

Untersuchung einer Wasserstoff π Wechselwirkung in einem eingeschlossenen Wassermolekül im Festkörper

Ettore Bartalucci, Alexander A. Malär, Anne Mehnert, Julius B. Kleine Büning, Lennart Günzel, Maik Icker, Martin Börner, Christian Wiebeler, Beat H. Meier, Stefan Grimme, Berthold Kersting, Thomas Wiegand

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Bartalucci, Ettore, Alexander A. Malär, Anne Mehnert, Julius B. Kleine Büning, Lennart Günzel, Maik Icker, Martin Börner, et al. 2023. "Untersuchung einer Wasserstoff π Wechselwirkung in einem eingeschlossenen Wassermolekül im Festkörper." *Angewandte Chemie* 135 (14): e20221735. <https://doi.org/10.1002/ange.202217725>.

Wirt-Gast-Wechselwirkung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202217725

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202217725

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202217725

Untersuchung einer Wasserstoff- π Wechselwirkung in einem eingeschlossenen Wassermolekül im FestkörperEttore Bartalucci⁺, Alexander A. Malär⁺, Anne Mehnert⁺, Julius B. Kleine Büning, Lennart Günzel, Maik Icker, Martin Börner, Christian Wiebeler, Beat H. Meier, Stefan Grimme, Berthold Kersting, und Thomas Wiegand*

Abstract: Der Nachweis und die Charakterisierung von eingeschlossenen Wassermolekülen in chemischen Gebilden und Biomakromolekülen ist weiterhin eine Herausforderung für feste Materialien. Wir präsentieren hier Protonen-detektierte Festkörper-Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) Experimente bei Rotationsfrequenzen von 100 kHz um den magischen Winkel und bei hohen statischen Magnetfeldstärken (28.2 T), die den Nachweis eines einzelnen Wassermoleküls ermöglichen, das im Calix[4]aren-Hohlraum eines Lanthan-Komplexes durch eine Kombination von drei Arten nicht-kovalenter Wechselwirkungen fixiert ist. Die Protonenresonanzen des Wassers werden bei einer chemischen Verschiebung nahe Null ppm nachgewiesen, was wir durch quantenchemische Berechnungen bestätigen. Berechnungen mit der Dichtefunktionaltheorie zeigen, wie empfindlich der Wert der chemischen Verschiebung der Protonen auf Wasserstoff- π -Wechselwirkungen reagiert. Unsere Studie unterstreicht, wie sich die Protonen-detektierte Festkörper NMR zur Methode der Wahl für die Untersuchung schwacher nicht-kovalenter Wechselwirkungen entwickelt, die einen ganzen Zweig molekularer Erkennungsvorgänge in der Chemie und Biologie bestimmen.

Einleitung

Wasser spielt eine essentielle Rolle in einer Vielzahl von chemischen und biologischen Prozessen. Viele biologische Funktionen, z.B. Protonen- und Elektronentransferreaktionen in biologischen Kanälen,^[1] Proteinfaltung und Struktur,^[2–4] sowie Zellaktivitäten, werden durch einzelne Wassermoleküle reguliert,^[5] manchmal sogar unter Involvierung ganzer Wassercluster.^[6] So wurde unter anderem berichtet, dass Wassermoleküle als allosterische Mediatoren in dimerem Hämoglobin fungieren, dass sie Protein-Liganden-Erkennung in Trypsinkomplexen^[7] vermitteln und Protein-Protein-Interaktionen stabilisieren. Kristalline Wasserhydrate sind darüber hinaus für pharmazeutische Verbindungen von Bedeutung und wurden bei der Herstellung von Templaten für nanoporöse Materialien verwendet.^[6]

Die besondere Bedeutung von Wasser liegt insbesondere in dessen Fähigkeit begründet, Wasserstoffbrücken auszubilden, typischerweise zwischen einem elektronegativen Element (z.B. N und O) und einem Wasserstoffatom.^[9] Die Definition einer Wasserstoffbrücke ist allerdings nicht nur auf solche Fälle begrenzt.^[10] So wurden auch Wasserstoff- π -Brücken zwischen delokalisierten π -Elektronen-Wolken von aromatischen Ringen und N-, O- und C-gebundenen Wasserstoffatomen beschrieben^[11] und auch in Biomolekülen

[*] E. Bartalucci, T. Wiegand

Max-Planck Institut für chemische Energiekonversion
Stiftstr. 34–36, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
E-mail: thomas.wiegand@cec.mpg.de

E. Bartalucci, T. Wiegand

Institut für Technische und makromolekulare Chemie, RWTH Aachen
Worringerweg 2, 52074 Aachen (Deutschland)

A. A. Malär, B. H. Meier

Physikalische Chemie, ETH Zürich
8093 Zürich (Schweiz)

A. Mehnert, L. Günzel, M. Börner, B. Kersting

Institut für Anorganische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)

J. B. Kleine Büning, S. Grimme

Mulliken Center for Theoretical Chemistry, Clausius-Institut für
Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn
Beringstraße 4, 53115 Bonn (Deutschland)

M. Icker

Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig (Deutschland)

C. Wiebeler

Institute für Analytische Chemie, Universität Leipzig
Linnéstraße 3, 04103 Leipzig (Deutschland)
undWilhelm-Ostwald-Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Leipzig
Linnéstraße 2, 04103 Leipzig (Deutschland)

T. Wiegand

Vorherige Adresse: Physikalische Chemie, ETH Zürich
8093 Zürich (Schweiz)

[*] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

© 2023 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, die eine Nutzung und Verbreitung in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert und nicht für kommerzielle Zwecke genutzt wird und keine Änderungen und Anpassungen vorgenommen werden.

beobachtet.^[12] Solche Wasserstoffbrücken wurden als schwache Wasserstoffbrücken klassifiziert mit Bindungsenergien von weniger als 4 kcal mol^{-1} ,^[6,9] in welchen das Wassermolekül ungewöhnlich kurze O-H-Bindungslängen aufweist.^[6] Solche Interaktionen spielen potentiell eine Rolle an hydratisierten biologischen Oberflächen.^[13] Vom chemischen Standpunkt aus betrachtet, wurden Wasserstoff- π -Bindungen zwischen aromatischen Ringen und einem Wassermolekül^[14] beispielsweise mittels Röntgenkristallographie in Calix[4]aren-Einheiten beobachtet, welche einen hydrophoben Hohlraum besitzen, der in Abwesenheit von hydrophoben Gastmolekülen von einem Wassermolekül besetzt wird,^[15] sowie mittels Einkristallneutronenbeugung.^[6] Ein Netzwerk von Wassermolekülen wurde in den Strukturen einer Vielzahl an Calix[n]arenen beschrieben.^[6,16]

Die genaue Bestimmung von Wassermolekülen ist mit Röntgenbeugungsmethoden aufgrund des bekanntlich geringen Streufaktors von Wasserstoffatomen schwierig. Die Einkristallneutronenbeugung wurde jedoch eingesetzt, um die genaue Position von Wassermolekülen zu ermitteln.^[6] Die Protonen-detektierte NMR-Spektroskopie ist eine weitere wichtige Technik, mit der sich Wassermoleküle in chemischen und biologischen Zusammenhängen direkt nachweisen lassen, wobei sie insbesondere von der Empfindlichkeit der chemischen Verschiebung der Protonen gegenüber der chemischen Umgebung und der Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen profitiert.^[17] Dies ermöglicht die Untersuchung von Wassermolekülen, die an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind, was zu stärker entschirmten Resonanzen führt. Protonen, die an Wasserstoff- π -Bindungen beteiligt sind und sich daher oberhalb einer aromatischen Ebene befinden, dürften dagegen niedrigere Resonanzfrequenzen aufweisen (stärker abgeschirmt), was auf die zirkulierende Elektronenwolke in aromatischen Einheiten (Ringstromeffekte) zurückzuführen ist.^[18] Die Aromatizität wird beispielsweise auf der Grundlage quantenchemisch berechneter kernunabhängiger Werte für die chemische Verschiebung definiert (*nucleus independent chemical-shift values*),^[19,20] die auch im festen Zustand ermittelt wurden.^[21] Die Entwicklung der schnellen Magic-Angle-Spinning (MAS)-Technologie, mit der typischerweise Probenrotationsfrequenzen von 110 kHz (oder sogar 150–170 kHz^[22,23]) erreicht werden können, bietet heutzutage eine ausreichende Auflösung für die Untersuchung von Protonen-detektierten Spektren auch im Festkörper, die hauptsächlich bei Biomakromolekülen (für eine aktuelle Übersicht siehe^[24]), aber beispielsweise auch in der Pharmazie (für ausgewählte Beispiele siehe^[25,26,27]) angewandt wird, die in früheren Jahrzehnten ein Bereich war, der nur der NMR im Lösungszustand vorbehalten war. Zusätzlich zum schnellen MAS wurde über einen Ansatz berichtet, der reine isotrope Protonen-Festkörper NMR-Spektren liefert.^[28] Protonen-detektierte Festkörper NMR bei langsameren MAS-Frequenzen ($< 35 \text{ kHz}$) wurde bereits erfolgreich zur Untersuchung supramolekularer Wirt-Gast-Wechselwirkungen eingesetzt,^[29,30] beispielsweise durch den Nachweis der zu tiefen Frequenzen verschobenen ^1H -Resonanzen von Gastmolekülen (Toluol und Pyridin) in *p*-tert-Butylcalix-

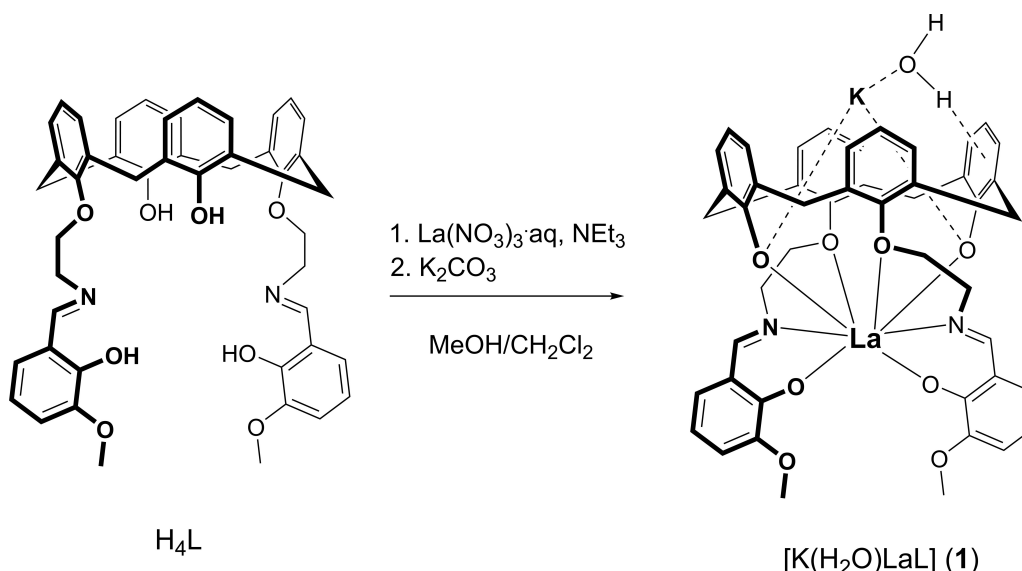
[4]aren-Komplexen, was eine Strukturbestimmung mittels der “NMR-Kristallographie” ermöglicht.^[30,31]

Wir berichten hier über einen neuartigen, Vanillylamin-beinhaltenden Calix[4]aren- $\text{La}^{3+}/\text{K}^{+}$ -Komplex, der ein einzelnes Wassermolekül im Calix[4]aren-Hohlraum durch eine Kombination von drei Arten nicht-kovalenter Wechselwirkungen beherbergt, was ihn zu einem geeigneten Ziel für die Erforschung der jüngsten Fortschritte auf dem Gebiet der Festkörper NMR zur Untersuchung solcher Wechselwirkungen macht. Festkörper-NMR-Experimente mit einer MAS-Frequenz von 100 kHz ermöglichen nicht nur die spektroskopische Charakterisierung des eingeschlossenen Wassermoleküls, sondern auch eine vollständige Strukturuntersuchung des Komplexes. Die hohe Magnetfeldstärke (28.2 T entsprechend 1200 MHz Protonen-Larmor-Frequenz^[32]) macht eine spezifische Isotopenmarkierung überflüssig, und eine Zuordnung der NMR-Resonanzen durch Protonen-detektierte heteronukleare ^{13}C , ^1H -Korrelationsexperimente wird möglich, einschließlich der spektroskopischen Identifizierung der eingeschlossenen Wassersignale. Dichtefunktionaltheoretische (DFT)-Berechnungen unterstützen die Resonanzzuordnungen. Die ungewöhnlichen, stark abgeschirmten Resonanzen der Wasserprotonen deuten tatsächlich auf den Einschluss eines isolierten Wassermoleküls hin. DFT-Berechnungen wurden ebenfalls durchgeführt, um die Rolle einer Wasserstoff- π -Wechselwirkung auf die beobachteten Werte der chemischen Protonenverschiebung weiter zu entschlüsseln, und zeigen, dass ein maximaler Abschirmungseffekt von etwa -1.5 ppm für Wasserstoff- π -Wechselwirkungen möglich ist. Unsere Festkörper NMR-Ansätze lassen sich auf den Nachweis von Protonen erweitern, die an schwachen, nicht-kovalenten Wechselwirkungen beteiligt sind, die einen ganzen Zweig von Molekülerkennungsvorgängen in der Chemie und Biologie bestimmen. Ein besonders wichtiges Beispiel ist der heute intensiv diskutierte Bereich der Flüssig-Flüssig-Phase-separation, der oftmals durch Kationen- π -Wechselwirkungen bestimmt zu sein scheint, was die fundamentale Rolle solcher Wechselwirkungen in biologischen Prozessen verdeutlicht.^[33]

Ergebnisse und Diskussion

Das mit Vanillylamin modifizierte Calix[4]aren, im Folgenden als H_4L abgekürzt, wurde nach einem publizierten Verfahren hergestellt.^[34] Die Behandlung des Triethylammoniumsalzes von H_4L mit Lanthan(III)-nitrathexahydrat und Kaliumcarbonat in einem Molverhältnis von 1:1:1 bei Raumtemperatur in einer $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -Lösung (1:1) ergibt reproduzierbar eine blassgelbe Lösung, aus der der blassgelbe neutrale Komplex $[\text{K}(\text{H}_2\text{O})\text{LaL}]$ (Verbindung **1**) in nahezu quantitativer Ausbeute ausfällt (Schema 1). Die Struktur des diamagnetischen $\text{K}^{+}/\text{La}^{3+}$ -Komplexes in Lösung wurde durch Massenspektrometrie und ein-, sowie zweidimensionale NMR-Spektroskopie in Lösung untersucht (siehe Abbildungen S1–S10).

Blassgelbe Einkristalle von $[\text{K}(\text{H}_2\text{O})\text{LaL}]$ (**1**), die sich für die röntgenkristallografische Analyse^[35] eignen, wurden



Schema 1. Synthese des neutralen La-Komplexes **1** ausgehend von dem mit Vanillylamin-modifizierten Calix[4]aren H_4L .

aus CH_2Cl_2 - d_2 -Lösungen gewonnen, die für die NMR-Untersuchungen verwendet wurden (zur röntgenkristallografischen Charakterisierung des freien Liganden H_4L siehe Supporting Informationen und Abbildung S11 darin^[36]). Die Kristallstruktur von **1** umfasst neutrale $[\text{K}(\text{H}_2\text{O})\text{LaL}]$ -Komplexe, die durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden sind (Abbildung 1). Das Kaliumion befindet sich im Calix[4]aren-Hohlraum und wird von zwei Phenolat-O-Atomen und zwei Arylringen des Calix[4]arens sowie einem Wassermolekül koordiniert. Die $\text{K}^+ \cdots \eta^6$ -Aren (Schwerpunkt)-Abstände von 2.94 Å und 2.97 Å unterscheiden sich geringfügig, liegen aber in einem typischen Bereich für $\text{K}^+ \cdots \pi$ Wechselwirkungen.^[37,38] Die freie Koordinationsstelle des K^+ -Ions wird durch einen Vanillinring eines benachbarten Komplexes abgeschirmt. Dieser intermolekulare $\text{K}^+ \cdots \eta^6$ -Aren-Abstand (Schwerpunkt) von 4.36 Å ist jedoch recht lang und lässt vermuten, dass das π -System dieses Rings nicht mit dem K^+ -Ion wechselwirkt. Das einzelne H_2O -Molekül in **1** scheint an drei nicht-kovalenten Wechselwirkungen beteiligt zu sein. Die $\text{K}^+ \cdots \text{OH}_2$ -Wechselwirkung kann als elektrostatische "Ionen-Dipol"-Wechselwirkung betrachtet werden, und ihr Abstand (2.71 Å) ist typisch für achtfach koordinierte K^+ -Wasserkomplexe.^[39,40] Das Wassermolekül ist außerdem an einer intramolekularen $\text{HOH} \cdots \pi$ Wechselwirkung mit einem der Phenolatringe beteiligt, wie der relativ kurze $\text{O} \cdots \text{Aren}$ -Abstand (Schwerpunkt) von 3.24 Å belegt.^[34,41] So wurde experimentell ein Wert von 3.3 Å für den Abstand zwischen dem Massenschwerpunkt von Wasser und dem $\text{C}_6\text{H}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -Komplex ermittelt.^[14] Das Wassermolekül bildet auch eine schwache intermolekulare Wasserstoffbrücke mit einer La-gebundenen Aryloxidgruppe eines benachbarten Komplexes ($\text{O9} \cdots \text{O5}'$ 2.95 Å). Obwohl beide H-Atome in den endgültigen Fourier-Karten lokalisiert werden konnten, sind ihre genauen Positionen aufgrund der Schwierigkeiten, sie bei der erreichten Auflösung der Elektronendichte genau zu lokalisieren, schwer zu bestimmen.^[42] Das ATR-FTIR-Spek-

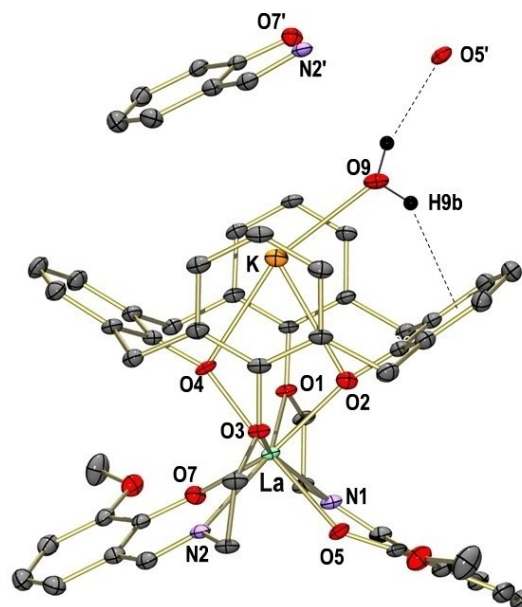


Abbildung 1. Molekülstruktur des $[\text{K}(\text{H}_2\text{O})\text{LaL}]$ -Komplexes im festen Zustand (50%ige thermische Ellipsoide). Die H-Atome (außer H_2O) sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Die gestrichelten Linien beziehen sich auf die Wasserstoffbrückenbindungen $\text{H}_2\text{O} \cdots \pi$ und $\text{HOH} \cdots \text{O}$. Ausgewählte Abstände in Å: $\text{La} \cdots \text{O1}$ 2.732(4), $\text{La} \cdots \text{O2}$ 2.336(4), $\text{La} \cdots \text{O3}$ 2.692(4), $\text{La} \cdots \text{O4}$ 2.349(4), $\text{La} \cdots \text{O5}$ 2.398(4), $\text{La} \cdots \text{O7}$ 2.360(4), $\text{La} \cdots \text{N1}$ 2.643(6), $\text{La} \cdots \text{N2}$ 2.672(5), $\text{K} \cdots \text{O2}$ 3.117(5), $\text{K} \cdots \text{O4}$ 2.801(4), $\text{K} \cdots \text{O9}$ 2.713(6), $\text{O9} \cdots \text{O5}'$ 2.950(8), $\text{O1}(\text{arene})^{\text{centroid}} \cdots \text{O}-(3)\text{arene}^{\text{centroid}}$ 5.8135(2). Verwendeter Symmetriecode zur Erzeugung äquivalenter Atome: $1+x, y, z$ (').

trum von $[\text{K}(\text{H}_2\text{O})\text{LaL}]$ (Abbildung S12) zeigt zwei Banden für OH-Streckschwingungen bei 3574 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} . Diese Werte sind gegenüber den für isolierte H_2O -Moleküle berichteten Werten rot verschoben, wie es für das Vorhandensein von Wasserstoffbrückenbindungen zu erwarten ist.^[14] Dieser Trend wird auch qualitativ durch Schwingungs-

frequenzberechnungen auf dem semiempirischen GFN2-xTB^[43] Theorieniveau unter Verwendung des Single-Point-Hessian (SPH)-Ansatzes^[44] reproduziert (siehe Supporting Informationen, z.B. Tabelle S1, für weitere Details). Die La^{3+} -Ionen werden von vier Calix[4]aren-O-Atomen und zwei Imin-N- und -O-Atomen der anhängenden Vanillylimin-Schiff-Base-Einheiten achtfach koordiniert. Die Koordinationsumgebung lässt sich am besten als zweifach überkapptes trigonales Prisma beschreiben, wie der Formsymmetriefaktor^[45] von 4.13 nahelegt (Tabelle S2). Die La-O- und La-N-Abstände sind typisch für die Koordinationszahl 8 und reichen von 2.33 bis 2.73 Å.^[46]

Das ^{13}C NMR-Spektrum von **1** in Lösung (Abbildung 2a, blau) zeigt 14 Signale für das Calix[4]aren-Fragment und sechs Signale für die beiden Salicylidenfragmente, was auf eine zeitlich gemittelte C_2 -Symmetrie und/oder einen schnellen Austausch von K^+ -gebundenen Co-Liganden schließen lässt. C_2 -Symmetrie könnte auch entstehen, wenn die beiden freien Koordinationsstellen des K^+ -Ions von identischen Lösungsmittelmolekülen ($\text{L}' = \text{H}_2\text{O}$) besetzt sind, wie in Schema 2 dargestellt. In der Tat wurde über solche K^+ -Koordinationsumgebungen berichtet, wie zum Beispiel im Komplex $[\text{K}(\text{L}')_2\text{Ti}(\text{calix[4]arene})(\text{acac})]$ mit $\text{L}' = \text{MeOH}$ oder THF.^[47] Es ist bekannt, dass das ^{13}C -Signal für C-

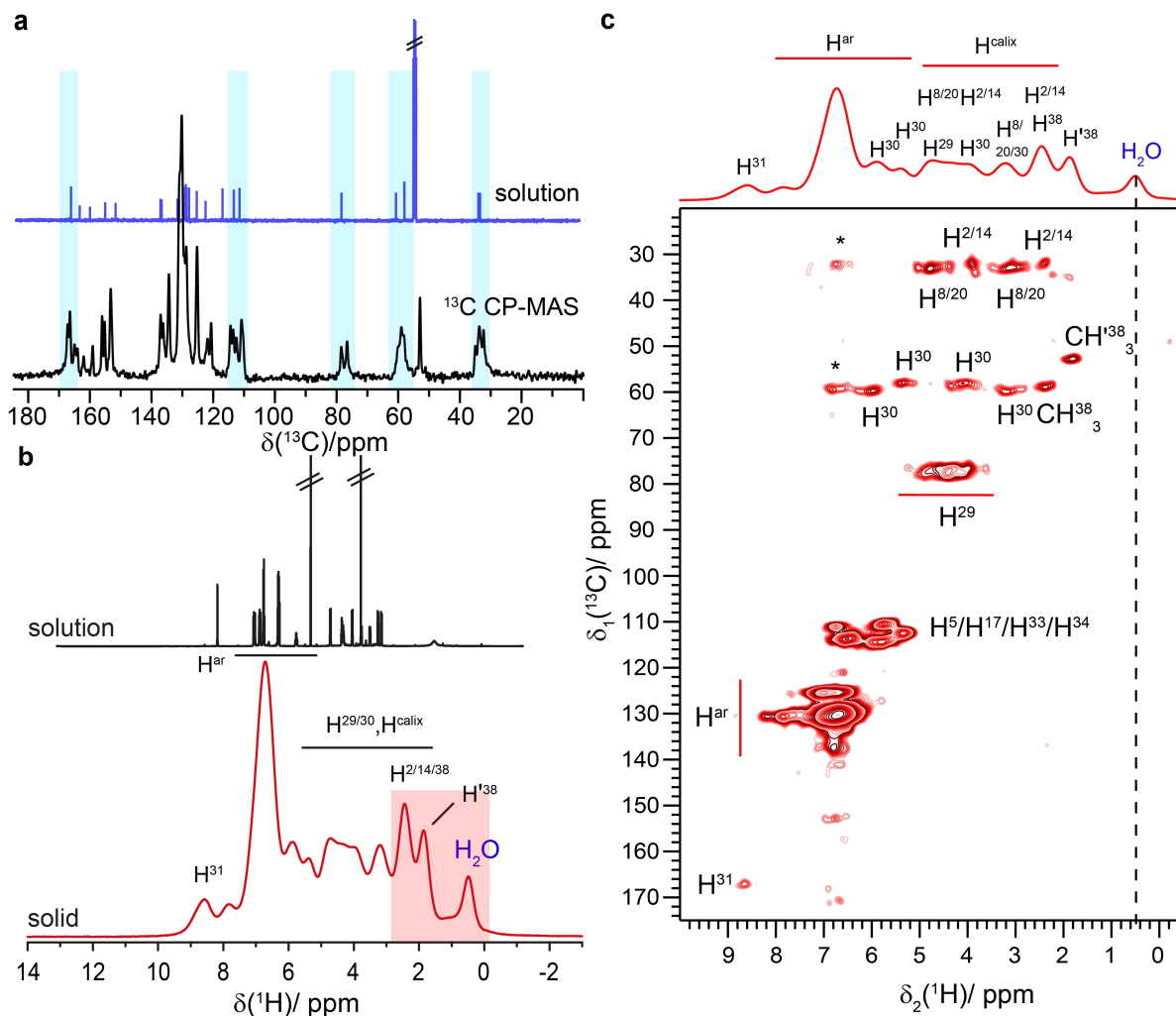
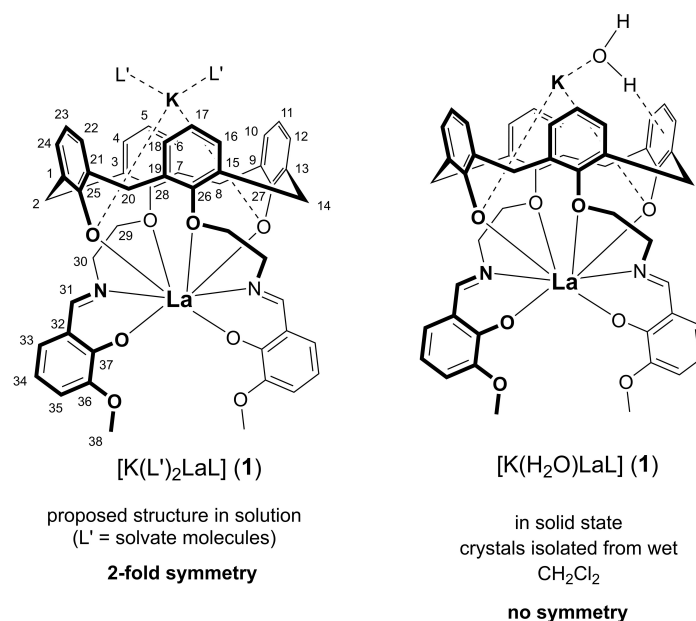


Abbildung 2. Die spektroskopische NMR-Charakterisierung von **1** im festen Zustand wird mit schnellem MAS und einem hohen statischen Magnetfeld erreicht. a) ^{13}C NMR-Spektrum in Lösung, aufgenommen bei 11.7 T (blau) und ^{13}C -detektiertes ^1H , ^{13}C -CP-MAS NMR-Spektrum im festen Zustand von **1** (schwarz), aufgenommen bei 60 kHz MAS und 16.4 T. Die blau schattierten Spektralbereiche zeigen die im festen Zustand beobachtete Resonanzauflösung. b) ^1H -detektiertes MAS-Spektrum von **1**, aufgenommen bei 100 kHz MAS und 28.2 T. Das obere Spektrum stellt das NMR-Spektrum in Lösung dar, aufgenommen bei 11.7 T. Einige Resonanzzuordnungen (see below) sind im Spektrum angegeben. Die rot hervorgehobenen Resonanzen sind in Lösung nicht vorhanden. c) $h\text{CH}$ -Korrelationsspektroskopie ermöglicht eine Resonanzzuordnung. 2D- $h\text{CH}$ -Korrelationsspektrum von **1** in natürlicher Häufigkeit, aufgenommen bei 100 kHz MAS und 28.2 T externer Magnetfeldstärke. Das niedrigste Konturniveau ist bei der 2-fachen Rausch-RMSD aufgetragen. Der Abstand der Konturlevel beträgt 1.1. Das ^1H -MAS-Spektrum, das unter denselben experimentellen Bedingungen aufgenommen wurde, ist oberhalb des 2D-Experimentes in Rot dargestellt. Die Zuordnungen wurden durch Vergleich mit dem ^{13}C -Spektrum in Lösung aus (a) ermittelt. Die Nummerierung der Atome ist in Schema 1 angegeben. Die vertikale gestrichelte Linie kennzeichnet die Position der chemischen Verschiebung der eingelagerten Wasserresonanzen bei niedrigen ppm-Protonen. * zeigen Kontakte zwischen verschiedenen C-H-Gruppen an.



Schema 2. Symmetriereduktion von **1** beim Übergang von der Lösung zum festen Zustand. Die hier verwendete Atomnummerierung ist auf der linken Seite angegeben.

Atome, die phenolische O-Atome tragen, stark vom Protonierungszustand und der Umgebung abhängt,^[48,49] es reicht von Grenzwerten von etwa 154 ppm für die neutrale PhOH-Form bis zu ≈ 174 ppm für nackte PhO-Anionen (in CH₂Cl₂-Lösung). Die Werte der chemischen Verschiebung für die entsprechenden C-Atome in **1** liegen bei 160.7 ppm für die anhängenden Vanillylimin-Gruppen bzw. bei 164.1 ppm für das Calix[4]aren-Gerüst. Diese Werte weichen deutlich von dem Wert von 174 ppm ab, der für nackte Phenolatanionen ermittelt wurde, was ein weiterer Beleg dafür ist, dass die Aryloxidgruppen mit den K⁺- und La³⁺-Ionen wechselwirken. Das ¹H NMR-Spektrum von **1** (Abbildung S13) zeigt auch eine Resonanz bei 1.4 ppm, die freiem Wasser im Lösungsmittel CD₂Cl₂ zugeordnet wird.^[50]

Anschließend führten wir Festkörper NMR-Experimente durch und nahmen ¹³C-detektierte ¹H, ¹³C-Kreuzpolarisations (CP)-MAS-Experimente auf. Der Vergleich von Lösungs- und Festkörper NMR-Spektren ist in Abbildung 2a dargestellt. Interessanterweise zeigen mehrere ¹³C-Resonanzen eine Aufspaltung der Resonanzen, die in Lösung nicht beobachtet wurde, was auf kristallografisch unterschiedliche Spezies hinweist (in Abbildung 2a blau hervorgehoben). Wir führen diesen Effekt auf eine strukturelle Inäquivalenz der beiden Vanillylimin-Schiffbaseneinheiten und damit auf einen Bruch der C₂-Symmetrie zurück, die in Lösung vorhanden ist (wie in Schema 2 dargestellt). Dies steht im Einklang mit der Kristallstruktur, in der die unsymmetrische Koordinationsgeometrie um das K⁺-Ion (eingeschlossenes Wassermolekül) für die Symmetrieverringerung verantwortlich ist (Abbildung 1).

Protonen-detektierte Festkörper NMR bei schnellen MAS-Frequenzen sollte einen direkten Nachweis des eingeschlossenen Wassermoleküls ermöglichen und damit weitere Einblicke in das Bindungsverhalten liefern und unsere

bisherigen Erkenntnisse aus der Röntgenstruktur erweitern. Abbildung 2b zeigt die ¹H-detektierten MAS-Spektren von **1**, die bei 100 kHz MAS und einem Magnetfeld von 28.2 T aufgenommen wurden, wobei nur Probenmengen im Submilligrammbereich verwendet wurden. Wir beobachten die erwartete Zunahme der spektralen Auflösung mit zunehmender MAS-Frequenz, wie er in biologischen und chemischen Kontexten aufgrund einer effizienteren Ausmittlung der durch homonukleare dipolare Protonenkopplung induzierten Verbreiterung bei schnellem MAS^[24,51,52] berichtet wurde (siehe Abbildung S13 und S14). Die homogene Verbreiterung bei 1200 MHz ist für die meisten Resonanzen geringer als bei 850 MHz (Abbildung S14), was den Vorteil von hohen stationären Magnetfeldern unterstreicht.

Insgesamt ist die spektrale Auflösung bei 1200 MHz höher als bei 850 MHz (siehe Abbildung S15 für einen Vergleich mit dem Spektrum bei 850 MHz), obwohl die Protonenlinienbreiten in **1** erheblich durch inhomogene Verbreiterungseffekte beeinflusst werden, die entweder durch strukturelle Heterogenitäten (z. B. leichte strukturelle Störungen in den aromatischen Einheiten) oder anisotrope magnetische Suszeptibilitätseffekte verursacht werden.^[53,54,55,56] Man beachte, dass zusätzliche spektrale Überlappungen in solchen Spektren aus der kristallographischen Inäquivalenz der beiden Vanillylimin-Schiff-Baseneinheiten und dem lokalen C₂-Symmetriebruch, der durch das eingeschlossene Wassermolekül hervorgerufen wird, resultieren (siehe oben), was **1** zu einem besonders herausforderndem Zielobjekt für die Festkörper NMR macht. Interessanterweise zeigt das Festkörper-NMR-Spektrum zusätzliche Resonanzen bei niedrigen ppm-Werten (0.4, 1.8 und 2.4 ppm), die in Lösung nicht beobachtet werden (in Abbildung 2b rot hervorgehoben). An dieser Stelle spekulieren wir, dass mindestens eine der zusätzlichen Resonanzen

zen, die im Festkörper-NMR-Spektrum bei niedrigen Frequenzen erscheinen, dem Wassermolekül zugeordnet werden könnte, das im Calixaren-Teil eingeschlossen ist und kristallographisch beobachtet wurde (siehe Abbildung 1). Für isolierte Wasserprotonenresonanzen in der Gasphase wurden chemische Verschiebungswerte um 0 ppm beschrieben, wohingegen flüssiges Wasser bei deutlich höheren chemischen Verschiebungswerten (um 4.8 ppm) im Spektrum erscheint.^[57,58] Stark niederfrequent verschobene Protonenwasserresonanzen wurden bereits im Festkörper nachgewiesen, beispielsweise für Wassermoleküle, die an kohlenstoffhaltigen Materialien sorbiert sind.^[59–61]

Um festzustellen, welche der Protonenresonanzen zu dem eingeschlossenen Wassermolekül gehören, haben wir ein Protonen-detektiertes CP-basiertes 2D-hCH-Spektrum mit kurzen CP-Kontaktzeiten aufgenommen. Dieses Experiment filtert Protonen heraus, die kein direkt gebundenes Kohlenstoffatom besitzen. Die Verfügbarkeit eines hohen stationären Magnetfelds (1200 MHz) in Kombination mit schnellem MAS (100 kHz) ermöglichte die Aufnahme eines solchen Spektrums in nur 22 Stunden Messzeit unter Verwendung von Submilligramm-Mengen einer nicht Isotopenmarkierten Probe. Abbildung 2c zeigt das hCH-Spektrum und die erhaltenen Resonanzzuordnungen, wobei zuvor zugeordnete ¹³C NMR-Verschiebungen in Lösung als Orientierung dienen (siehe Tabelle 1). Und tatsächlich fehlt die Resonanz bei 0.4 ppm (markiert mit einer vertikalen gestrichelten Linie) im Spektrum, was die Zuordnung zum eingeschlossenen Wassermolekül bestätigt. Die gleiche Beobachtung macht man beim Vergleich eines 1D-hcH-Spektrums mit dem ¹H-MAS-Spektrum, in dem ebenfalls die Resonanz bei 0.4 ppm fehlt (Abbildung S16). Die beiden anderen Resonanzen bei niedrigen Frequenzen (1.8 und 2.4 ppm), die in den NMR-Spektren im gelösten Zustand nicht vorhanden sind, werden den Protonen der Methylgruppe (¹H³⁸/¹H³⁸) und des Calixarens (¹H²/¹H¹⁴) zugeordnet. Die Beobachtung von zwei Methylgruppen, die beide auf der NMR-Zeitskala schnell rotieren, wird durch ihre kristallografische Inäquivalenz unterstützt, was zeigt, dass die Protonen-detektierte Festkörper NMR sehr empfindlich ist, wenn

es darum geht, die kleinen strukturellen Unterschiede in den beiden Vanillylimin-Schiff-Basen-Einheiten zu detektieren. Wir haben auch ¹³C-detektierte dipolare Dephasierungs-CP-MAS-Spektren aufgenommen, in denen CH- und CH₂-Gruppen stark abgeschwächt sind (oder sogar verschwinden), während quartäre Kohlenstoffatome und Methylgruppen sichtbar bleiben (siehe Abbildung S17, auch für einen Vergleich mit dem Spektrum in Lösung einschließlich Resonanzzuordnungen). Und in der Tat weisen die beiden Methylgruppen unterschiedliche ¹³C chemische Verschiebungswerte auf (53 und 59 ppm), was die Resonanzzuordnungen weiter unterstützt. Unter den verwendeten experimentellen Bedingungen sind wir sogar in der Lage, die Intra-Methylen-Protonen (z. B. ¹H³⁰, ¹H⁸/¹H²⁰ und ¹H²/¹H¹⁴) zu unterscheiden, die signifikante Unterschiede in der chemischen Verschiebung aufweisen, wie sie auch bei der NMR im Lösungszustand beobachtet wurden. Die Resonanz mit der höchsten Frequenz (8.7 ppm) wird dem Iminoproton der Schiffbase zugeordnet.

Als Nächstes nahmen wir ein 2D-¹H-¹H-Einzelquanten-(SQ)/Doppelquanten(DQ)-Korrelationsspektrum bei 100 kHz MAS unter Verwendung der Back-to-Back (BaBa)-Sequenz^[62] mit 80 µs Mischzeit auf, um die Zuordnung der Resonanz bei 0.4 ppm zu einem Wassermolekülproton weiter zu unterstützen und die Position der zweiten Wasserprotonenresonanz zu klären (Abbildung 3a). In dem Fall, in dem beide Wasserprotonen eine ähnliche Resonanzfrequenz in der Nähe von 0.4 ppm aufweisen (nahezu entartete chemische Verschiebungen), sollte ein Korrelationspeak bei der Summe der beiden Werte der chemischen Verschiebung (0.8 ppm) in der indirekten Dimension erscheinen. Und tatsächlich wird dies für die dem Wassermolekül zugeordnete Resonanz bei niedrigen ppm-Werten beobachtet. Die Wasserprotonen haben also innerhalb der experimentell erzielten Linienbreiten ähnliche Werte für die chemische Verschiebung. Außerdem ist die Peak-Intensität der Resonanz bei 0.4 ppm mit zwei Protonen vereinbar, wenn man sie beispielsweise mit der Intensität der Imino-Protonen bei 8.7 ppm vergleicht. Das BaBa-Spektrum wird außerdem zur Unterstützung der bisher abgeleiteten Resonanzzuordnungen verwendet (siehe die blau gestrichelten horizontalen Linien in Abbildung 3a, die Protonen in unmittelbarer räumlicher Nähe zeigen). Insbesondere die chemisch unterschiedlichen Protonen der Methylengruppen sind deutlich zu erkennen. Darüber hinaus haben wir ¹H-¹H-Spektren auf der Grundlage der Spin-Diffusion (SD) mit unterschiedlichen Mischzeiten aufgenommen (siehe Abbildung 3b für das Spektrum mit 100 ms Mischzeit und Abbildung S18 für die Spektren mit 10 und 50 ms Mischzeit). Solche Spektren werden häufig für die Zuordnung von Protonenresonanzen verwendet,^[63,64] obwohl ihre Interpretation im vorliegenden Fall aufgrund der erheblichen spektralen Überlappung in den 2D-Spektren, der Abhängigkeit des Spin-Diffusions-Mechanismus von den Unterschieden in der chemischen Verschiebung und der MAS-Frequenz sowie ihrer allgemein mangelnden Selektivität schwierig bleibt. Das Spektrum bei langen Mischzeiten (Abbildung 3b) zeigt jedoch deutlich Kreuzpeaks und damit Spin-Diffusion für die Wasserresonanz bei niedrigen ppm-Werten zu weiteren

Tabelle 1: Vergleich der Werte für die chemische Verschiebung von Protonen in Festkörper- und Flüssig NMR-Experimenten.

Protonenarten	$\delta^{\text{fest}}(^1\text{H})$ [ppm]	$\delta^{\text{Lösung}}(^1\text{H})$ [ppm]
H ₂ O	0.4	n.d. ^[a]
H ³⁸ / ¹ H ³⁸	1.8; 2.4	3.8
H ³⁰	3.2/6.0; 4.1/5.4	3.5/5.8
H ²⁹	4.3	4.4
H ⁸ / ¹ H ²⁰	3.1/4.8	3.3/4.7
H ² / ¹ H ¹⁴	2.4/3.9	3.2/4.1
H ⁵ / ¹ H ¹⁷ / ¹ H ³³ / ¹ H ³⁴	5.3–6.8	6.3–6.8
H ³¹	8.7	8.2

[a] Das Fehlen der Resonanz im NMR-Spektrum im gelösten Zustand ist möglicherweise auf einen schnellen Austausch mit dem restlichen H₂O-Gehalt im CD₂Cl₂-Lösungsmittel zurückzuführen. Für H³⁸/¹H³⁸ werden zwei aufgelöste Resonanzen festgestellt, die auf die kristallografische Ungleichheit der beiden Vanillylimin-Schiffbaseneinheiten zurückzuführen sind.

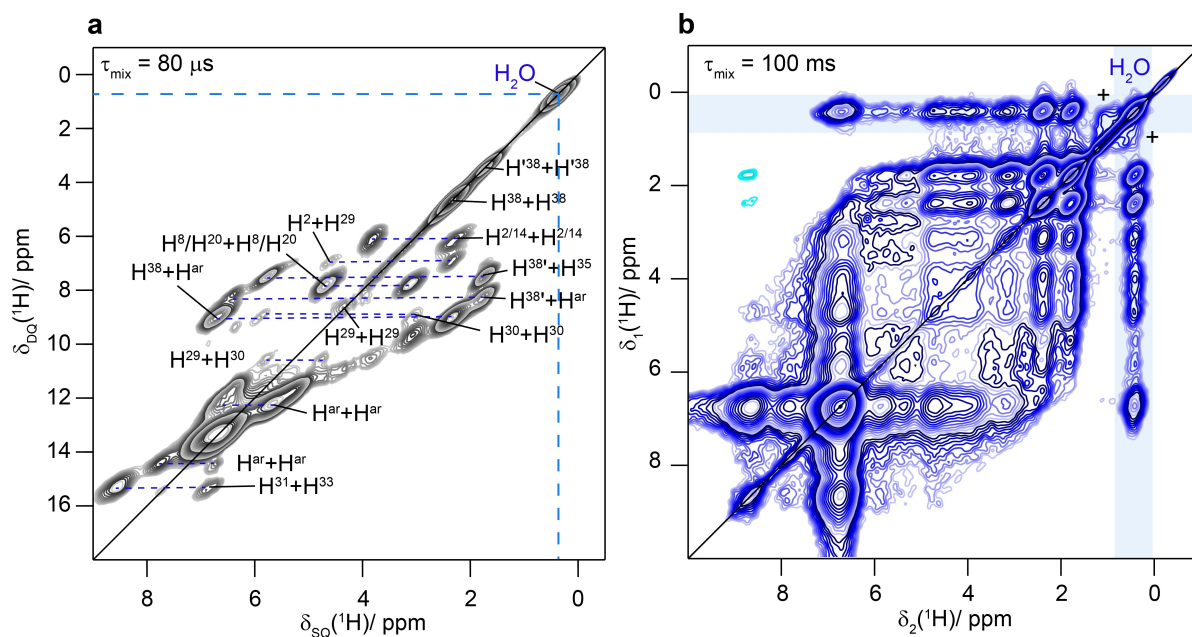


Abbildung 3. ^1H - ^1H -Korrelationsspektroskopie zeigt die räumliche Nähe des eingeschlossenen Wassermoleküls. a) SQ-DQ- ^1H -Spektrum von **1** unter Verwendung von BaBa-Wiedereinkopplung mit 80 μs Mischzeit bei 100 kHz MAS und 28.2 T. Die räumliche Nähe ist durch horizontale blau-gestrichelte Linien hervorgehoben. Die schwarze durchgezogene Linie kennzeichnet die Doppelquantendiagonale. Die niedrigste Konturebene ist beim 15-fachen RMSD des Rauschens aufgetragen. Es werden 64 Konturstufen mit einer Schrittweite von 1.1 gezeigt. b) ^1H - ^1H -Spindiffusionsbasiertes Spektrum von **1**, aufgenommen bei 100 kHz MAS und 20.0 T mit Mischzeiten von 100 ms. Die niedrigste Konturebene ist bei der 8-fachen Rausch-RMSD aufgetragen. Es werden 64 Konturstufen mit einer Schrittweite von 1.1 gezeigt. Die blauen Rechtecke heben Korrelationspeaks hervor, die Informationen über die räumliche Nähe des eingeschlossenen Wassers kodieren. Die cyanfarbenen Peaks stellen negative Konturwerte dar. + zeigt an, dass möglicherweise ein zweites Wassermolekül in dem Komplex eingeschlossen ist.

Resonanzen der Lanthanidkomplexe, was ein klarer Beweis dafür ist, dass wir tatsächlich ein eingeschlossenes Wassermolekül nachweisen. Interessanterweise werden weitere Kreuzpeaks für die Resonanz mit niedriger Intensität bei ≈ 1.1 ppm beobachtet, möglicherweise ein zweites Wassermolekül, das im Komplex eingeschlossen ist (in Abbildung 3b mit + gekennzeichnet).

Wir haben auch mehrere Kreuzpeaks mit den Methylgruppenprotonen mit negativer Intensität in den ^1H - ^1H -Spektren beobachtet (d.h. anderes Vorzeichen relativ zur Diagonalen), die bei kürzeren Mischzeiten besonders intensiv sind (Abbildung S18), was möglicherweise auf inkohärente Kreuzrelaxationseffekte zurückzuführen ist, die durch die schnell rotierenden Methylgruppen induziert werden, wie sie in NOESY-Spektren^[65] bei kurzen Korrelationszeiten beobachtet werden,^[66] was für den vorliegenden Fall noch weiter untersucht werden muss. Negative Kreuzpeaks in auf Spin-Diffusion basierenden Spektren wurden ebenfalls berichtet, die auf einen kohärenten Mechanismus zurückzuführen sind,^[67] was ebenfalls eine mögliche Erklärung für die beobachteten negativen Kreuzpeaks darstellt. Interessanterweise zeigt das SD-Spektrum mit der kürzesten Mischungszeit von 10 ms (Abbildung S18) bereits einen Kontakt zwischen den Wasserprotonen und einer Methylgruppe, der nur durch einen intermolekularen Kontakt realisiert werden kann, während die kürzeren Kontakte zu den aromatischen

Protonen unbeobachtet bleiben, was höchstwahrscheinlich auf einen ineffizienten SD-Prozess aufgrund der großen Unterschiede in der chemischen Verschiebung zurückzuführen ist.^[68]

Um die Zuordnung der stark abgeschirmten Resonanz zum gebundenen Wassermolekül weiter zu untermauern, haben wir uns DFT-Berechnungen bedient. Für den Komplex **1** im Vakuum sind die am stärksten abgeschirmten Protonen die des Wassermoleküls mit -0.60 und 0.03 ppm auf der PBE0/pcSseg-2-Theorieniveau in angemessener Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert (0.4 ppm, siehe unten). Verbindung **1** ist eine besonders geeignete Verbindung, um den Einfluss der Wasserstoff- π -Wechselwirkung und damit der aromatischen Ringstromeffekte auf die Werte der chemischen Verschiebung der Wasserprotonen weiter zu untersuchen. Um den Beitrag dieser Wechselwirkung von anderen lokalen Effekten auf die magnetische Abschirmung der Wasserprotonen zu trennen, haben wir Berechnungen unter Verwendung eines Modells durchgeführt, das aus der Kristallstruktur extrahiert wurde und ein Wasser- und ein Benzolmolekül mit relaxierten Positionen der Wasserstoffatome umfasst (über eine Constraint-Optimierung unter Verwendung des $r^2\text{SCAN-3c}$ ^[69] Composite-Dichtefunktionals). Abbildung 4 zeigt die Abstandsabhängigkeit der chemischen Verschiebung der Wasserprotonen (angegeben als relative Änderung in Bezug auf die Dissozia-

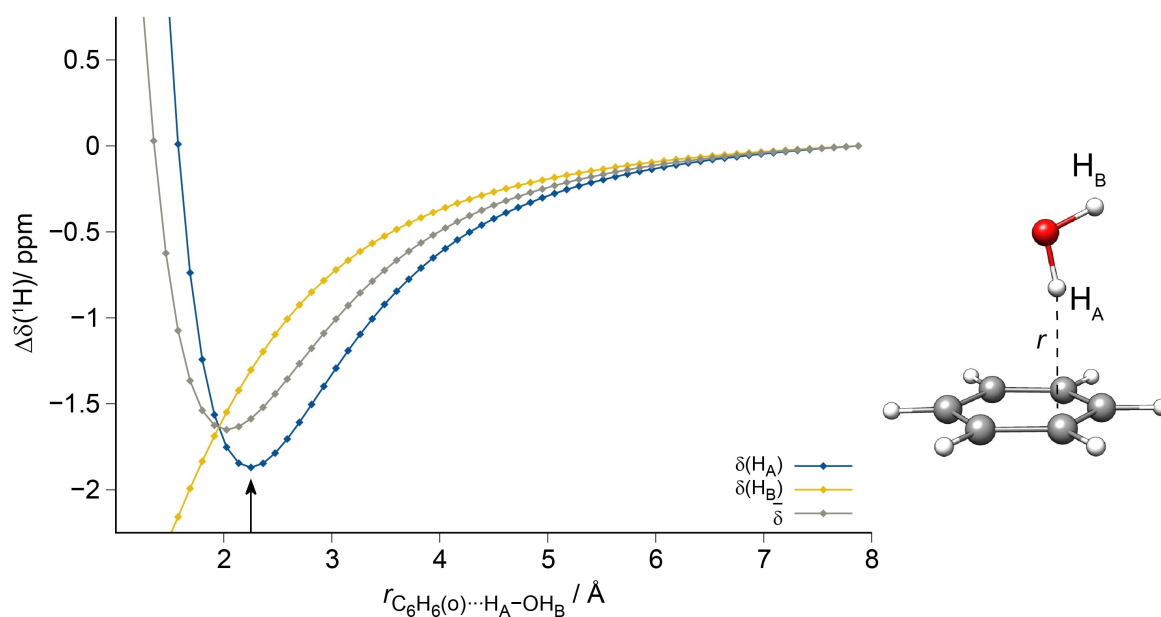


Abbildung 4. Die Protonen chemische Verschiebung in der NMR ist ein empfindlicher Indikatoren für Wasserstoff- π -Wechselwirkungen, wie quantenchemische Berechnungen zeigen. Relative (in Bezug auf die Dissoziationsgrenze) chemische ^1H NMR-Verschiebungen $\Delta\delta$ eines Wassermoleküls (Protonen H_A , H_B und ihr Mittelwert) in Abhängigkeit von seinem Abstand zu einem Benzolmolekül, dargestellt als Projektion des H_A -Atoms auf die aromatische Ebene. Die Berechnungen wurden unter Verwendung der PBE0-Dichtefunktionalnäherung mit dem pcSseg-2-Basissatz durchgeführt (Einzelheiten siehe Supporting Information). Der Pfeil gibt den Abstand an, der in der Kristallstruktur von Verbindung 1 gefunden wurde.

tionslimit, $\Delta\delta$) von der Benzolebene, wie sie auf der PBE0/pcSseg-2^[70,71]-Theorieniveau berechnet wurde (die durch hochgenaue Coupled Cluster-CCSD(T)/TZ + extrap^[72–78]-Rechnungen bestätigt wird; siehe hierzu Abbildung S19 in den Supporting Informationen und weitere technische Details). Die Kurve des der Benzol-Ebene zugewandten Protons (H_A) ähnelt einer Potentialenergie-Kurve mit einer maximalen Änderung der chemischen Verschiebung von -1.9 ppm für den Abstand von 2.25 Å, was dem Wasserstoff-Benzol-Abstand in der Kristallstruktur von Verbindung 1 entspricht. Das zweite Wasser-Proton (H_B) weist bei dem gemessenen Abstand eine viel geringere Änderung der chemischen Verschiebung auf, da es von der aromatischen Ebene weg zeigt und somit den Ringstromeffekten weniger ausgesetzt ist. Diese Analyse zeigt deutlich, dass NMR selbst empfindlich genug ist, um die Beteiligung von Protonen an solchen Wechselwirkungen zu untersuchen, was z. B. in Biomakromolekülen von besonderer Bedeutung ist.^[12] Wie bereits erwähnt, weisen die beiden Wasserprotonen in 1 jedoch experimentell recht ähnliche Werte für die chemische Verschiebung auf, was entweder durch eine noch unzureichende Auflösung in den Festkörper-NMR-Spektren oder durch chemische Austauscheffekte, z. B. einem Zwei-Seiten-Austausch des H_2O -Moleküls, erklärt werden kann. Im letzteren Fall wird die Abstandsabhängigkeit am besten durch den Mittelwert der beiden chemischen Verschiebungswerte (graue Kurve in Abbildung 4) beschrieben, der immer noch eine maximale Änderung von -1.65 ppm (bei einem etwas kürzeren Abstand von 2.03 Å) zeigt, was immer noch signifikant genug für eine experimentelle Unterscheidung zwischen einem (nicht kovalent) gebundenen und einem

ungebundenen Zustand ist. Die Werte der chemischen ^1H -Verschiebung der Benzolprotonen reagieren weit weniger empfindlich auf den Wasser-Benzol-Abstand und damit auf die Wasserstoff- π -Wechselwirkung (siehe Abbildung S20). Man beachte, dass die experimentell beobachteten niederfrequenten Verschiebungen der Methylgruppen (H^{38} und H^{38}) von Verbindung 1 (1.8 und 2.4 ppm) durch intermolekulare Ringstromeffekte^[20,21] verursacht werden, wie in den Supporting Informationen ausführlich erläutert (siehe Abbildung S21).

Zusammenfassung

Wir haben die spektroskopische Charakterisierung eines isolierten, eingeschlossenen Wassermoleküls in einem Calix-[4]aren-Lanthan-Komplex mittels Festkörper NMR präsentiert. Die Kombination von schnellem MAS mit hohen stationären Magnetfeldern hat es uns ermöglicht, die Wasserprotonenresonanzen bei eher ungewöhnlichen niederfrequenten chemischen Verschiebungswerten nahe Null ppm zu identifizieren, ähnlich wie bei berichteten Wasserverschiebungen in der Gasphase. Durch DFT-Berechnungen haben wir gezeigt, dass Wasserstoff- π -Wechselwirkungen, die eine wichtige molekulare Interaktion in der Chemie und Biologie darstellen, zu einer weiteren Abschirmung der Protonenresonanzen führen können, die wesentlich vom Abstand der Protonen zur aromatischen Ebene abhängt. Der hier vorgestellte Lanthan-Komplex dient als Modell für die weitere Untersuchung von Wasserstoff- π -Wechselwirkungen, um beispielsweise die Abstandsabhängigkeit der

chemischen ^1H -Verschiebung durch den Austausch des Kaliumions gegen weitere Alkalimetallionen experimentell zu untersuchen. Unsere Studie ebnet den Weg für die weitere Untersuchung der Empfindlichkeit von NMR-Beobachtungen zur Erforschung der Rolle schwacher nicht-kovalenter Wechselwirkungen bei vorübergehenden molekularen Erkennungsvorgängen.

Danksagung

T.W. dankt für die Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, Projektnummer 455240421 und Heisenberg-Stipendium, Projektnummer 455238107) und die Max-Planck-Gesellschaft. T.W. und E.B. danken MSc Sabrina Smid (RWTH Aachen University) für erste DFT-Rechnungen. B.H.M. dankt für die Unterstützung durch einen ERC Advanced Grant (Förderungsnummer 741863, Faster). J.B.K.B. ist dankbar für die finanzielle Unterstützung durch den Fonds der Chemischen Industrie (FCI). Wir danken Prof. Dr. H. Krautscheid für die Bereitstellung von Einrichtungen für röntgenkristallographische Messungen. Für die finanzielle Unterstützung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF - Projekt 02NUK046 C, B.K.) bedanken wir uns. C.W. dankt Prof. Dr. R. Tonner und Prof. Dr. J. Matysik (beide Universität Leipzig, Deutschland) für fruchtbare Diskussionen und dem Universitätsrechenzentrum Leipzig für die Bereitstellung von Rechenzeit. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit

Die Daten, die den Ergebnissen dieser Studie zugrundeliegen, sind auf Anfrage beim Autor erhältlich. Rohdaten der Festkörper-NMR-Messungen sind erhältlich unter <https://doi.org/10.5281/zenodo.7520459>.

Stichwörter: Calixaren • DFT • Festkörper NMR • Lanthan • Wasserstoff- π Wechselwirkung

- [1] W. E. Royer, A. Pardani, Q. H. Gibson, E. S. Peterson, J. M. Friedman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14526.
- [2] M. M. Teeter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 6014.
- [3] E. N. Baker, *J. Mol. Biol.* **1980**, *141*, 441.
- [4] Y. Levy, J. N. Onuchic, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 3325.
- [5] M. Chaplin, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, *7*, 861.
- [6] K. Fucke, K. M. Anderson, M. H. Filby, M. Henry, J. Wright, S. A. Mason, M. J. Gutmann, L. J. Barbour, C. Oliver, A. W. Coleman, J. L. Atwood, J. A. K. Howard, J. W. Steed, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10259.

- [7] J. Schiebel, R. Gaspari, T. Wulsdorf, K. Ngo, C. Sohn, T. E. Schrader, A. Cavalli, A. Ostermann, A. Heine, G. Klebe, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3559.
- [8] F. Rodier, R. P. Bahadur, P. Chakrabarti, J. Janin, *Proteins Struct. Funct. Bioinf.* **2005**, *60*, 36.
- [9] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**.
- [10] T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 50.
- [11] T. S. Zwier, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1996**, *47*, 205.
- [12] T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535.
- [13] K. P. Gierszal, J. G. Davis, M. D. Hands, D. S. Wilcox, L. V. Slipchenko, D. Ben-Amotz, *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 2930.
- [14] S. Suzuki, P. G. Green, R. E. Bumgarner, S. Dasgupta, W. A. Goddard, G. A. Blake, *Science* **1992**, *257*, 942.
- [15] J. L. Atwood, F. Hamada, K. D. Robinson, G. W. Orr, R. L. Vincent, *Nature* **1991**, *349*, 683.
- [16] J. L. Atwood, L. J. Barbour, M. J. Hardie, C. L. Raston, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *222*, 3.
- [17] G. Wagner, A. Pardi, K. Wuthrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5948.
- [18] R. J. Anderson, T. P. McNicholas, A. Kleinhammes, A. Wang, J. Liu, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8618.
- [19] Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842.
- [20] P. v. R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317.
- [21] M. Zilka, S. Sturniolo, S. P. Brown, J. R. Yates, *J. Chem. Phys.* **2017**, *147*, 144203.
- [22] M. Schledorn, A. A. Malar, A. Torosyan, S. Penzel, D. Klose, A. Oss, M. L. Org, S. Wang, L. Lecoq, R. Cadalbert, A. Samoson, A. Bockmann, B. H. Meier, *ChemBioChem* **2020**, *21*, 2540.
- [23] E. C.-Y. Yuan, S.-J. Huang, H.-C. Huang, J. Sinkkonen, A. Oss, M.-L. Org, A. Samoson, H.-C. Tai, J. C. C. Chan, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4110.
- [24] T. Le Marchand, T. Schubeis, M. Bonaccorsi, P. Paluch, D. Lalli, A. J. Pell, L. B. Andreas, K. Jaudzems, J. Stanek, G. Pintacuda, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 9943.
- [25] X. Lu, Y. Tsutsumi, C. Huang, W. Xu, S. R. Byrn, A. C. Templeton, A. V. Buevich, J.-P. Amoureux, Y. Su, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 13160.
- [26] C. M. Quinn, R. Zadorozhnyi, J. Struppe, I. V. Sergeev, A. M. Gronenborn, T. Polenova, *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 13029.
- [27] Y. Nishiyama, G. Hou, V. Agarwal, Y. Su, A. Ramamoorthy, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 918–988.
- [28] P. Moutzouri, B. Simoes de Almeida, D. Torodii, L. Emsley, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9834.
- [29] S. P. Brown, T. Schaller, U. P. Seelbach, F. Koziol, C. Ochsenfeld, F. G. Klarner, H. W. Spiess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 717; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 740.
- [30] D. H. Brouwer, S. Alavi, J. A. Ripmeester, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 3857.
- [31] P. Hodgkinson, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2020**, *118–119*, 10.
- [32] P. Wikus, W. Frantz, R. Kümmerle, P. Vonlanthen, *Supercond. Sci. Technol.* **2022**, *35*, 033001.
- [33] J. Wang, J.-M. Choi, A. S. Holehouse, H. O. Lee, X. Zhang, M. Jahn, S. Maharana, R. Lemaitre, A. Pozniakovsky, D. Drechsel, I. Poser, R. V. Pappu, S. Alberti, A. A. Hyman, *Cell* **2018**, *174*, 688.
- [34] S. Ullmann, R. Schnorr, C. Laube, B. Abel, B. Kersting, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 5801.
- [35] Die Hinterlegungsnummer 2168690 erlaubt Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des

- Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [36] Die Hinterlegungsnummer 2171903 erlaubt Zugriff auf die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Access-Structures-Service des Cambridge Crystallographic Data Centre und des Fachinformationszentrums Karlsruhe erhältlich: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [37] J. C. Ma, D. A. Dougherty, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1303.
- [38] L. Liu, L. N. Zakharov, J. A. Golen, A. L. Rheingold, W. H. Watson, T. A. Hanna, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 4247.
- [39] D. Feller, *J. Phys. Chem. A* **1997**, 101, 2723.
- [40] J. D. Rodriguez, J. M. Lisy, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11136.
- [41] A. Drljaca, M. J. Hardie, C. L. Raston, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 3639.
- [42] M. Woińska, S. Grabowsky, P. M. Dominiak, K. Woźniak, D. Jayatilaka, *Sci. Adv.* **2016**, 2, e1600192.
- [43] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, 15, 1652.
- [44] S. Spicher, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, 17, 1701.
- [45] D. C. M. Llonell, J. Cirera, P. Alemany, S. Alvarez, *SHAPE* **2013**, University of Barcelona.
- [46] F. Glasneck, Q. I. Roode-Gutzmer, T. Stumpf, B. Kersting, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202104301.
- [47] A. J. Petrella, D. C. Craig, R. N. Lamb, C. L. Raston, N. K. Roberts, *Dalton Trans.* **2003**, 4590.
- [48] B. Koeppe, P. M. Tolstoy, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7897.
- [49] B. Koeppe, J. Guo, P. M. Tolstoy, G. S. Denisov, H.-H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7553.
- [50] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, 29, 2176.
- [51] A. A. Malär, S. Smith-Penzel, G. M. Camenisch, T. Wiegand, A. Samoson, A. Bockmann, M. Ernst, B. H. Meier, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, 21, 18850.
- [52] U. Sternberg, R. Witter, I. Kuprov, J. M. Lamley, A. Oss, J. R. Lewandowski, A. Samoson, *J. Magn. Reson.* **2018**, 291, 32.
- [53] M. P. Hanrahan, A. Venkatesh, S. L. Carnahan, J. L. Calahan, J. W. Lubach, E. J. Munson, A. J. Rossini, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, 19, 28153.
- [54] G. Kervern, G. Pintacuda, Y. Zhang, E. Oldfield, C. Roukoss, E. Kuntz, E. Herdtweck, J.-M. Basset, S. Cadars, A. Lesage, C. Copéret, L. Emsley, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13545.
- [55] A. Samoson, T. Tuherm, Z. Gan, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **2001**, 20, 130.
- [56] M. Alla, E. Lippmaa, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, 87, 30.
- [57] J. C. Hindman, *J. Chem. Phys.* **1966**, 44, 4582.
- [58] A. Strate, V. Overbeck, V. Lehde, J. Neumann, A.-M. Bonsa, T. Niemann, D. Paschek, D. Michalik, R. Ludwig, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20, 5617.
- [59] H. Eckert, Y. A. Levendis, R. C. Flagan, *J. Phys. Chem.* **1988**, 92, 5011.
- [60] J. Tabony, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1980**, 14, 1.
- [61] A. C. Forse, C. Merlet, C. P. Grey, J. M. Griffin, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2021**, 124–125, 57.
- [62] K. Saalwächter, F. Lange, K. Matyjaszewski, C.-F. Huang, R. Graf, *J. Magn. Reson.* **2011**, 212, 204.
- [63] T. Kobayashi, K. Mao, P. Paluch, A. Nowak-Król, J. Sniechowska, Y. Nishiyama, D. T. Gryko, M. J. Potrzebowski, M. Pruski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14108; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 14358.
- [64] B. Elena, L. Emsley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9140.
- [65] J. Kowalewski, L. Maler, *Nuclear Spin Relaxation in Liquids: Theory, Experiments, and Applications*, CRC, Boca Raton, **2006**.
- [66] S. Macura, R. R. Ernst, *Mol. Phys.* **2002**, 100, 135.
- [67] V. Agarwal, *J. Magn. Reson.* **2020**, 311, 106661.
- [68] D. Suter, R. R. Ernst, *Phys. Rev. B* **1982**, 25, 6038.
- [69] S. Grimme, A. Hansen, S. Ehlert, J.-M. Mewes, *J. Chem. Phys.* **2021**, 154, 064103.
- [70] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 6158.
- [71] F. Jensen, *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, 11, 132.
- [72] K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, M. Head-Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 157, 479.
- [73] J. Gauss, J. F. Stanton, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 2574.
- [74] M. Kállay, J. Gauss, *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 6841.
- [75] M. E. Harding, T. Metzroth, J. Gauss, A. A. Auer, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4, 64.
- [76] T. Kupka, C. Lim, *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 1927.
- [77] T. Kupka, M. Stachów, M. Nieradka, J. Kaminsky, T. Pluta, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 1580.
- [78] T. Kupka, M. Stachów, M. Nieradka, J. Kaminsky, T. Pluta, S. P. A. Sauer, *Magn. Reson. Chem.* **2011**, 49, 231.

Manuskript erhalten: 1. Dezember 2022

Akzeptierte Fassung online: 11. Januar 2023

Endgültige Fassung online: 21. Februar 2023