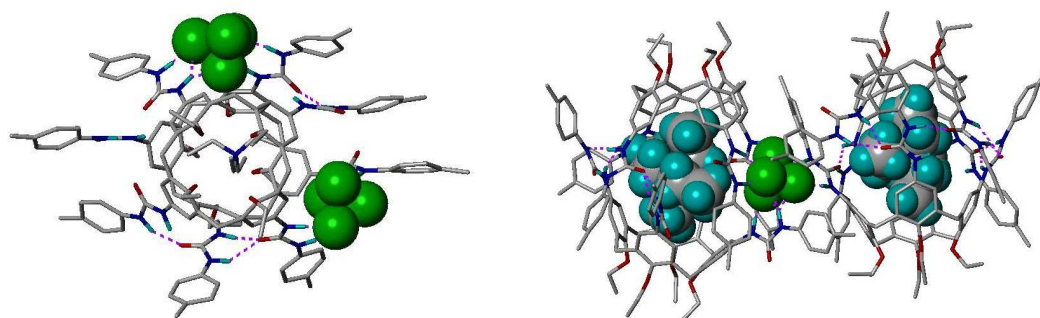
Eine Gemeinsamkeit aller bisher diskutierten Simulationen ist, daß die Kapseln lediglich als isolierte ternäre bzw. quaternäre Komplexe in Chloroform betrachtet wurden. Wechselwirkungen zwischen mehreren Kapseln wurden lediglich über die periodischen Randbedingungen berücksichtigt. Die in Realität stattfindenden Zusammenstöße zwischen Kapseln können so nicht simuliert werden. Da andererseits in den Simulationen jeweils ein sehr enger Kontakt zwischen Kapsel und Gegenion beobachtet wurde, sind diese Zusammenstöße zwischen verschiedenen Kapseln vermutlich (mit)verantwortlich für die in den NMR-Spektren beobachtete freie Rotation der Harnstoffreste. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde eine sehr komplexe Simulation mit insgesamt acht  $[9 \cdot \text{Et}_4\text{N} \cdot 9]^+ \text{BF}_4^-$ -Komplexen (Abb. 3.8) in einer Chloroformbox durchgeführt, bei der insbesondere die direkte Interaktion zwischen einzelnen Kapseln von Interesse war<sup>8</sup>. Für die Startstruktur wurden acht Kapseln freihändig so plaziert, daß die Stickstoffatome der Gast-Kationen einen Quader mit den ungefähren Maßen 23 x 23 x 20 Å ergeben (Abb. 3.8). Die entsprechenden  $\text{BF}_4^-$ -Anionen sind jeweils ca. 13 Å vom Stickstoffatom des nächsten Kations entfernt und bilden zusammen einen schiefen Quader mit den ungefähren Maßen 23 x 23 x 35 Å. Die Simulation mit 20152 Atomen wurde auf dem Parallelrechner des Universitätsrechenzentrums für einen Simulationszeitraum von 12,6 ns durchgeführt. Im Verlauf dieser Simulation bildeten sich fünf quaternäre Komplexe aus, wie sie zuvor auch in den anderen Simulationen beobachtet worden waren. Überraschenderweise bildeten sich auch (auf der MD-Zeitskala) stabile Assoziate aus einer Kapsel und zwei Anionen und aus zwei Kapseln und einem gemeinsamen Anion (Abb. 3.9). In den in Abschnitt 3.1.4 beschriebenen Simulationen war das Anion jeweils stark an eine Stelle des Wasserstoffbrückenbindungsraums assoziiert, wodurch ein

---

<sup>8</sup> AMBER 6



**Abbildung 3.8:** Stereodarstellung der Startstruktur für die Simulation von 8  $[9 \cdot \text{Et}_4\text{N} \cdot 9]^+$ -Komplexen mit 8  $\text{BF}_4^-$ -Anionen



**Abbildung 3.9:** Beispiele für die Ausbildung elektrisch geladener Komplexe in einer Simulation mit 8  $[9 \cdot \text{Et}_4\text{N} \cdot 9]^+$ -Komplexen und 8  $\text{BF}_4^-$ -Anionen

Orientierungswechsel des benachbarten Harnstoffrests erzwungen wird. Sterische und elektrostatische Wechselwirkungen führen dann dazu, daß weitere Harnstoffreste (in der Regel 50 %) ihre Orientierung ändern. Für die beobachtete freie Rotation der Harnstoffreste müßte aber das Anion am Wasserstoffbrückenbindungssaum entlangwandern. Dies wurde jedoch nicht beobachtet. Allerdings ergibt sich aus den beobachteten Multi-Teilchen-Komplexen eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die freie Rotation: Durch Zusammenstöße der Komplexe untereinander kommt es zum Austausch der Anionen zwischen den Komplexen und mit den wechselnden Anionenpositionen zu dem in den NMR-Spektren beobachteten schnellen Orientierungswechsel der Wasserstoffbrücken-

bindungen. Die in den Simulationen einer einzelnen Kapsel beobachtete feste Bindung des Anions an eine Position im Wasserstoffbrückenbindungssaum steht damit nicht im Widerspruch zum experimentell beobachteten schnellen Orientierungswechsel der Harnstoffreste.

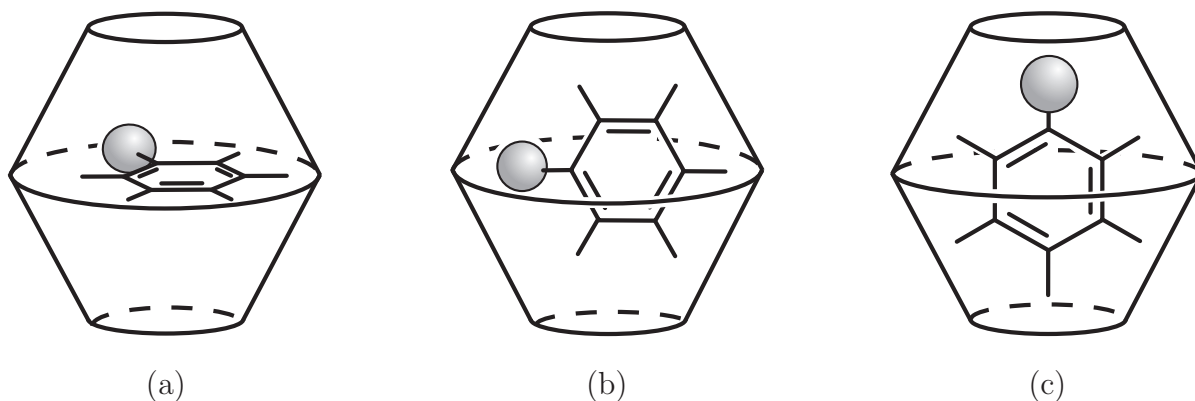
## 3.2 Kleine neutrale Gastmoleküle [FB3]

Wie bereits beschrieben, wurde bei allen Simulationen eine Kapsel mit Benzol-Gast in einer Chloroformbox als Referenzmodell verwendet. Obwohl das Benzolmolekül problemlos in der Kapsel **8·8** Platz findet, fiel bei der Analyse der Referenzsimulationen auf, daß das Benzolmolekül in der Kapsel in seiner Beweglichkeit eingeschränkt ist. Es stellte sich die Frage, wodurch diese Einschränkung der Beweglichkeit verursacht wird, und im Zusammenhang damit auch, ob es Unterschiede in der Mobilität für verschiedene kleine aromatische Gäste gibt bzw. ob sich Vorzugsorientierungen mittels MD-Simulation vorhersagen lassen. In einem Teilprojekt wurde daher eine Auswahl aromatischer Gastmoleküle (siehe Tabelle 3.12) in MD-Simulationen mit AMBER 7 auf ihr dynamisches Verhalten in der Kapsel untersucht.

Die Simulationen wurden durch NMR-Experimente (siehe auch [64]) komplementiert, die auf folgendem Meßprinzip beruhen: Mit dem Einschluß in einer Kapsel werden die Atomkerne des Gastmoleküls durch die Elektronen der Kapselwand von äußeren Magnetfeldern abgeschirmt. Diese Abschirmung kann bei  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{19}\text{F}$ -Kernen relativ einfach mittels NMR-Spektroskopie verfolgt werden: für die Atomkerne des eingeschlossenen Gasts kommt es zu einer komplexierungsinduzierten Änderung der chemischen Verschiebung (*complexation induced shift*, CIS) gegenüber den Atomkernen des freien Gasts. Aufgrund der inhomogenen Verteilung der Elektronendichte in der Kapselwand erfahren die einzelnen Gastatome im zeitlichen Mittel eine unterschiedlich starke Abschirmung, sobald die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten für die Gastatome durch die Bevorzugung bestimmter Orientierungen nicht mehr gleichverteilt sind. Besonders stark abschirmend wirken die elektronenreichen  $\pi$ -Systeme in den „gemäßigten“ Zonen der Kapselwand; der von Harnstoffresten gebildete, hydrophile Äquatorsaum hat demgegenüber eine schwächer abschirmende Wirkung. Aus den Beträgen der CIS-Werte kann daher auf die Lage des Gasts innerhalb der Kapsel rückgeschlossen werden.

Im allgemeinen Fall sind für einen in einer Kapsel eingeschlossenen substituier-












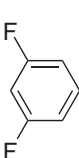




**Abbildung 3.10:** Prototypische Anordnungen von aromatischen Gästen in der dimeren Harnstoffkapsel: äquatorial (a),  $\pi$ -äquatorial (b), und  $\pi$ -axial (c)

ten aromatischen Gast drei idealisierte räumliche Orientierungen denkbar (siehe Abb. 3.10). Im ersten Fall (Anordnung a) liegen alle Gastatome in der Äquatorebene der Kapsel. In den übrigen Fällen stehen die Flächennormale der Äquatorebene der Kapsel und die Normale der Ringebene des Gasts senkrecht aufeinander. Diese Fälle unterscheiden sich nur in der Orientierung des Substituenten. Bevor im folgenden die Simulationsergebnisse für drei besonders charakteristische Fälle exemplarisch beschrieben werden, sei vorausgeschickt, daß die äquatoriale Orientierung in den Simulationen nicht beobachtet wurde.

Benzol als einfachstes der untersuchten Gastmoleküle orientiert sich so, daß zwei gegenüberliegende Wasserstoffatome in der Äquatorebene liegen. Die übrigen vier Wasserstoffatome gehen, während das Benzolmolekül um die  $S_8$ -Symmetrieachse rotiert, vorteilhafte CH- $\pi$ -Wechselwirkungen mit der Kapselwand ein. Außerdem findet durch Rotation um die sechszählige Symmetrieachse des Benzols ein vergleichsweise schneller Austausch der in der Äquatorebene liegenden Wasserstoffatome statt (Abb. 3.11). Somit befinden sich die Wasserstoffatome ein Drittel der Zeit in der Äquatorebene und zwei Drittel der Zeit im aromatischen Teil. Dieses Verhältnis ist bei der Beurteilung der gemessenen CIS-Werte von Bedeutung.

Pyridin, Pyrazin, Fluor-, Chlor- und *para*-Difluorbenzol zeichnen sich gegenüber Benzol durch ein oder zwei partiell negativ geladene Substituenten bzw. ein oder zwei freie Elektronenpaare aus. Die negativen Ladungswolken führen zu abstoßenden Wechselwirkungen mit den aromatischen Flächen der Kapselwand. Dies hat zur Folge, daß sich die Substituenten nur in der Äquatorebene bewegen. Dadurch können die Wasserstoffatome in *ortho*- bzw. *meta*-Position den von den aromatischen Kapselwänden

**Tabelle 3.12:** Liste der untersuchten neutralen Gastmoleküle: *Complexation Induced Shifts* (CIS) [ppm] und in den Simulationen beobachtete Vorzugsanordnungen

Gast	<i>ortho</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>	R	Vorzugsanordnung
	-3,34				$\pi$ -äq.
	-3,86	-3,99	-2,15		$\pi$ -äq.
	-4,04				$\pi$ -äq.
	a				b
	-4,08	-4,03	-1,95		$\pi$ -äq.
	-4,05				$\pi$ -äq.
	-3,69 (1H) -3,17 (2H)	-4,05			$\pi$ -äq.
	-3,31				$\pi$ -äq.
	-4,00	-3,84	-1,77		$\pi$ -äq.
	-3,95	-3,78	-1,63		$\pi$ -äq.
	-3,45	-3,50	-2,67	c	$\pi$ -äq. (90 %) $\pi$ -ax. (10 %) $\pi$ -äq. (10 %)
	-3,03	-3,29	-3,17	-3,12	$\pi$ -ax. (90 %)

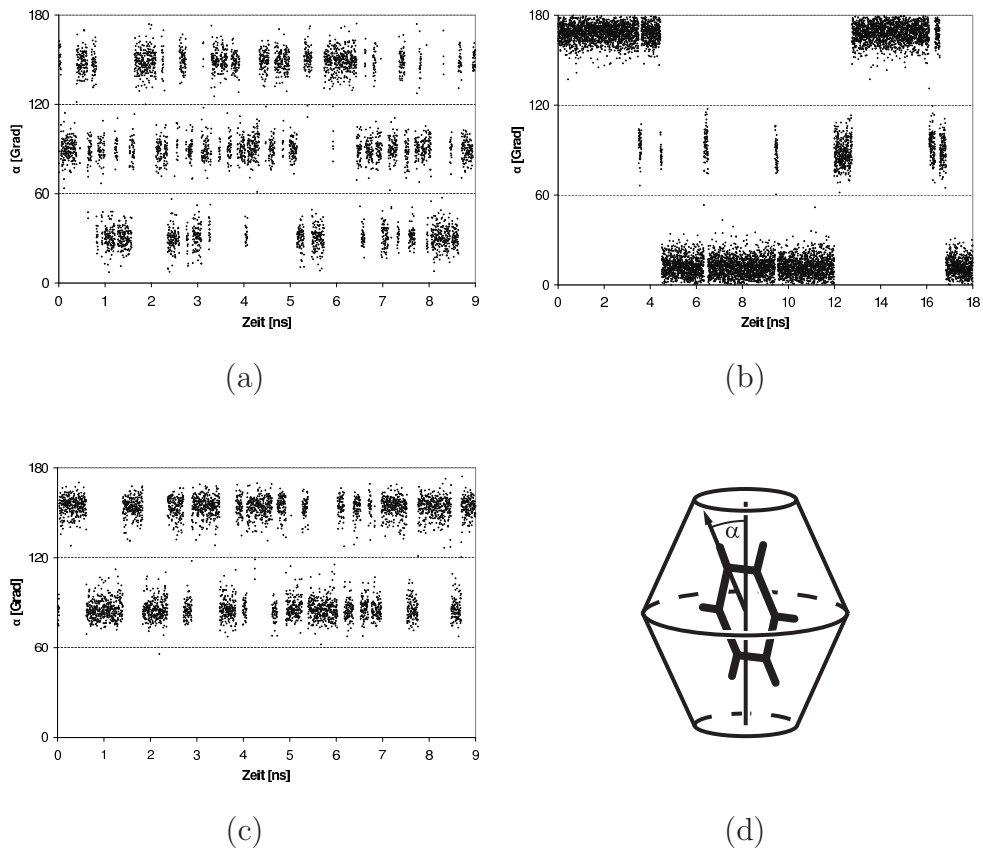
<sup>a</sup> keine Kapselbildung.

<sup>b</sup> keine, praktisch freie Beweglichkeit innerhalb der Kapsel.

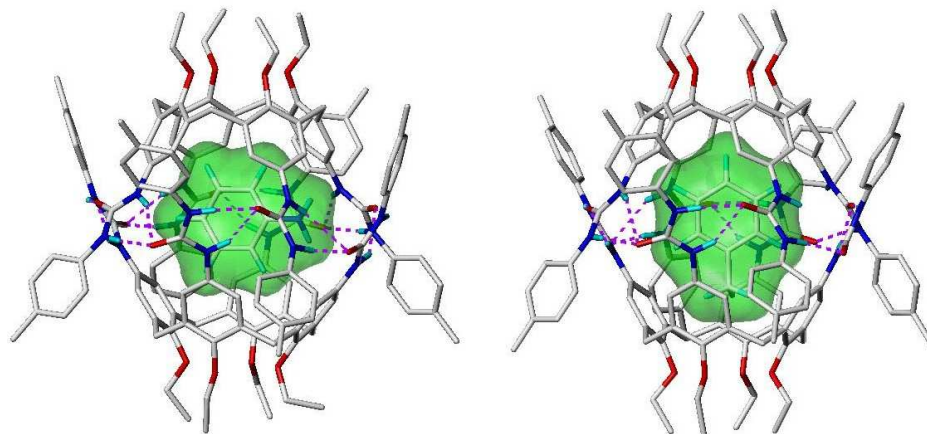
<sup>c</sup> nicht detektiert.

abgeschirmten Raumbereich nicht verlassen. Dies äußert sich in besonders hohen CIS-Werten für diese Atome (Tab. 3.12). Umgedreht sind die CIS-Werte für die Atome in *para*-Position niedriger als diejenigen im Benzol.

Deutlich anders stellt sich die Situation für Toluol dar. In der Simulation wechselt der Methylrest zwischen den beiden Polregionen und der Äquatorebene hin und her



**Abbildung 3.11:** Zeitabhängige Orientierung des in der Kapsel eingeschlossenen Gasts: (a) Benzol, (b) Toluol, (c) *m*-Difluorbenzol; (d) Illustration der Gastwinkeldefinition. Winkel von  $0^\circ$  bzw.  $180^\circ$  entsprechen dabei  $\pi$ -axialer Anordnung, und Winkel von  $90^\circ$  äquatorialer Orientierung



**Abbildung 3.12:** Eingeschlossener Toluolguest in  $\pi$ -äquatorialer und  $\pi$ -axialer Orientierung

(Abb. 3.12). Dieser Prozeß verläuft im Vergleich zu Benzol wesentlich langsamer (Abb. 3.11), was höchstwahrscheinlich auf die beengten Verhältnisse im Inneren der Kapsel



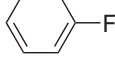
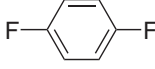
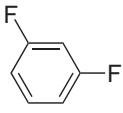
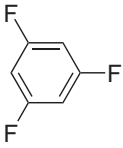
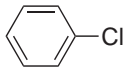
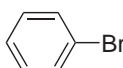
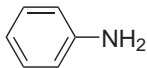
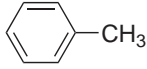
zurückzuführen ist. Obwohl die Wechselwirkungsenergie von Toluol mit der Kapsel in äquatorialer Position günstiger als in axialer Position ist, resultiert aus sterischen Spannungen eine klare Präferenz von Toluol für die axiale Anordnung. Auch in diesem Fall wird das Simulationsergebnis durch CIS-Werte aus NMR-Experimenten gestützt (Tab. 3.12).

Da elektronenreiche Substituenten und die freien Elektronenpaare der Heteroaromaten den Kontakt mit den aromatischen Wänden meiden, lag die Frage nahe, ob Triazin, *m*-Difluorbenzol und 1,3,5-Trifluorbenzol eine Orientierung einnehmen, in der die Ringebene des Gasts koplanar zur Äquatorebene der Kapsel ist (Abb. 3.10a). Für *m*-Difluorbenzol und 1,3,5-Trifluorbenzol wurde jedoch nur die  $\pi$ -äquatoriale Anordnung beobachtet, während Triazin nahezu frei im Inneren beweglich ist. Während *m*-Difluorbenzol und 1,3,5-Trifluorbenzol schnell um die  $S_8$ -Achse der Kapsel rotieren, verläuft die Rotation um die senkrecht zur Ringebene der Gastmoleküle stehenden Achse wesentlich langsamer. Für *m*-Difluorbenzol entspricht dies einer 60°-Schaukelbewegung, in der die Positionen der Fluoratome relativ zu den aromatischen Kapselwänden ausgetauscht werden (Abb. 3.11c). Eine Drehung des *m*-Difluorbenzolgasts um 120°, die einem Wechsel in die andere Kapselhemisphäre bedeuten würde, wurde in den Simulationen nicht beobachtet. Die Befunde werden für *m*-Difluorbenzol und 1,3,5-Trifluorbenzol auch durch die NMR-Ergebnisse gestützt; der Einschluß von Triazin konnte experimentell nicht beobachtet werden.

Sofern es sich bei den verschiedenen Orientierungen der Gäste wie z. B. bei Toluol oder Anilin um unterscheidbare Zustände handelt, kann auch eine Abschätzung ihrer energetischen Stabilität abgegeben werden. Dies erfolgt durch Energiekomponentenanalyse für bestimmte Trajektorienabschnitte [FB3], andererseits lassen sich diese Werte auch mit Hilfe der Boltzmann-Verteilung aus dem Populierungsmuster berechnen. Voraussetzung ist in jedem Fall eine ausreichend lange Simulation, damit die beobachtete Verteilung hinreichend mit der realen Verteilung übereinstimmt. Praktisch sind diese Voraussetzungen nur für Toluol erfüllt. Bei Toluol beträgt das Verhältnis zwischen  $\pi$ -axialer und  $\pi$ -äquatorialer Anordnung ungefähr 9:1, was mit einem Energieunterschied von ca. 1,3 kcal/mol zwischen beiden Anordnungen gleichbedeutend ist. Dieser Wert stimmt recht gut mit dem mit Hilfe der Energiekomponentenanalyse berechneten Wert von 0,9 kcal/mol überein.

Interessant ist auch ein Vergleich der relativen Stabilitäten der einzelnen Komplexe untereinander. Dazu wurde mit dem Programm ANAL aus den Trajektorien die

**Tabelle 3.13:** Vergleich berechneter Komplexierungsenergien  $\Delta\Delta E_{K_{\text{complex}}}$  mit experimentell ermittelten relativen thermodynamischen Stabilitätskonstanten  $K$  und den sich daraus ableitenden Differenzen der Freien Enthalpien  $\Delta\Delta G_{\text{exp}}$

Gast	$\Delta\Delta E_{K_{\text{complex}}}$	$K$	$\Delta\Delta G_{\text{exp}}$	$\Delta\Delta G_{FEP}$ <sup>a</sup>
	0,0	1,0	0,0	0,0
	-1,2	7,9	-1,2	
	-0,6	7,0	-1,1	-1,36
	-1,8	150	-2,9	-2,93
	-0,9	0,57	0,4	
	2,3	0,05	1,8	
	-0,4	2,0	-0,4	
	9,0	0,53	0,4	
	-1,1	2,8	-0,6	
	0,8	0,14	1,8	2,29

<sup>a</sup> siehe Abschn. 3.3.1

Gesamtenergie des Komplexes berechnet. Mit Hilfe separater Simulationen, in denen ein einzelnes in Chloroform gelöstes Calixarenmolekül bzw. die in Chloroform gelösten einzelnen Gäste modelliert wurden, lassen sich nach Gleichung 2.18 die relativen Stabilitäten der einzelnen Komplexe ableiten. Diese Komplexstabilitäten können mit experimentellen Daten aus Verdrängungsexperimenten<sup>9</sup> korreliert werden. Entsprechen-

<sup>9</sup> Im Experiment wurde dabei zu Gemischen von Benzol und einem weiteren Gast das Calixaren **5** zugegeben und nach Evaporation der Rückstand in deuteriertem Cyclohexan aufgenommen. Aus dem mittels NMR-Spektroskopie ermittelten Verhältnis zwischen eingeschlossenem Benzol und konkurrierendem Gast ergibt sich schließlich die relative Komplexstabilität.

de Experimente wurden im Rahmen der Kooperation mit dem Arbeitskreis BÖHMER durchgeführt [FB5]. Die Ergebnisse der Simulationsanalysen und der Experimente sind in Tabelle 3.13 zusammengefaßt. Mit Ausnahme von Brombenzol und *m*-Difluorbenzol werden die experimentellen Ergebnisse von den Simulationen gut bis sehr gut wieder-  
gespiegelt. Vor allem im Fall von Brombenzol könnte dies an suboptimalen Parametern für das Halogenatom liegen.

### 3.3 *Free Energy Perturbation-Simulationen*

Chemische Reaktionen und meistens auch konformationelle bzw. topologische Veränderungen oder Austauschprozesse lassen sich mit einfachen Moleküldynamiksimulationen nur eingeschränkt untersuchen. Dies liegt daran, daß lediglich über *Restraints* und die Regulation von Temperatur und Druck Einfluß auf die Simulation ausgeübt werden kann. Somit müssen Anfangs- und Endzustand in getrennten Simulationen betrachtet werden und entsprechend sind berechnete Energiedifferenzen zwischen beiden Zuständen mit Unsicherheiten behaftet (beispielsweise durch die unterschiedliche Anzahl von Lösungsmittelmolekülen). Entropische Anteile werden zudem vollständig vernachlässigt. Genauer kann die Energetik von Wirt-Gast-Wechselwirkungen mit *Free Energy*-Methoden untersucht werden. Dabei wird, wie unter 2.2.1 näher erläutert, die Differenz der Freien Enthalpien zwischen zwei Zuständen A und B durch schrittweise Mutation der Atomtypen bestimmt. Diese Simulationen sind deutlich anspruchsvoller als normale Moleküldynamiksimulationen, weshalb im Rahmen dieser Arbeit die nur folgenden ausgesuchten Fragestellungen mittels *Free Energy Perturbation* (FEP) untersucht wurden<sup>10</sup>:

- die Stabilitätsunterschiede der Komplexe von **9** mit verschiedenen Methyl- oder Fluoraromaten im Vergleich zu Benzol und
- die Stabilitätsunterschiede der Komplexe von **9** mit Neopentan, 3,3-Diethylpentan, Tetramethylammonium und Tetraethylammonium

Die Berechnungen wurden mit AMBER 7 durchgeführt.

---

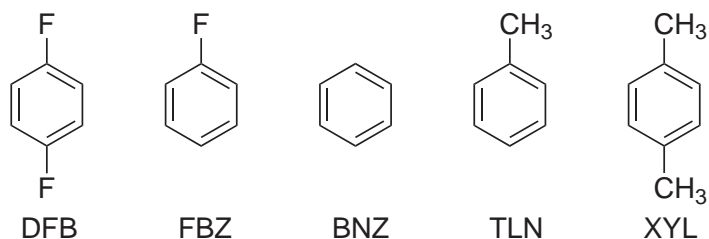
<sup>10</sup> Die Simulation der Rotation um die C.ar–N.am-Bindung der Harnstoffgruppen in Kapseln mit kationischem Gast erfolgte prinzipiell mit der gleichen Methode und wurde bereits auf Seite 27 beschrieben.

**Tabelle 3.14:** Änderung der Freien Enthalpie  $\Delta G$  in den einzelnen Simulationen

Rk	$\Delta G_2$		$\Delta G_4$		$\Delta\Delta G$
	Hin	Rück	Hin	Rück	
DFB $\longrightarrow$ BNZ	0,64	-0,64	3,62	-3,52	2,93
FBZ $\longrightarrow$ BNZ	0,32	-0,32	1,71	-1,65	1,36
XYL $\longrightarrow$ BNZ	3,22	-3,25	-2,98	3,68	-6,57
TLN $\longrightarrow$ BNZ	1,50	-1,55	-0,78	0,74	-2,29

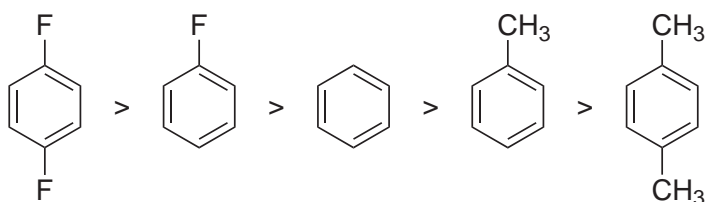
### 3.3.1 FEP-Simulationen von Kapseln mit aromatischen Gästen

Um die Aussagekraft von FEP-Rechnungen für die hier untersuchten Systeme zu überprüfen, wurden modellhaft die Umwandlungen von Fluorbenzol (FBZ), Difluorbenzol (DFB), Toluol (TLN) und *p*-Xylol (PXL) in Benzol (BNZ) simuliert (Schemata 2.2 und 3.3). *p*-Xylol wurde dabei als Repräsentant für sehr schlechte Gäste gewählt [21]. Dabei wurden für die einzelnen Simulationen die in Tabelle 3.14 angegebenen Änderungen der Freien Enthalpie  $\Delta G$  bestimmt. Aus den Vorzeichen der ermittelten Änderungen der



**Schema 3.3:** Übersicht über die mittels FEP simulierte aromatische Gastmoleküle

Freien Enthalpie ergibt sich für die Kapseln [9·Gast·9] die in Abb. 3.13 dargestellte Affinitätsreihenfolge mit *p*-Difluorbenzol als affinstem Gast. Dieses Ergebnis stimmt qualitativ sowohl mit den Vorhersagen aus Abschnitt 3.2 als auch mit den experimentellen Ergebnissen überein (siehe Tabelle 3.13 auf Seite 49). Mit Abweichungen von weniger als 0,5 kcal/mol geben die FEP-Rechnungen die experimentellen Werte wie erwartet sogar besser wieder, als die mittels Moleküldynamiksimulationen ermittelten  $\Delta\Delta E$ -Werte. Man kann folglich aus den NMR-spektroskopischen Untersuchungen und den Resultaten der MD- und FEP-Simulationen ableiten, daß polare aromatische



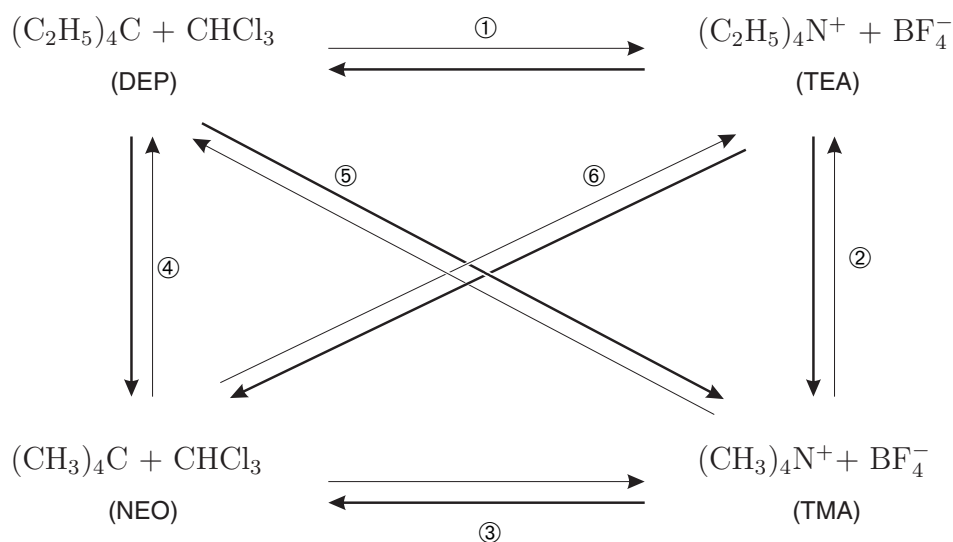
**Abbildung 3.13:** Durch *Free Energy Perturbation* ermittelte Affinitätsreihenfolge für Benzolderivate

Moleküle, die sowohl mit den Wasserstoffbrückenbindungen als auch mit den elektro-nreichen Wänden der Kapsel günstige Wechselwirkungen eingehen können, bessere Gäste als das unpolare Benzol oder Alkyларomaten sind.

### 3.3.2 FEP-Simulationen von Kapseln mit isoelektronischen neutralen und kationischen Gästen

Im Gegensatz zu den aromatischen Gästen gibt es bisher keine Konkurrenzexperimente für den Austausch eines neutralen gegen einen kationischen Gast. Um dennoch einen Einblick in die Stabilitätsunterschiede zu erhalten, wurden FEP-Simulationen für die wechselseitige Umwandlung von Neopentan (NEO), 3,3-Diethylpentan (DEP), Tetramethylammoniumtetrafluoroborat (TMA) und Tetraethylammoniumtetrafluoroborat (TEA) durchgeführt. Die Simulationen erfolgten nach Schema 3.4, wobei insgesamt 12 Einzelsimulationen durchgeführt wurden, da sich jede Umwandlung im Schema 3.4 aus zwei Einzelsimulationen nach Schema 2.2 zusammensetzt. Bei Umwandlungen, in denen das Verschwinden eines Gegenions simuliert werden mußte, wurde das Gegenion in ein Chloroformmolekül umgewandelt. Die Einzelsimulationen für das einzelne Gastmolekül und den Wirt-Gast-Komplex ergeben schließlich zusammen den Austausch eines Gasts gegen einen anderen. Wie die in Tabelle 3.15 angegebenen  $\Delta\Delta G$ -Werte zeigen, ist der Austausch eines Neutralmoleküls gegen ein Kation mit einem beträchtlichen Energiegewinn von etwa 40 kcal/mol verbunden. Das stimmt mit den experimentellen Beobachtungen überein, daß Tetraalkylammonium-Kationen  $\text{NR}_4^+$  ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ) besonders gute Gäste sind und die Kapselbildung in einigen Fällen sogar erst erzwingen [97, FB3]. Demgegenüber sind die Stabilitätsunterschiede zwischen den Komplexen mit den Neutralmolekülen Neopentan und 3,3-Diethylpentan oder mit den Gästen  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$  und  $\text{Et}_4\text{N}^+$  wesentlich geringer, aber im Vergleich mit den in Abschnitt 3.3.1 für aromatische Gäste diskutierten  $\Delta\Delta G$ -Werten immer noch deutlich ausgeprägt. Interessanterweise





**Schema 3.4:** Übersicht über die mittels FEP simulierte Umwandlungen. Die simulierte Richtung ist jeweils durch einen dickeren Pfeil markiert. In zwei separaten Simulationen wurde jeweils die freie Enthalpie für die Umwandlung des in Chloroform gelösten Gasts bzw. des Wirt-Gast-Komplexes bestimmt. Die Richtungsangaben gelten für beide Einzelsimulationen gleichermaßen.

**Tabelle 3.15:** Berechnete Freie Enthalpien für die Umwandlungen in Lösung ( $\Delta G_2$ ) und in der Kapsel ( $\Delta G_4$ )

Umwandlung	$\Delta G_2$ (in Lösung)		$\Delta G_4$ (in der Kapsel)		$\Delta\Delta G$
	Hin	Rück	Hin	Rück	
DEP $\longrightarrow$ TEA	11,79	-11,89	50,60	-50,79	38,86
TEA $\longrightarrow$ TMA	3,98	-4,13	7,15	-7,62	3,33
TMA $\longrightarrow$ NEO	12,04	-12,15	56,64	-56,39	44,42
NEO $\longrightarrow$ DEP	6,93	-7,01	1,82	-2,32	-4,90
DEP $\longrightarrow$ TMA	-5,86	5,56	-51,69	50,88	-45,58
TEA $\longrightarrow$ NEO	17,93	-18,17	58,94	-60,07	41,46

korrelieren Gastgröße und Komplexstabilität in diesen beiden Fällen nicht. Während das kleinere Neopentan besser gebunden wird als 3,3-Diethylpentan, ist  $\text{Et}_4\text{N}^+$  — wie auch experimentell bestätigt werden konnte [70] — ein affinerer Gast als  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ . Vermutlich gibt es im  $[\mathbf{9}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{9}]^+$ -Komplex intensivere und damit stärkere Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen als mit dem kleineren  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ -Kation. Umgekehrt fehlen beim

**Tabelle 3.16:** Kumulierter Fehler bei Kombination der Einzelreaktionen zu Kreisprozessen (s. Text). Dargestellt sind jeweils die Fehler bei Reaktionsführung mit dem Uhrzeiger und gegen den Uhrzeiger.

Reaktionsfolge	mit dem Uhrzeigersinn			gegen den Uhrzeigersinn		
	Gast	Kapsel	Gesamt	Gast	Kapsel	Gesamt
1 2 3 4	-2,88	10,68	13,56	2,44	-11,59	-14,03
1 2 5	-2,35	7,24	9,59	1,80	-8,71	-10,51
2 3 6	-2,15	3,72	5,87	1,65	-5,07	-6,72
3 4 5	-0,83	2,63	3,46	0,34	-3,69	-4,03
4 1 6	-0,97	5,83	6,80	0,55	-7,65	-8,20

3,3-Diethylpentan die zusätzlichen stabilisierenden Wirt-Gast-Wechselwirkungen, so daß im Vergleich zum Neopentan stärkere, sterisch repulsive Wechselwirkungen für die geringere Stabilität verantwortlich sind.

Interessant ist eine Fehlerbetrachtung zu den Simulationsergebnissen. In den Einzelreaktionen betragen die Differenzen zwischen Hin- und Rückreaktion mit nur einer Ausnahme unter 1 kcal/mol. Das GIBBS-Handbuch weist jedoch ausdrücklich darauf hin, daß diese Differenzen lediglich die untere Fehlerschranke darstellen. Da ein ganzes Netzwerk von Austauschprozessen simuliert wurde, lassen sich die Einzelsimulationen zu Zyklen zusammenzufassen. Nach dem Satz von HESS muß die Summe der Freien Enthalpien eines kompletten Simulationszyklus Null betragen. Stattdessen, und für die Fehlerbetrachtung interessant, werden für die nach Schema 3.4 möglichen Zyklen die in Tabelle 3.16 aufgeführten Summen beobachtet. Die Beträge der Fehler liegen dabei zwischen 3 und 14 kcal/mol und weichen somit z. T. erheblich von Null ab. Allerdings ändert sich dadurch nur wenig an der Aussage über die Stabilitätsdifferenzen zwischen neutralen und kationischen Gästen, da diese Differenzen deutlich größer als der Fehlerbereich sind. Die Stabilitätsdifferenzen zwischen 3,3-Diethylpentan und Neopentan einerseits sowie  $\text{Et}_4\text{N}^+$  und  $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$  andererseits liegen aber deutlich innerhalb des Fehlerbereichs. Man kann jedoch vermuten, daß die Hauptfehlerquelle aufgrund der großen Differenzen der Freien Enthalpie in den Simulationen liegt, in denen ein Übergang von neutral zu kationisch bzw. umgekehrt simuliert wird. Entsprechend würde der absolute Fehler für die übrigen Simulationen (Simulation 2 und 4 in Schema 3.4) ge-

ringer ausfallen und Raum für die angeführte Interpretation der Simulationsergebnisse lassen.

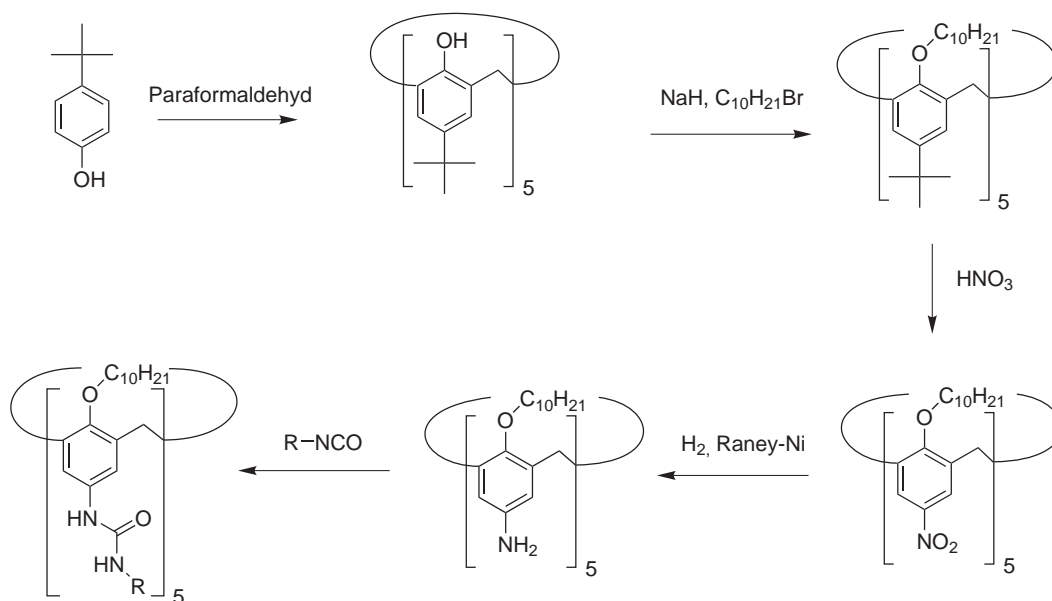
## 3.4 Strukturell modifizierte Kapseln

Wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, bilden die Tetraharnstoffcalix[4]arene mit einer breiten Palette von Gästen Kapseln aus. Bei der gigantischen strukturellen Vielfalt innerhalb der Klasse der Calixarene stellte sich jedoch zwangsläufig die Frage, welches Maß an struktureller Abweichung vom archetypischen Tetraharnstoffcalix[4]aren möglich ist, ohne daß die Ausbildung von Kapseln gestört oder verhindert wird. Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Ansätze untersucht:

- Verwendung von Calix[5]arenen als Grundgerüst
- Substitution aller Harnstoffreste durch Semicarbazongruppen
- Austausch eines Harnstoffbausteins gegen einen Amidrest

### 3.4.1 Pentaharnstoffcalix[5]arene [FB4]

Ebenso wie Calix[4]arene können auch Calix[5]arene durch geeignete Substituenten am engeren Rand in der *cone*-Konformation fixiert werden. Bei entsprechender Funktionalisierung des weiteren Randes durch Harnstoffderivate lassen sich Pentaharnstoffcalix[5]arene gewinnen, bei denen man *a priori* die Fähigkeit zur Kapselbildung analog zu der der Tetraharnstoffcalix[4]arene vermuten könnte. Der entstehende Hohlraum sollte im Vergleich zum Hohlraum der Calix[4]arenkapseln zur Aufnahme weit voluminöserer Gäste befähigt sein. Entsprechende Vorstudien zur Kapselbildung mit dem TRIPOS-Kraftfeld ergaben günstige Prognosen, so daß verschiedene Derivate der Pentaharnstoffcalix[5]arene nach Standardmethoden [69, 102–105] (siehe Schema 3.5) synthetisiert wurden. Anschließende Dimerisierungsexperimente mit verschiedenen neutralen aber auch kationischen Gästen wie Tetraalkylammonium, Cobaltocenium oder N,N'-Dimethyl-DABCO schlugen jedoch sämtlich fehl. Detailliertere Untersuchungen der Simulationsergebnisse mit neueren AMBER-Versionen lassen folgende Ursache für die Nichtausbildung von Kapseln vermuten: Sowohl bei Calix[4]arenen als auch bei Calix[5]arenen kommt es im monomeren Zustand zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen über die Kavität im Calixaren hinweg. Bei Calix[4]arenen werden für die



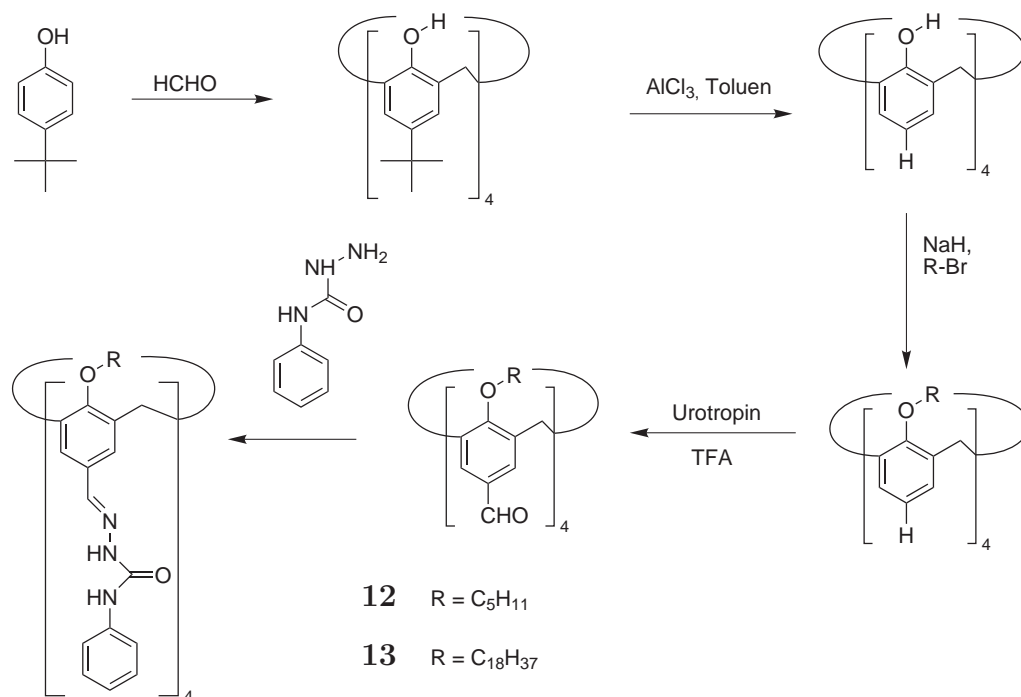
**Schema 3.5:** Synthese von Pentaharnstoffcalix[5]arenpentadecylethern

Ausbildung dieser Wasserstoffbrückenbindungen Spannungen im Calixarengrundgerüst aufgebaut. Im flexibleren Calix[5]aren-Grundgerüst geht die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen mit geringeren sterischen Spannungen einher. Dabei liegen die Methylengruppen im monomeren Pentaharnstoffcalix[5]aren nicht innerhalb einer gemeinsamen Ebene. In Summe bedeutet dies, daß zur Ausbildung der  $S_{10}$ -symmetrischen Calix[5]arenkapsel ein wesentlich höherer Reorganisationsaufwand nötig ist als zur Ausbildung der  $S_8$ -symmetrischen Calix[4]arenkapsel. Die notwendige Energie kann für dimere Pentaharnstoffcalix[5]arene nicht mehr über die Komplexierung geeigneter Gastmoleküle aufgebracht werden, so daß keine Dimerisierung stattfindet.

### 3.4.2 Calix[4]arentetrasemicarbazone

Neben dem Calixarengrundgerüst bietet auch der weite Rand mit seinen Harnstoffresten Variationsmöglichkeiten. In der Einleitung wurde bereits kurz angerissen, daß es neben den selbtkomplementären Harnstoffeinheiten noch weitere (selbst-)komplementäre Gruppen gibt, die erfolgreich für die Konstruktion supramolekularer Kapseln verwendet wurden. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Semicarbaziden zu Harnstoffen sollte überprüft werden, ob Calix[4]arensemicarbazone ebenfalls dimere Kapseln ausbilden. Modelle zeigten, daß eine solche Kapsel einen vergrößerten Hohlraum besitzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher zwei Calix[4]arensemicarbazone, C<sub>5</sub>- und C<sub>18</sub>-Ether, synthetisiert (Schema 3.6). Dazu wurden

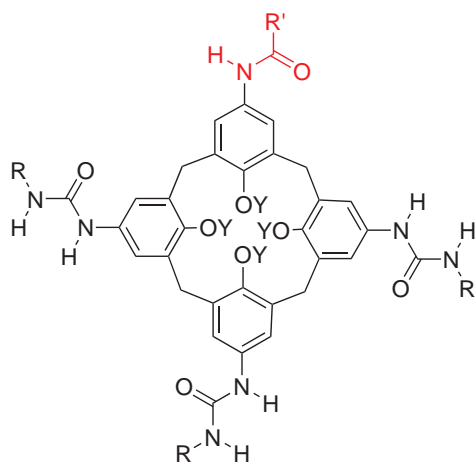
die entsprechenden Tetraaldehyde nach literaturbekannten Methoden [103, 104, 106] synthetisiert und mit 4-Phenylsemicarbazid-Hydrochlorid nach [107] zu den Tetrasemicarbazonen **12** und **13** umgesetzt. Leider waren die beiden synthetisierten Verbindungen in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol, Chloroform oder Dichlormethan unlöslich, so daß keine Dimerisierung beobachtet werden konnte. Im wasserstoffbrückenbindungs-brechenden Lösungsmittel DMSO- $d_6$  waren beide Verbindungen löslich, lagen aber nur monomer vor. Weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen.



**Schema 3.6:** Synthese von Calix[4]arentetrasemicarbazonen

### 3.4.3 Triharnstoffmonoamidcalix[4]arene [FB5]

Im Arbeitskreis BÖHMER an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz wurden Triharnstoffmonoamidcalix[4]arene synthetisiert, um zu ermitteln, welchen Einfluß die Reduzierung der Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen auf die Kapselstabilität hat. Der theoretische Ansatz zur Untersuchung dieser Fragestellung war, zunächst Informationen über die Struktur und Dynamik solcher Kapseln zu ermitteln, um anschließend Aussagen über die relative Stabilität der beiden möglichen positionsisomeren Kapseln zu treffen. Die synthetisierten Verbindungen **14** – **19** (Schema 3.7) wurden NMR-spektroskopisch vermessen und es zeigte sich überraschenderweise, daß in Abwesenheit von kationischen Gastmolekülen keine der Verbindungen dimere Kapseln ausbildet.



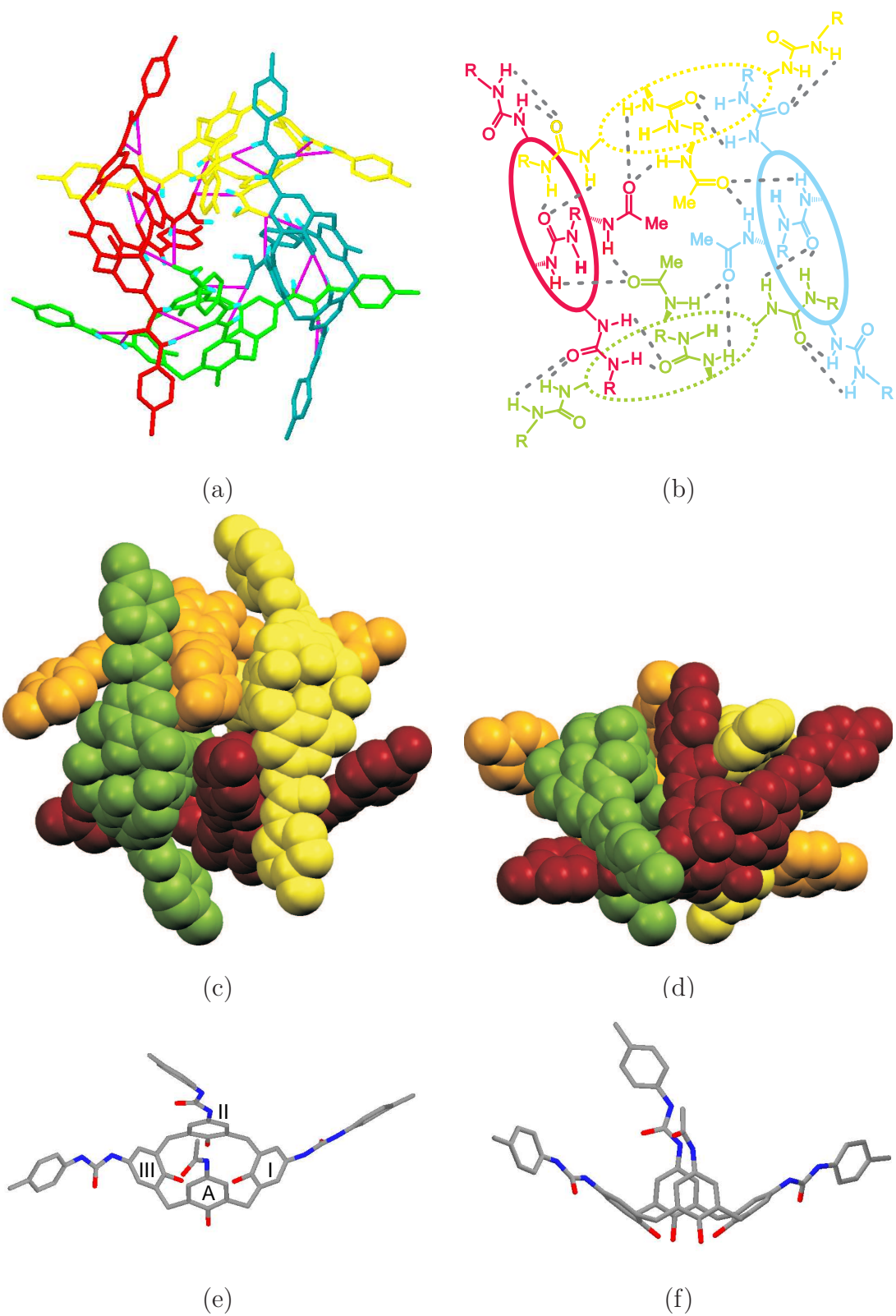
	R	R'	Y
<b>14</b>	Tolyl	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>15</b>	<i>p</i> -Methoxyphenyl	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>16</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>17</b>	Tolyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>18</b>	Tolyl	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>19</b>	Tolyl	<i>p</i> -Tolyl	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
<b>20</b>	Tolyl	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>21</b>	Tolyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>22</b>	Tolyl	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>23</b>	Tolyl	CH <sub>2</sub> OH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

**Schema 3.7:** Formelübersicht

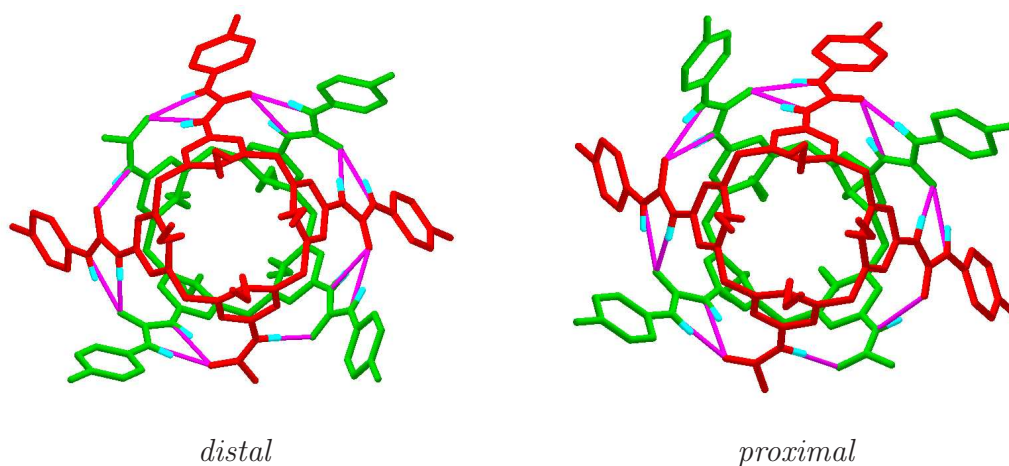
Stattdessen deuteten die Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auf einen völlig neuen Komplexotyp für die Verbindungen **14**, **15** und **16**. Für die Verbindungen **17**, **18** und **19** konnten hingegen nur unspezifische Aggregate festgestellt werden. Somit zeichnete sich ab, daß durch den Austausch einer Harnstofffunktion gegen einen Amidrest die Fähigkeit Kapseln zu bilden, verloren geht. Für die Verbindung **14** konnte schließlich die Kristallstruktur aufgeklärt werden. In dieser Kristallstruktur liegt die Verbindung **14** als supramolekulares Assoziat von vier Calix[4]areneinheiten vor (Abb. 3.14).

Bei allen Calix[4]arenderivaten **14** – **19** konnte die Ausbildung von dimeren Kapseln durch Zugabe von Tetraethylammoniumsalzen induziert werden. Von den zwei möglichen Regioisomeren (Abb. 3.15) wurde stets nur eines detektiert, wobei anfangs noch unklar war, um welches Regioisomer es sich handelt. Daraus ergaben sich die folgenden, im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Fragestellungen:

- Warum kommt es bei Verbindungen, bei denen der Acetamidrest durch einen größeren Rest substituiert ist, zur Ausbildung unspezifischer Aggregate?
- Welche Wechselwirkungen sind für die Stabilisierung des tetrameren Komplexes verantwortlich?
- Warum werden in Abwesenheit kationischer Gäste keine dimeren Kapseln ausgebildet?
- Welches der beiden denkbaren Regioisomere wird durch Zugabe von Tetraethylammoniumsalzen gebildet?



**Abbildung 3.14:** Kristallstruktur des Tetramers  $14_4$  (a); schematische Darstellung des Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerks (b); Kalottenmodell (c,d); einzelne Untereinheit (e,f)



**Abbildung 3.15:** Mögliche Regioisomere bei der Dimerisierung von Triharnstoffmonoamidcalix[4]arenen

Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen wurden auf Basis der Röntgenkristallstrukturen [FB3, 65] von den Verbindungen **20** – **23** Modelle erzeugt und Moleküldynamiksimulationen<sup>11</sup> unterworfen: ein Modell des Tetramers sowie die Modelle der beiden dimeren Regioisomere mit Benzol- und Tetraethylammoniumgast. Bei der Auswertung wurde neben der Betrachtung allgemeiner geometrischer Parameter besonderes Augenmerk auf das Wasserstoffbrückenbindungsmuster und die Wechselwirkungsenergien gelegt.

### Analyse der Kristallstruktur

Für die Analyse der Simulationsergebnisse ist die Entwicklung eines räumlichen Vorstellungsvermögens von der dicht gepackten Struktur des neuartigen tetrameren Komplexes notwendig. Deshalb soll an dieser Stelle ein Überblick über die geometrischen Verhältnisse in der Kristallstruktur **14**<sub>4</sub> gegeben werden: Die einzelnen Calix[4]areneinheiten liegen in *pinched-cone*-Konformation vor, wobei die schmale Seite von der den Amidrest tragenden Areneinheit gebildet wird (Abb. 3.14e,f). Im Tetramer sind die vier Calixareneinheiten so angeordnet, daß von den Acetamidresten ein zyklisches Wasserstoffbrückenbindungsmuster aus vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird. Die Methylreste der Acetamidgruppen liegen dabei abwechselnd oberhalb und unterhalb der von diesen Wasserstoffbrückenbindungen gebildeten Ebene und das Centroid der Methylengruppen der betreffenden Calixareneinheit auf der jeweils anderen

<sup>11</sup> AMBER 6



Seite der Ebene (Abb. 3.14a,b). Die Methylenzentroiden jeweils drei beliebiger Calixareneinheiten bilden ein gleichschenkliges Dreieck, wobei die längere Strecke an der Dreiecksbasis von zwei gegenüberliegenden Calixareneinheiten gebildet wird. Ausserdem verhalten sich die jeweils benachbarten Calixareneinheiten wie Bild und Spiegelbild. Die Harnstoffreste der Untereinheiten sind miteinander durch Wasserstoffbrückenbindungen verzahnt und bilden, ausgehend vom zyklischen Wasserstoffbrückenbindungsmuster im Zentrum des Komplexes, ein Wasserstoffbrückenbindungssystem mit vier spiralförmigen Armen aus. Insgesamt sind in der Kristallstruktur 24 Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet. Die hydrophilen, Wasserstoffbrückenbindungen ausbildenden Molekülteile sind dabei im Kern des Komplexes lokalisiert, so daß die Oberfläche ausschließlich von lipophilen Molekülteilen gebildet wird (siehe Abb. 3.16a).

### Der tetramere Komplex

Das auf Basis der Röntgenkristallstruktur erstellte Modell **20<sub>4</sub>** bleibt während der gesamten Simulationszeit von 9 ns stabil und zeigt nur geringe Abweichungen von der Kristallstruktur (RMS = 0,43 Å für die Durchschnittsstruktur). Tabelle 3.17 gibt einen Überblick über wichtige geometrische Parameter der Kristallstruktur und der verschiedenen Modellkomplexe.

### Ausbildung unspezifischer Aggregate

Die Ausbildung unspezifischer Aggregate durch die Verbindungen **17 – 19** läßt sich in Moleküldynamiksimulationen nur eingeschränkt untersuchen. Verantwortlich dafür ist zum einen die unbekannte Zahl der an den Aggregaten beteiligten Calixareneinheiten und zum anderen die Tatsache, daß Selbstorganisationsprozesse (z. B. die Ausbildung des tetrameren Komplexes oder von dimeren Kapseln aber auch z. B. die Proteinfaltung) aufgrund des notwendigen Zeitrahmens in der Regel noch nicht simuliert werden können. Als Ausweg bietet sich in solchen Fällen oft die Untersuchung des umgekehrten Falles, d. h. des Zerfalls einer definierten Struktur, an. Zu diesem Zweck wurden auf Basis der Röntgenkristallstruktur tetramere Modellkomplexe der Verbindungen **21 – 23** erzeugt und ebenfalls Moleküldynamiksimulationen unterworfen. Im Gegensatz zum Komplex **20<sub>4</sub>** führt die sterische Überladung in den Zentren der Modellkomplexe **21<sub>4</sub> – 23<sub>4</sub>** zur Zerstörung der Symmetrie und des Wasserstoffbrückenbindungsmusters (RMS = 1,55 Å für **21<sub>4</sub>** im Vergleich zur Kristallstruktur **14<sub>4</sub>**). In der Folge kommt

**Tabelle 3.17:** Vergleich ausgewählter geometrischer Parameter der Kristallstruktur **14<sub>4</sub>** und der Modellkomplexe **20<sub>4</sub>** – **23<sub>4</sub>**

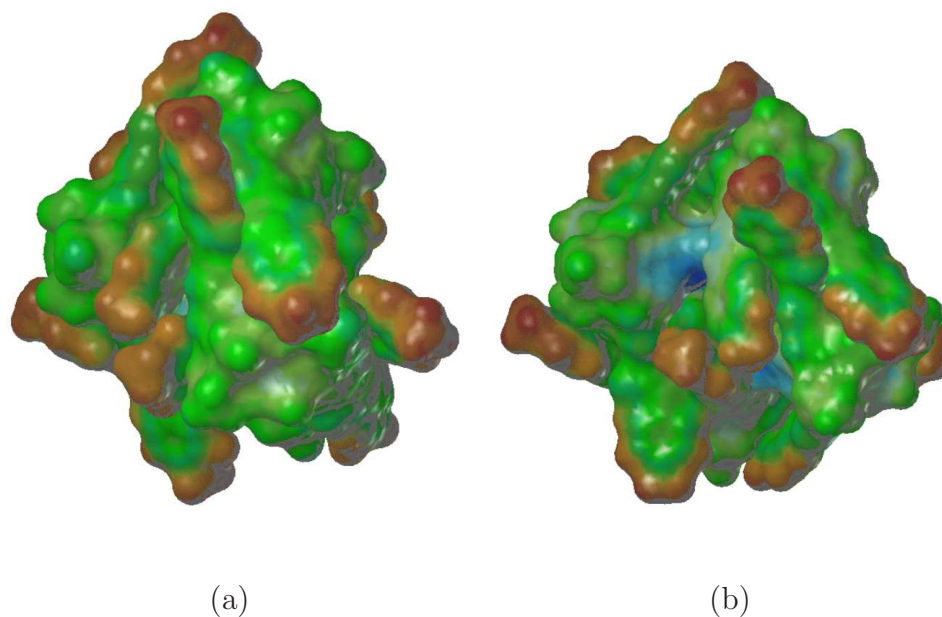
	<b>14<sub>4</sub></b>	<b>20<sub>4</sub></b>	<b>21<sub>4</sub></b>	<b>22<sub>4</sub></b>	<b>23<sub>4</sub></b>
Schwerpunkt Abstand, diagonal, [Å]	10,9	10,9	11,9	11,0	11,0
Schwerpunkt Abstand, Nachbarn, [Å]	7,9	8,0	8,7	8,1	8,2
Abstand zw. Amid-C-Atom, diagonal, [Å]	5,7	5,9	6,7	6,3	6,4
Abstand zw. Amid-C-Atom, Nachbarn, [Å]	4,1	4,2	5,1	4,5	4,6
Methylenenebenenwinkel, diagonal, [°]	83	81	66	81	81
Methylenenebenenwinkel, Nachbarn, [°]	56	55	72	56	58
Winkel zw. Arylebenen A-II, [°]	25	25	18	25	23
Winkel zw. Arylebenen I-III, [°]	108	110	114	110	110

es zur Exposition hydrophiler Molekülteile an der Oberfläche (Abb. 3.16). Man kann vermuten, daß die Unmöglichkeit, alle hydrophilen Molekülteile unter der Oberfläche zu verbergen, Hauptursache für die unspezifische Aggregation bei diesen Molekülen ist.

### Wechselwirkungen

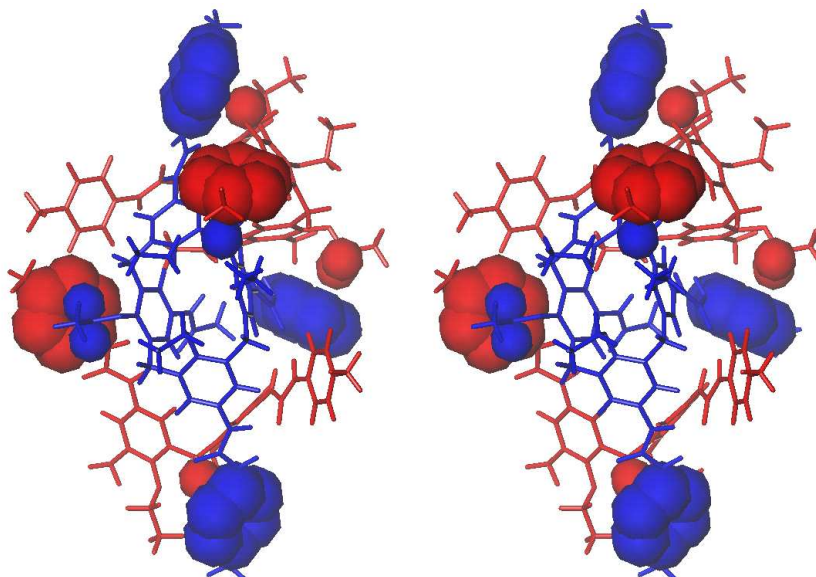
Im folgenden Abschnitt soll die Natur der Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Calixarenmolekülen im tetrameren Komplex beleuchtet werden. Im Anschluß an die zunächst nur qualitative Betrachtung werden die einzelnen Energiebeiträge genauer quantifiziert.

In den tetrameren Komplexen **X<sub>4</sub>** werden von den Verbindungen unterschiedliche Anzahlen an Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet (Tabelle 3.18). Die höheren Zahlen für die Komplexe **22<sub>4</sub>** und **23<sub>4</sub>** resultieren aus Wasserstoffbrückenbindungen, die von den Amino- bzw. Hydroxylgruppen ausgehen. Bezogen auf ein einzelnes Calixarenmolekül werden demnach zwischen 5,6 und 6,7 Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet. Im Vergleich dazu bilden dimere Kapseln **X·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>·X** zwischen 6,3 und 7,2 Wasserstoffbrückenbindungen aus. Demnach liegen in den Tetrameren zwischen 0,7 und



**Abbildung 3.16:** Vergleich der lipophilen Oberflächenpotentiale von **20<sub>4</sub>** (a) und **21<sub>4</sub>** (b). Braun- und Grüntöne markieren hydrophobe, Grau- und Blautöne hydrophile Oberflächenanteile. Die Exposition hydrophiler Gruppen bei **21<sub>4</sub>** ist deutlich zu erkennen.

0,9 Wasserstoffbrückenbindungen weniger pro Calixarenmolekül vor. Während in den Dimeren alle Wasserstoffbrückendonor- und Akzeptor-Gruppen abgesättigt sind, gehen der Carbonylsauerstoff des Rings I und die  $\text{NH}_\alpha$ -Gruppe des Rings II bei den Tetrameren keine Wasserstoffbrückenbindungen ein (Abb. 3.14). Diese aus energetischer Sicht ungünstige Konstellation muß also durch andere Wechselwirkungen (über-)kompensiert werden, um die Bildung des Tetramers zu erklären. In Frage kommen hier vor allem  $\text{CH}\cdots\pi$ -,  $\text{NH}\cdots\pi$ - und  $\pi\cdots\pi$ -Wechselwirkungen, die aufgrund der dichten Packung in recht hoher Zahl ausgebildet werden. Neben den  $\text{NH}_\alpha$ -Wasserstoffatomen der Ringe II, die mit den  $\pi$ -Systemen der Ringe A wechselwirken, gibt es noch weitere Wechselwirkungen zwischen den Tolyresten am weiteren Rand mit den Alkylresten am engeren Rand und den Methylenbrücken. In der Literatur geht man dabei, optimale geometrische Anordnung vorausgesetzt, von 1 bis 2 kcal/mol pro Wechselwirkung aus [108]. Bei einer hohen Zahl solcher Kontakte kommen so erhebliche stabilisierende Energiebeiträge zusammen. Entsprechend dürfte die Ausbildung zahlreicher  $\text{CH}\cdots\pi$ -,  $\text{NH}\cdots\pi$ - und  $\pi\cdots\pi$ -Kontakte die Triebkraft für die Bildung des tetrameren Komplexes sein. Abbildung 3.17 zeigt an einem Ausschnitt des tetrameren Komplexes die  $\text{CH}\cdots\pi$ -Wechselwirkungen eines einzelnen Calixarenmoleküls (blau) mit Molekülteilen seiner



**Abbildung 3.17:** Stereodarstellung der  $\text{CH}\cdots\pi$ -Kontakte eines Calixarenmoleküls mit seinen Nachbarn im tetrameren Komplex (siehe Text)

Nachbarn (rot).

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt angedeutet, kann die Komplexstabilität nicht anhand der Zahl der ausgebildeten Wasserstoffbrückenbindungen abgeschätzt werden. Obwohl vom Tetramer  $\mathbf{20}_4$  pro Calixarenmolekül 0,7 Wasserstoffbrückenbindungen weniger als in den „neutralen“ Dimeren ausgebildet werden, ergibt die Energiekomponentenanalyse einen energetischen Vorteil  $\Delta\Delta E_{\text{Komplex}} = 4(\Delta E_{\text{Komplex}(\mathbf{20}_4)} - \Delta E_{\text{Komplex}(\text{dist. } \mathbf{20}\cdot\text{C}_6\text{H}_6\cdot\mathbf{20})})$  von -13,6 kcal/mol für die Ausbildung eines Tetramers anstelle von zwei Dimeren. Auch bei den eigentlich unspezifische Aggregate ausbildenden Verbindungen  $\mathbf{21} - \mathbf{23}$  sind die degenerierten Tetramere gegenüber den Dimeren mit neutralem Gast energetisch bevorzugt, wobei die Unterschiede bei  $\mathbf{21}_4$  nur noch marginal sind. Während demzufolge  $\mathbf{20}_4$  praktisch ausschließlich gebildet wird, könnten  $\mathbf{21}_4$  und  $\mathbf{21}\cdot\text{C}_6\text{H}_6\cdot\mathbf{21}$  nebeneinander vorliegen, wenn es nicht zur Ausbildung unspezifischer Aggregate käme.

Der relative Energieaufwand für die Reorganisation der Calixareneinheiten  $\Delta E_{\text{sterisch}}$  unterscheidet sich für die verschiedenen Verbindungen zwischen neutraler Kapsel und Tetramer nur gering, ist bei den Kapseln mit Tetraethylammoniumgast jedoch deutlich höher.

Die Wechselwirkungsenergie zwischen den Untereinheiten ( $\Delta E_{\text{WW}}$ , Tab. 3.18) ist bei den Tetrameren deutlich höher als bei den Dimeren, wobei die Calixareneinheiten in

**Tabelle 3.18:** Energiekomponentenanalyse und Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen (Mittelwert) für die verschiedenen dimeren und tetrameren Komplexe der Verbindungen **20** – **23**. Alle  $\Delta E$  Werte in kcal/mol.

	$\Delta E_{Komplex}$	$\Delta E_{WW}^a$	$\Delta E_{WW(Alle)}$	$E_{sterisch}$	Anzahl HB
<b>20</b> <sub>4</sub>	-64,1	-69,7	-69,7	5,6	22,8
<i>dist.</i> <b>20</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>20</b>	-60,7	-54,3	-65,1	4,6	13,3
<i>prox.</i> <b>20</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>20</b>	-60,3	-54,0	-64,9	4,6	13,3
<i>dist.</i> <b>20</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>20</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-79,4	-37,0	-121,2	8,0	8,6
<i>prox.</i> <b>20</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>20</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-80,0	-35,8	-125,3	11,5	7,2
<b>21</b> <sub>4</sub>	-53,9	-62,0	-62,0	8,1	22,2
<i>dist.</i> <b>21</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>21</b>	-52,6	-51,2	-62,2	9,5	12,7
<i>prox.</i> <b>21</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>21</b>	-53,2	-50,9	-61,9	8,7	12,8
<i>dist.</i> <b>21</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>21</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-73,0	-40,4	-122,8	15,8	8,6
<i>prox.</i> <b>21</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>21</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-77,3	-38,5	-125,3	14,2	7,2
<b>22</b> <sub>4</sub>	-38,7	-69,9	-69,9	31,2	26,9
<i>dist.</i> <b>22</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>22</b>	-33,8	-53,8	-64,8	30,9	13,2
<i>prox.</i> <b>22</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>22</b>	-33,6	-53,7	-64,6	31,0	13,6
<i>dist.</i> <b>22</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>22</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-56,2	-42,7	-128,4	38,3	9,6
<i>prox.</i> <b>22</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>22</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-56,1	-41,2	-127,0	36,8	8,5
<b>23</b> <sub>4</sub>	-33,3	-70,7	-70,7	37,4	24,9
<i>dist.</i> <b>23</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>23</b>	-29,8	-56,8	-67,7	37,8	14,1
<i>prox.</i> <b>23</b> ·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> · <b>23</b>	-31,2	-56,9	-67,9	36,8	14,4
<i>dist.</i> <b>23</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>23</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-52,7	-42,7	-130,8	44,2	9,3
<i>prox.</i> <b>23</b> ·Et <sub>4</sub> N· <b>23</b> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	-51,6	-41,0	-127,9	42,5	8,4

<sup>a</sup> Durchschnittliche Wechselwirkungsenergie eines Calixarens mit allen übrigen Calixarenen

Dimeren mit Benzolgas viel stärker miteinander wechselwirken als die Calixareneinheiten in Kapseln mit Tetraethylammoniumgas (Unterschied zwischen **20**·Et<sub>4</sub>N·**20**<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> und **20**·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>·**20** durchschnittlich ca. 14 kcal/mol). Bezieht man die Wechselwirkungen

des Gasts in die Betrachtung der Wechselwirkungsenergien mit ein ( $\Delta E_{WW(Alle)}$ ), so fällt auf, daß sich die Differenz zwischen Tetrameren und den Kapseln mit Benzolgas deutlich verringert und im Fall von **21**<sub>4</sub> *vs. dist.* **21**·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>·**21** sogar das Vorzeichen wechselt. Bei allen anderen untersuchten Verbindungen spielen jedoch die Wechselwirkungsenergien zwischen den Komplexbausteinen eine wichtigere Rolle für die Stabilität des Gesamtkomplexes als die sterischen Spannungen innerhalb der Calixarene.

Die starken Kation- $\pi$ -Wechselwirkungen in den Kapseln mit Tetraethylammonium sind für die Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der dimeren Kapseln verantwortlich. Damit verhalten sich die Triharnstoffmonoamid-calix[4]arene analog zu Tetraharnstoffcalix[4]arenen (Abschnitt 3.1.1).

### Dimere Kapseln

Die Beantwortung der Frage, welches der beiden Regioisomere (*proximal* oder *distal*) in Lösung vorliegt, war eine weitere Zielstellung der hier vorgestellten Arbeit. Um das Ergebnis bereits vorwegzunehmen: Es gelang leider nicht, aus den Simulationsergebnissen eindeutig abzuleiten, um welches Regioisomer es sich handelt; mit einer Serie von 2D-NMR-Experimenten gelang es jedoch, den Nachweis zu führen, daß es sich um das *distale* Regioisomer handelt.

Das Augenmerk für die Untersuchung der Fragestellung richtete sich auf die Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen und vor allem auf die Energiekomponentenanalyse. Die Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen unterscheidet sich bei den Kapseln mit Benzolgas nur wenig zwischen den beiden Regioisomeren. Anders stellt sich dies bei den Kapseln mit Tetraethylammoniumgas dar. Dort ist die Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen in den *distalen* Regioisomeren um 0,9 bis 1,4 höher als bei den entsprechenden *proximalen* Regioisomeren. Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 diskutiert wurde, tragen Wasserstoffbrückenbindungen mit geringen Energiebeiträgen von 1 bis 2 kcal/mol zur Stabilisierung der Kapsel bei. Mit der Boltzmann-Verteilung kann man daraus ein Verhältnis von *proximal* zu *distal* zwischen 1:5 und 1:120 abschätzen. Die Schätzung gibt damit zwar den experimentellen Befund tendenziell richtig wieder, ist jedoch aufgrund der groben Vereinfachung nur wenig belastbar.

Qualifizierte Aussagen sollten sich aus der Betrachtung der Energien ableiten lassen. Da die Berechnung der Unterschiede der Freien Enthalpien  $\Delta G$  zu aufwändig gewesen wäre, wurde für die Simulationen eine Energiekomponentenanalyse durchgeführt.

Diese ergab, daß die Energiedifferenzen zwischen den beiden Regioisomeren entweder sehr klein (unter 0,5 kcal/mol) sind oder zugunsten des *proximalen* Regioisomers ( $\mathbf{21}\cdot\text{Et}_4\text{N}\cdot\mathbf{21}^+ \text{BF}_4^-$ ) ausfallen. Da durch die Simulation nur ein winziger Teil des Phasenraums abgetastet wurde, bleibt die Frage, inwieweit der konkrete Einfluß des Anions die Simulationsergebnisse verfälscht. Da die Energiedifferenz zwischen *proximalen* und *distalen* Regioisomer vermutlich im mittleren einstelligen kcal-Bereich liegt, wären deutlich aufwändigere Simulationen notwendig, um sicher von statistischen Fluktuationen unterscheiden zu können. Es muß daher festgestellt werden, daß die Energiekomponentenanalysen der vorliegenden Simulationen das ausschließliche Auftreten des *distalen* Regioisomers nicht erklären kann.

## 4 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung supramolekularer Assoziate aus Harnstoffcalixarenen mittels Moleküldynamik- und *Free Energy Perturbation*-Simulationen. Die Untersuchungen wurden dabei mit dem Programmpaket AMBER in den Versionen 5 bis 7 durchgeführt. Wo immer möglich, wurde dabei der Vergleich mit experimentellen Daten, insbesondere aus NMR-Experimenten und der Röntgenkristallstrukturaufklärung gesucht.

In einem ersten Schwerpunkt wurden die Effekte, die sich experimentell bei der Zugabe von Tetraethylammonium-Salzen zu Lösungen von Tetraharnstoffcalix[4]arenen beobachten lassen, untersucht. Bedingt durch das große Volumen ( $154 \text{ \AA}^3$ ) des Tetraethylammonium-Kations konnten in den Simulationen signifikante strukturelle Veränderungen in den Kapseln beobachtet werden. Neben den rein physikalischen Kapselabmessungen und der ungewöhnlich hohen Packungsdichte von 64 % ist vor allem das Wasserstoffbrückenbindungsmuster gegenüber dem bekannten Muster der Kapseln mit neutralem Gast stark verändert. Statt 16 Wasserstoffbrückenbindungen sind in den Kapseln mit Tetraethylammonium-Gast nur noch durchschnittlich 8 Wasserstoffbrückenbindungen ausgeprägt. Es konnte in den Simulationen gezeigt werden, daß neben der verringerten Zahl an Wasserstoffbrückenbindungen die elektrostatischen Wechselwirkungen der Harnstoffreste mit dem kationischen Gast und dem Gegenion für die experimentell beobachtete schnelle Rotation der Harnstoffreste bedeutsam sind. Durch *Potential of Mean Force*-Simulationen konnte die Absenkung dieser Rotationsbarriere

quantifiziert werden. Außerdem wurde in den *Potential of Mean Force*-Simulationen deutlich, daß das Anion wesentlich zur Absenkung der Rotationsbarriere beiträgt. Ergänzend wurden mit *Free Energy Perturbation*-Simulationen die freien Enthalpien für den Austausch der (teilweise isoelektronischen) Gäste Neopentan, 3,3-Diethylpentan, Tetramethylammonium und Tetraethylammonium untereinander berechnet. Die Ergebnisse spiegeln nicht nur die hohe Affinität der Kapseln zu kationischen Gästen wieder sondern reproduzieren z. B. auch die experimentell gefundenen Affinitätsunterschiede zwischen Tetramethylammonium und Tetraethylammonium.

In weiteren Simulationen wurde der Einfluß der Anionen auf die Dynamik der Kapseln untersucht. Dazu wurden Moleküldynamiksimulationen der Kapsel mit eingeschlossenem  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kation und jeweils mit  $\text{BF}_4^-$ , Laurat und Picrat als Gegenion durchgeführt. Die Unterschiede in Ladungsdichte und -verteilung sind dafür verantwortlich, daß Kapselabmessungen, Wechselwirkungsenergien, Gastmobilität und die Geschwindigkeit des Richtungswechsels der Wasserstoffbrückenbindungen in Abhängigkeit vom Anion unterschiedliche Werte annehmen. Das  $\text{BF}_4^-$ -Anion mit seiner besonders hohen Ladungsdichte tritt dabei am stärksten mit dem Wasserstoffbrückenbindungssaum in Wechselwirkung und sorgt damit für stärkste Absenkung der Aktivierungsbarrieren für die pseudo- $C_2$ -Rotation des  $\text{Et}_4\text{N}^+$ -Kations und die Richtungsumkehr der Wasserstoffbrückenbindungen. Bei Laurat und Picrat (in dieser Reihenfolge) sind diese Effekte schwächer ausgeprägt; aufgrund der insgesamt sehr kleinen Differenzen bleibt aber eine Restunsicherheit bezüglich der Reihenfolge. Der Vergleich mit den experimentellen Ergebnissen, die für  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  und  $\Delta$ -TRISPHAT ermittelt wurden, war leider nur indirekt möglich, da mit AMBER Atome, die mehr als vier Bindungen eingehen, nicht simuliert werden können. Die Experimente bestätigen aber das Simulationsergebnis, daß die Aktivierungsbarrieren für die pseudo- $C_2$ -Rotation des Kations und den Richtungswechsel im Wasserstoffbrückenbindungssaum mit zunehmendem Anionenradius steigen.

Auch die Konformation des eingeschlossenen Tetraethylammonium-Kations war Gegenstand von Untersuchungen in dieser Arbeit. Die Simulationsergebnisse deuten auf ein ausschließliches Vorliegen der  $D_{2d}$ -Konformation hin, da sich praktisch alle anderen Konformationen innerhalb von wenigen Pikosekunden in die  $D_{2d}$ -Konformation umwandeln. In den Simulationen zeigte sich aber auch, daß das Anion Einfluß auf die Geschwindigkeit der Konformationsumwandlungen hat: Wenn die Wechselwirkung



zwischen Wasserstoffbrückenbindungssaum und Anion durch *Restraints* abgeschwächt wird, bleibt neben der  $D_{2d}$ -Konformation auch die  $S_4$ -Konformation über die Simulationszeit stabil.

Die Beobachtung, daß Benzol nicht frei in der dimeren Tetraharnstoffcalix[4]arenkapsel beweglich ist, gab Anlaß zu einer Reihe von Moleküldynamiksimulationen, in denen verschiedene Derivate des Benzols auf ihr dynamisches Verhalten in der Kapsel untersucht wurden. Bis auf Triazin, für welches die Simulationen freie Beweglichkeit in der Kapsel vorhersagen, orientieren sich alle Gastmoleküle so, daß die aromatische Ringebene des Gastmoleküls senkrecht zur Äquatorebene der Kapsel angeordnet ist. Freie Elektronenpaare und partiell negativ geladene Substituenten wie die Fluoratome in den verschiedenen untersuchten Fluorbenzolen zeigen aufgrund der repulsiven Wechselwirkung mit den negativ geladenen aromatischen Flächen der Kapselwand Präferenz für den Wasserstoffbrückenbindungssaum. Im Gegensatz dazu meidet die Methylgruppe in Toluol den Wasserstoffbrückenbindungssaum und ist vorwiegend in den Polregionen der Kapsel anzutreffen. Die Vorhersagen der Simulationen zeigten gute Übereinstimmung mit experimentell ermittelten komplexierungsinduzierten Verschiebungen (*complexation induced shifts, CIS*).

Mittels *Free Energy Perturbation* wurde außerdem die Änderung der freien Enthalpie für den Austausch vier verschiedener substituierter Benzole gegen Benzol bestimmt. Für drei dieser Austauschprozesse lagen dabei experimentelle Vergleichswerte aus Konkurrenzexperimenten vor, die von den Simulationen mit großer Präzision wiedergegeben wurden.

Im praktischen Teil der Arbeit wurden Calix[4]arensemicarbazone und Pentaharnstoffcalix[5]arene synthetisiert, um zu überprüfen, ob sich durch die entsprechenden Kapseln größere und komplexere Moleküle einschließen lassen. Leider konnte die Ausbildung definierter Komplexe nicht nachgewiesen werden.

Die Assoziationseigenschaften von Triharnstoffmonoamidcalix[4]arenen bildeten einen weiteren Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Experimentell wurde beobachtet, daß bei Abwesenheit von geeigneten kationischen Gästen nur Triharnstoffmonoacetamidcalix[4]arene definierte Assoziate ausbilden, die durch Röntgenkristallstrukturaufklärung als tetramere Komplexe identifiziert wurden, während alle anderen Triharnstoffmonoamidcalix[4]arene undefinierte Aggregate ausbilden. Moleküldynamiksimulationen mit von der tetrameren Röntgenkristallstruktur abgeleiteten Modellen

ergaben für den tetrameren Triharnstoffmonoacetamidcalix[4]aren-Komplex ein kompliziertes Wasserstoffbrückenbindungsmuster und darüber hinaus eine Vielzahl energetisch günstiger van-der-Waals-Kontakte (CH $\cdots$  $\pi$ - und  $\pi\cdots\pi$ -Wechselwirkungen). Die enge Packung im Inneren der tetrameren Modellkomplexe führte bei den Resten größerer Amidderivate, wie z. B. Propionamid, zur Lösungsmittlexposition hydrophiler Strukturelemente. Es wird vermutet, daß in der Folge hydrophobe Effekte für die Ausbildung unspezifischer Aggregate verantwortlich sind. In Übereinstimmung mit dem Experiment ergaben die Simulationen weiterhin, daß die Ausbildung des tetrameren Komplexes gegenüber der auch denkbaren Ausbildung dimerer Kapseln mit neutralem Gastmolekül bevorzugt ist. Wie zu erwarten war, sind die dimeren Kapseln mit kationischem Gast deutlich stabiler. Es gelang leider nicht, anhand der Simulationsdaten zu entscheiden, welches der beiden möglichen Kapsel-Isomere energetisch bevorzugt ist. Experimentell konnte schließlich ermittelt werden, daß praktisch ausschließlich die distalen Isomere der Triharnstoffmonoamidcalix[4]arene vorliegen.

# Danksagung

Mein Dank gilt zuallererst Frau PD Dr. habil. Iris Thondorf für die Möglichkeit, dieses Thema in ihrem Arbeitskreis zu bearbeiten sowie für ihre überaus geduldige und ausdauernde Betreuung dieser Arbeit.

Großen Dank schulde ich auch Dr. Volker Böhmer für die Möglichkeit, während eines Forschungsaufenthalts in seiner Gruppe an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz die Pentaharnstoffcalix[5]arene und die Calix[4]arentetrasemicarbazone zu synthetisieren und zu vermessen.

Sehr dankbar bin ich außerdem Myroslav O. Vysotsky und Mohammed Saadioui aus dem Arbeitskreis Böhmer für ihre Unterstützung bei meinen Syntheseversuchen und den Messungen in Mainz.

Nicht zuletzt möchte ich all jenen danken, die mir einerseits durch Anregungen und Diskussionen, vor allem aber durch die kontinuierliche Ermunterung, die Arbeit doch endlich abzuschließen, eine große Hilfe waren.

# Eigene Veröffentlichungen

## Publikationen

- [FB1] VYSOTSKY, M. O., A. POP, F. BRODA, I. THONDORF und V. BÖHMER. *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 4403–4410
- [FB2] THONDORF, I., F. BRODA, K. RISSANEN, M. VYSOTSKY und V. BÖHMER. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1796–1800
- [FB3] BRODA, F., M. O. VYSOTSKY, V. BÖHMER und I. THONDORF. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2424–2148
- [FB4] THONDORF, I., F. BRODA, M. O. VYSOTSKY, S. E. MATTHEWS, O. MOGCK und V. BÖHMER. *J. Struct. Chem.*, **2005**, *46 Suppl.*, S39–S45
- [FB5] SHIVANYUK, A., M. SAADIOUI, F. BRODA, I. THONDORF, M. O. VYSOTSKY, K. RISSANEN, E. KOLEHMAINEN und V. BÖHMER. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2138–2432
- [FB6] RUDZEVICH, Y., M. O. VYSOTSKY, V. BÖHMER, M. S. BRODY, J. REBEK JR., F. BRODA und I. THONDORF. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 3080–3084

## Poster

- [FB7] BRODA, F., V. BÖHMER, E. KOLEHMAINEN, M. SAADIOUI, A. SHIVANYUK und I. THONDORF. *Structural Requirements for the Formation of Dimeric Calix[4]arene Capsules*. EURESCO Conference on Supramolecular Chemistry, 31. Aug. – 5. Sept. 2000, Urbino, Italien
- [FB8] BRODA, F., M. O. VYSOTSKY, A. POP, V. BÖHMER und I. Thondorf *Molecular Dynamics Simulations of Tetraurea Calix[4]arene Capsules Accommodating Ammonium Cations*. 6<sup>th</sup> International Conference on Calixarenes, 29. Mai – 2. Juni 2001, Enschede, Niederlande
- [FB9] SAADIOUI, M., A. SHIVANYUK, F. BRODA, I. THONDORF und V. BÖHMER. *Self-assembly of C<sub>2</sub>-symmetrical hydrogen-bonded capsules of calix[4]arenes bea-*

*ring one amide aside three urea functions.* 6<sup>th</sup> International Conference on Calixarenes, 29. Mai – 2. Juni 2001, Enschede, Niederlande

- [FB10] BRODA, F., M. O. VYSOTSKY, A. POP, V. BÖHMER und I. THONDORF. *MD-Simulationen von Tetraharnstoffcalix[4]aren-Kapseln mit Benzen bzw. Tetraethylammonium als Gast.*, Symposium „Molekulare Erkennung“ des Sonderforschungsbereichs 452, 7. – 9. März 2002, Essen

## Vorträge

- [FB11] BRODA, F. und I. THONDORF. *Molecular Dynamics Simulations of Dimeric Tetraurea Calix[4]arene Capsules.* 22. Darmstädter Molecular Modelling Workshop, 29. – 30. April 2008, Erlangen
- [FB12] THONDORF, I. und F. Broda. *Molecular Dynamics of Calixarene Capsules.* 28<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic Chemistry (ISMC), 13. – 18. Juli 2003, Gdansk, Polen

# Literaturverzeichnis

- [1] GOKEL, G. W.: *Molecular Recognition: Receptors for Cationic Guests*. In: *Comprehensive supramolecular chemistry*, Band 1. Pergamon, Oxford, **1996**.
- [2] VÖGTLE, F.: *Molecular Recognition: Receptors for Molecular Guests*. In: *Comprehensive supramolecular chemistry*, Band 2. Pergamon, Oxford, **1996**.
- [3] PINALLI, R., M. SUMAN und E. DALCANALE. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 451–462.
- [4] BALZANI, V., M. GOMEZ-LOPEZ und J. F. STODDART. *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 405–414.
- [5] BALZANI, V., A. CREDI, F. M. RAYMO und J. F. STODDART. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3348–3391.
- [6] KÖRNER, S. K., F. C. TUCCI, D. M. RUDKEVICH, T. HEINZ und J. REBEK, JR. *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 187–195.
- [7] WARMUTH, R. und J. YOON. *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 95–105.
- [8] WARMUTH, R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 423–437.
- [9] LI, J., X. NI und K. W. LEONG. *J. Biomed. Mat. Res. A*, **2003**, *65A*, 196–202.
- [10] SARTORIUS, J. und H.-J. SCHNEIDER. *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1446–1452.
- [11] PEDERSEN, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017–7036.
- [12] DIETRICH, B., J.-M. LEHN und J.P. SAUVAGE. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885–2889.
- [13] SAUVAGE, J.-P. und C. DIETRICH-BUCHECKER (Herausgeber): *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology*. Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [14] ATWOOD, J. L. und J. W. STEED (Herausgeber): *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*. Marcel Dekker, New York, **2004**.
- [15] CRAM, D. J., S. KARBACH, Y. H. KIM, L. BACZYNSKYJ und G. W. KALLEMEYN. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2575–2576.

- [16] CRAM, D. J. und J. M. CRAM: *Container molecules and their guests*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge (UK), **1997**.
- [17] REBEK, JR., J. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 255–264.
- [18] CHAPMAN, R. G. und J. C. SHERMAN. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15911–15945.
- [19] MACGILLIVRAY, L. R. und J. L. ATWOOD. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1018–1033.
- [20] REBEK, JR., J. *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 278–286.
- [21] REBEK, JR., J. *Chem. Commun.*, **2000**, 637–643.
- [22] BÖHMER, V. und M. O. VYSOTSKY. *Aust. J. Chem.*, **2001**, *54*, 671–677.
- [23] PRINS, L. J., D. N. REINHOUDT und P. TIMMERMAN. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2382–2426.
- [24] HOF, F., S. L. CRAIG, C. NUCKOLLS und R. REBEK, JR. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1488–1508.
- [25] RUDKEVICH, D. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2002**, *75*, 393–413.
- [26] PALMER, L. und J. REBEK, JR. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 3051–3059.
- [27] REBEK, JR., J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2068–2078.
- [28] WYLER, R., J. DE MENDOZA und J. REBEK, JR. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1699–1701.
- [29] MEISSNER, R. S., J. REBEK, JR. und J. DE MENDOZA. *Science*, **1995**, *270*, 1485–1488.
- [30] GROTZFELD, J., N. BRANDA und J. REBEK, JR. *Science*, **1996**, *271*, 487–489.
- [31] SHIMIZU, K. D. und J. REBEK, JR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 12403–12407.
- [32] MACGILLIVRAY, L. R. und J. L. ATWOOD. *Nature*, **1997**, *389*, 469–472.
- [33] HOF, F., C. NUCKOLLS, S. L. CRAIG, T. MARTÍN und R. REBEK, JR. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10991–10996.

- [34] KANG, J. und J. REBEK, JR. *Nature*, **1996**, *382*, 239–241.
- [35] KANG, J. und J. REBEK, JR. *Nature*, **1997**, *385*, 50–52.
- [36] KANG, J., G. HILMERSSON, J. SANTAMARIA und J. REBEK, JR. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3650–3656.
- [37] CHEN, J., S. KÖRNER, S. L. CRAIG, D. M. RUDKEVICH und J. REBEK, JR. *Nature*, **2002**, *415*, 385–386.
- [38] CHEN, J., S. KÖRNER, S. L. CRAIG, S. LIN, D. M. RUDKEVICH und J. REBEK, JR. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, 2593–2596.
- [39] CHEN, J. und J. REBEK, JR. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 327–329.
- [40] FIEDLER, D., R. G. BERGMAN und K. N. RAYMOND. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6748–6751.
- [41] WIKIMEDIA FOUNDATION, San Francisco: *Liste der Nobelpreisträger für Chemie* ([http://de.wikipedia.org/wiki/Liste\\_der\\_Nobelpreisträger\\_für\\_Chemie](http://de.wikipedia.org/wiki/Liste_der_Nobelpreisträger_für_Chemie)).
- [42] BAEYER, A. VON. *Ber.*, **1872**, *5*, 25–26, 280–282, 1094–1100.
- [43] ZINKE, A. und E. ZIEGLER. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1941**, *74*, 1729–1736.
- [44] ZINKE, A. und E. ZIEGLER. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1944**, *77*, 264–267.
- [45] GUTSCHE, C. D. und R. MUTHUKRISHNAN. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4905–4906.
- [46] GUTSCHE, C. D., J. S. ROGERS, D. STEWART und K.-A. SEE. *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 485–491.
- [47] GUTSCHE, C. D.: *Calixarenes*. Royal Society of Chemistry, Cambridge (UK), **1989**.
- [48] GUTSCHE, C. D.: *Calixarenes Revisited*. Royal Society of Chemistry, Cambridge (UK), **1998**.
- [49] ASFARI, M. Z., V. BÖHMER, J. HARROWFIELD und J. VICENS (Herausgeber): *Calixarenes 2001*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2001**.



- [50] MANDOLINI, L. und R. UNGARO (Herausgeber): *Calixarenes in Action*. Imperial College Press, London, **2000**.
- [51] VREEKAMP, R. H., J.P.M. VAN DUYNHOVEN, M. HUBERT, W. VERBOOM und D. N. REINHOUDT. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1215–1218.
- [52] BALDINI, L., F. SANSONE, A. CASNATI, F. UGOZZOLI und R. UNGARO. *J. Supramol. Chem.*, **2002**, *2*, 219–226.
- [53] CORBELLINI, F., R. FIAMMENGO, P. TIMMERMAN, M. CREGO-CALAMA, K. VERSLUIS, A. J. R. HECK, I. LUYTEN und D. N. REINHOUDT. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6569–6575.
- [54] ZADMARD, R., T. SCHRADER, T. GRAWE und A. KRAFT. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1687–1690.
- [55] CONN, M. M. und J. REBEK, JR. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1647–1668.
- [56] CHAPMAN, R. G., G. OLOVSSON, J. TROTTER und J. C. SHERMAN. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6252–6260.
- [57] FOX, O. D., N. K. DALLEY und R. G. HARRISON. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7111–7112.
- [58] OLENYUK, B., M. D. LEVIN, J. A. WHITEFORD, J. E. SHIELD und P. J. STANG. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10434–10435.
- [59] FOX, O. D., M. G. B. DREW und P. D. BEER. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 136–140.
- [60] TERPIN, A. J., M. ZIEGLER, D. W. JOHNSON und K. N. RAYMOND. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 157–160.
- [61] ZIEGLER, M., J. L. BRUMAGHIM und K. N. RAYMOND. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4119–4121.
- [62] PARAC, T. N., M. SCHERER und K. N. RAYMOND. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1239–1242.
- [63] SCHEERDER, J., J. P. M. VAN DUYNHOVEN, J. F. J. ENGBERSEN und D. N. REINHOUDT. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1090–1093.

- [64] HAMANN, B. C., K. D. SHIMIZU und J. REBEK, JR. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1326–1329.
- [65] MOGCK, O., E. F. PAULUS, V. BÖHMER, I. THONDORF und W. VOGT. *Chem. Commun.*, **1996**, 2533–2534.
- [66] CASTELLANO, R. K., B. H. KIM und J. REBEK, JR. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12671–12672.
- [67] EVANS, D. A. und J. S. EVANS. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8027–8030.
- [68] SHIVANYUK, A., E. F. PAULUS und V. BÖHMER. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2906–2909.
- [69] MOGCK, O., M. PONS, V. BÖHMER und W. VOGT. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5706–5712.
- [70] SCHALLEY, C. A., R. K. CASTELLANO, M. BRODY, D. M. RUDKEVICH, G. SIUZDAK und J. REBEK, JR. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4568–4579.
- [71] SCHOLZ, M. und H.-J. KÖHLER: *Quantenchemie — Ein Lehrgang*, Band 3. Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg, **1981**.
- [72] PEARLMAN, D. A., D. A. CASE, J. W. CALDWELL, W. S. ROSS, T. E. CHEATHAM, III, S. DEBOLT, D. FERGUSON, G. SEIBEL und P. KOLLMAN. *Comp. Phys. Commun.*, **1995**, *91*, 1–41.
- [73] WEINER, S. J., P. A. KOLLMAN, D. A. CASE, U. C. SINGH, C. GHIO, G. ALAGONA, S. PROFETA, JR. und P. WEINER. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 765–784.
- [74] CASE, D. A., D. A. PEARLMAN, J. W. CALDWELL, T. E. CHEATHAM, III, W. S. ROSS, C. L. SIMMERLING, T. A. DARDEN, K. M. MERZ, R. V. STANTON, A. L. CHENG, J. J. VINCENT, M. CROWLEY, D. M. FERGUSON, R. J. RADMER, G. L. SEIBEL, U. C. SINGH, P. K. WEINER und P. A. KOLLMAN: *AMBER 5*, **1997**.
- [75] CASE, D. A., D. A. PEARLMAN, J. W. CALDWELL, T. E. CHEATHAM, III, W. S. ROSS, C. L. SIMMERLING, T. A. DARDEN, K. M. MERZ, R. V. STANTON, A. L. CHENG, J. J. VINCENT, M. CROWLEY, V. TSUI, R. J. RADMER,

- Y. DUAN, J. PITERA, I. MASSOVA, G. L. SEIBEL, U. C. SINGH, P. K. WEINER und P. A. KOLLMAN: *AMBER 6*, **1999**.
- [76] CASE, D. A., D. A. PEARLMAN, J. W. CALDWELL, T. E. CHEATHAM, III, J. WANG, W. S. ROSS, C. L. SIMMERLING, T. A. DARDEN, K. M. MERZ, R. V. STANTON, A. L. CHENG, J. J. VINCENT, M. CROWLEY, V. TSUI, H. GOHLKE, R. J. RADMER, Y. DUAN, J. PITERA, I. MASSOVA, G. L. SEIBEL, U. C. SINGH, P. K. WEINER und P. A. KOLLMAN: *AMBER 7*, **2002**.
- [77] TRIPOS INC., 1699 South Hanley Road, St. Louis, Missouri 63144-2913, USA: *SYBYL 6.6 – 6.9*, **1997–2003**.
- [78] ALLINGER, N. L., Y. H. YUH und J.-H. LII. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8551–8566.
- [79] SHATTUCK, T. M.: *Molecular Mechanics Tutorial 2006* (<http://www.colby.edu/chemistry/CompChem/MMtutor.pdf>). Colby College, Waterville, Maine 04901 (USA), **2006**.
- [80] HALGREN, T. A. *J. Comp. Chem*, **1996**, *17*, 520–552.
- [81] WANG, J., P. CIEPLAK und P. A. KOLLMAN. *J. Comp. Chem.*, **2000**, *21*, 1049–1074.
- [82] GASTEIGER, J. und M. MARSILI. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3219–3228.
- [83] BAYLY, C. I., C. CIEPLAK, W. D. CORNELL und P. A. KOLLMAN. *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 10269–10280.
- [84] CORNELL, W. D. und P. A. KOLLMAN. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9620–9631.
- [85] EWALD, P. *Ann. Phys. (Leipzig)*, **1921**, *64*, 253–287.
- [86] SIMONSON, T.: *Computational Biochemistry and Biophysics*, Kapitel Free energy calculations. Marcel Dekker, New York, **2001**.
- [87] BEVERIDGE, D. L. und F. M. DI CAPUA. *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, **1989**, *18*, 431–492.
- [88] KOLLMAN, P. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2395–2417.

- [89] R. SCHLEYER, P. V., N. L. ALLINGER, T. CLARK, J. GASTEIGER, P. A. KOLLMAN und H. F. SCHAEFER, III (Herausgeber): *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Kapitel Free energy calculations: Methods and applications, 1036–1061. John Wiley, Chichester, **1998**.
- [90] ATKINS, P. W.: *Kurzlehrbuch Physikalische Chemie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1993**.
- [91] ZWANZIG, R. W. *J. Chem. Phys.*, **1954**, *22*, 1420–1426.
- [92] RAPAPORT, D. C.: *The art of molecular dynamics simulation*. Cambridge Univ. Press, Cambridge (UK), 1. Auflage, **1995**.
- [93] ALLEN, F. H. und O. KENNARD. *Chem. Des. Autom. News*, **1993**, *8*, 31–37.
- [94] MECOZZI, S. und J. REBEK, JR. *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1016–1021.
- [95] VYSOTSKY, M. O., M. BOLTE, I. THONDORF und V. BÖHMER. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 3375–3382.
- [96] BRAND, H. V., L. A. CURTISS, L. E. ITON, F. R. TROUW und T. O. BRUN. *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 1293–1301.
- [97] VYSOTSKY, M. O., I. THONDORF und V. BÖHMER. *Chem. Commun.*, **2001**, 1890–1891.
- [98] PEARSON, R. G. *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, *240*, 93–98.
- [99] LACOUR, J., C. GINGLINGER, C. GRIVET und G. BERNARDINELLI. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 608–610.
- [100] VYSOTSKY, M. O. und V. BÖHMER. Unveröffentlichte Ergebnisse.
- [101] BLAND, M.: *An introduction to medical statistics*. Oxford University Press, Oxford, 3. Auflage, **2000**.
- [102] STEWART, D. R. und C. D. GUTSCHE. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1993**, *25*, 137–139.
- [103] GUTSCHE, C. D., J. A. LEVINE und P. K. SUJEETH. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5802–5806.

- [104] DONDONI, A., A. MARRA, M.-C. SCHERRMANN, A. CASNATI, F. SANSONE und R. UNGARO. *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 1774–1782.
- [105] CASTELLANO, R. K. und J. REBEK, JR. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3657–3663.
- [106] GUTSCHE, C. D. *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 243–246.
- [107] BECKER, H. G. O., G. DOMSCHKE, E. FANGHÄNEL, R. MAYER, D. PAVEL, H. SCHMIDT, K. SCHWETLICK, M. FISCHER, K. GEWALD, W. BERGER, J. FAUST, F. GENTZ, R. GLUCH, K. MÜLLER, K. SCHOLLBERG, E. SEILER und G. ZEPPENFELD: *Organikum*, 394. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 18. Auflage, **1990**.
- [108] RIBAS, J., E. CUBERO, F. J. LUQUE und M. OROZCO. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7057–7065.

# Lebenslauf

Frank Broda

geboren am 05. Juli 1973 in Sondershausen

verheiratet, eine Tochter

- 1980 – 1983 Besuch der POS Östertal (später umbenannt in POS Wilhelm Pieck) in Sondershausen
- 1983 – 1988 Besuch der POS Karl Marx in Greußen
- 1988 – 1992 Besuch der Spezialschule mathematisch-naturwissenschaftlich-technischer Richtung in Erfurt; Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
- 1992 – 1993 Grundwehrdienst in Mühlhausen
- 1993 – 1998 Studium der Biochemie an der Martin-Luther-Universität in Halle (Saale); Abschluß: Diplom-Biochemiker
- 1998 – 2000 Förderung durch ein Graduiertenstipendium des Landes Sachsen-Anhalt
- 2001 – 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter im DFG-Projekt „Theoretische Untersuchungen zur Struktur und Funktion molekularer Kapseln und selbstorganisierter Überstrukturen basierend auf Calixarenuntereinheiten“
- seit 2004 Netzwerkadministrator am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie in Halle (Saale)

Halle (Saale), 15. März 2009

# Erklärung

Zur vorliegenden Dissertation erkläre ich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Halle (Saale), 15. März 2009

Frank Broda