

Eingekapselte Carbonsäure-Dimere mit verkürzten Wasserstoffbrücken**

Dariush Ajami, Peter M. Tolstoy, Henry Dube, Severin Odermatt, Benjamin Koeppe, Jing Guo, Hans-Heinrich Limbach* und Julius Rebek, Jr.*

Reversible Einkapselung ermöglicht die zeitweilige Isolierung und Charakterisierung von Molekülen in sehr kleinen Volumina. Selbstassemblierte molekulare Kapseln werden durch kovalente Bindungen gebildet^[1] oder reversibel durch Wasserstoffbrücken,^[2–8] Wechselwirkungen zwischen einem Metall und seinen Liganden^[9,10] oder hydrophobe Effekte zusammengehalten.^[11] Gäste liegen in Kapseln typischerweise in molaren Konzentrationen vor. Bei Anwesenheit von zwei oder mehreren Gästen besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass diese miteinander wechselwirken und molekulare Anordnungen entstehen, die einer supermolekularen Chemie zweiter Ordnung^[12] entsprechen („Komplexe innerhalb von Komplexen“), oder miteinander reagieren^[9b] und dabei sogar Reaktionswegen folgen, die in Lösung unwahrscheinlich sind.^[9c] Im Unterschied zur Situation in Lösung können Gäste, die innerhalb von Kapseln wechselwirken, ihre Reaktionspartner nicht schnell austauschen, und sie sind von Lösungsmittelmolekülen durch mechanische Barrieren getrennt. Stattdessen ist die Kapsel das „Lösungsmittel“, das das gelöste Molekül fest umgibt. Wir berichten hier über eine Untersuchung wasserstoffbrückengebundener Dimere von Carbonsäuren als Gäste in einer erweiterten Kapselanordnung. Diese Studie ergibt Hinweise auf eine Kompression der Gäste im Inneren des Wirts.

Wenn der Cavitand **1** und das Glycoluril **2** (Abbildung 1) in deuteriertem Mesitylen gelöst werden und geeignete Gastmoleküle vorhanden sind, wird die racemische Kapsel **1·2₄·1** gebildet. Die Bildung erfolgt beim Mischen, und das System erreicht sein Gleichgewicht bei NMR-Konzentration.

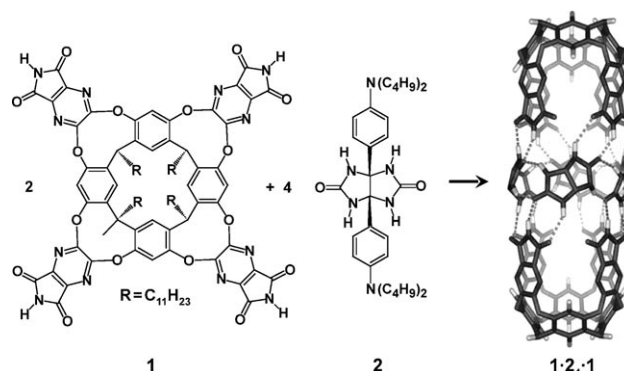


Abbildung 1. Chemische Strukturen der Cavitand-Komponente **1**, der Glycoluril-Komponente **2** und die berechnete Struktur der chiralen erweiterten Kapsel **1·2₄·1** (ohne Seitengruppen).

nen (typischerweise im mM-Bereich) innerhalb von Sekunden. Die Aggregatstruktur, die Anwendung als Federantrieb,^[13] das Verhalten gegenüber gasförmigen Gästen^[14] und die Umwandlung ihrer Enantiomere,^[15] die bei Alkanhelices beobachtet wurde, weisen alle auf ein subtiles Wechselspiel von intermolekularen Kräften und Druckeffekten innerhalb der mit Gästen besetzten Kapseln hin. Um die andere Seite dieses Gleichgewichts – die Effekte des Wirts auf den Gast – zu untersuchen, wurde eine Reihe von Gästen unterschiedlicher Größe eingekapselt.

Abbildung 2a zeigt die relevanten Tieffeldbereiche der ¹H-NMR-Spektren einer Serie von Carbonsäuren in **1·2₄·1**. Diese Gäste liegen als wasserstoffbrückengebundene Dimere vor. Mit zunehmender „effektiver Länge“ der Säuren wird eine kontinuierliche Verschiebung der mit „HH“ bezeichneten OH-Signale zu tiefem Feld von $\delta = 14.59$ ppm für *p*-Toluylsäure bis hin zu $\delta = 15.98$ ppm für *p*-tert-Butylbenzoesäure beobachtet. Das Verhalten der mit „HD“ bezeichneten Signale wird später erläutert. Das Dimer der *p*-Methylzimtsäure zeigt mit $\delta = 16.72$ ppm das am weitesten zu tiefem Feld verschobene Signal. Die Länge dieser Säure stellt einen Maximalwert für **1·2₄·1** dar, und diese neigt dazu, mit kleineren Gästen zusammen eingekapselt zu werden. Wir verwenden den Begriff „effektive Länge“, weil *p*-Ethyl-, *p*-Isopropyl- und *p*-tert-Butylbenzoesäure außerhalb der Kapsel die gleiche Länge, als Gäste in der Kapsel aber unterschiedliche Positionen – d.h. scheinbare Längen – aufweisen, da sich die Kapsel zu den Enden hin verengt. Die Verschiebung der Signale zu tieferem Feld könnte einerseits durch eine Verringerung des O···O-Abstands und eine Verkürzung der H-Brücken erklärt werden,^[16] andererseits könnte diese Verschiebung auch durch Anisotropieeffekte der Kapselwände auf die Gäste verursacht werden.

[*] Dr. P. M. Tolstoy, B. Koeppe, J. Guo, Prof. Dr. H.-H. Limbach
Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
E-Mail: limbach@chemie.fu-berlin.de
Homepage: <http://userpage.chemie.fu-berlin.de/~limbach>
Prof. Dr. D. Ajami, Dr. H. Dube, Dr. S. Odermatt,
Prof. Dr. J. Rebek, Jr.
The Skaggs Institute for Chemical Biology & Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Fax: (+1) 858-784-2876
E-Mail: jrebek@scripps.edu
Homepage: <http://www.scripps.edu/rebek/>

[**] Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Skaggs Institute for Research, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie. H.D. und S.O. danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) für Postdoktorandenstipendien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201002182> zu finden.

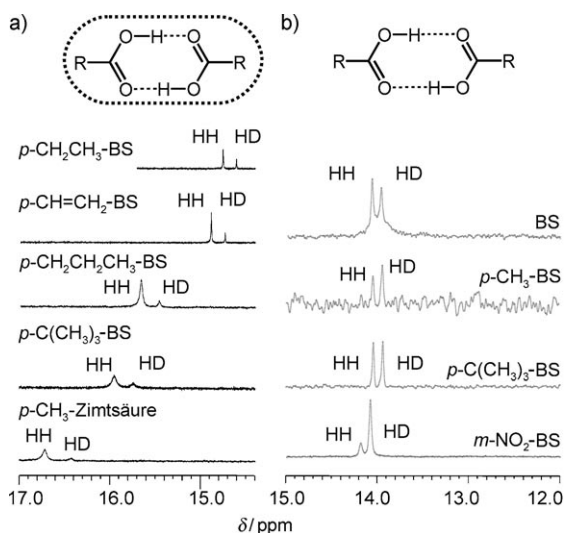


Abbildung 2. Teile der ¹H-NMR-Spektren von a) 1-2,4-1 mit eingekapselten Säuredimeren, teilweise in OH-Position deuteriert (600 MHz, [D₁₂]Mesitylen, 298 K) und b) nicht sterisch gehinderte partiell deuterierte Säuredimere (500 MHz, CDF₃/CDF₂Cl, ca. 120 K). BS: Benzoesäure.

Berechnungen der kernunabhängigen chemischen Verschiebung (NICS) nach Schleyer^[17] zeigen, dass die Resorcinarene an den Kapselenden eine Verschiebung der Resonanzen der benachbarten Kerne des Gasts zu höherem, und die Glycolurile nahe der Mitte der Anordnung eine kleine Verschiebung zu tieferem Feld verursachen.^[18] Um den Beitrag einer H-Brücken-Verkürzung vom Einfluss der Kapselwände auf die Lage der ¹H-NMR-Signale zu unterscheiden, verwendeten wir eine partielle Deuterierung. Der Einschluss der Carbonsäure-Dimere in den Kapseln führt zu langsamem Austausch der H-Brücken und Protonen. Bei partieller Deuterierung zeigen die Spektren zwei Signale, eines für das HH-Dimer und eines für das HD-Dimer. Die Differenz $\Delta\delta = \delta_{\text{HD}} - \delta_{\text{HH}}$ dient als empfindliches Maß für H-Brücken-Geometrien.^[19–22] Im Fall der eingekapselten Säuren unterliegen die chemischen Verschiebungen der HH- und HD-Isotopologen dem Einfluss der Kapselwände in gleichem Maß: Die

Differenz $\Delta\delta$ spiegelt im Wesentlichen die geometrische Kooperativität der H-Brücken wider.

Üblicherweise sind tiefe Temperaturen bis hinab zu 100 K nötig, um den Austausch der H-Brücken und Protonen so weit zu verlangsamen, dass $\Delta\delta$ gemessen werden kann.^[21] Für die eingekapselten Komplexe gelingt dies schon bei Raumtemperatur. Wir haben daher die ¹H-NMR-Spektren verschiedener partiell deuterierter Carbonsäuren sowohl bei tiefer Temperatur in CDF₃/CDF₂Cl als auch eingekapselt bei Raumtemperatur in [D₁₂]Mesitylen gemessen. Die Tieffeldbereiche sind in Abbildung 2b wiedergegeben; die Werte von $\Delta\delta$ und δ_{HH} sind in Tabelle 1 mit anderen Daten verglichen, die früher für Essigsäure und Chloressigsäuren bestimmt wurden.^[21]

Abbildung 3 zeigt, dass $\Delta\delta$ und δ_{HH} miteinander korrelieren. Leere Kreise beziehen sich auf eingekapselte Dimere bei Raumtemperatur und gefüllte Kreise auf nicht eingekapselte Dimere bei tiefer Temperatur. $\Delta\delta = 0$ für das isolierte Monomer, das bei ca. 6 ppm absorbiert.^[24] Untersuchungen an verwandten Systemen zeigten außerdem, dass $\Delta\delta$ auch im Fall stärkster H-Brücken, die bei ca. $\delta = 21$ ppm er-

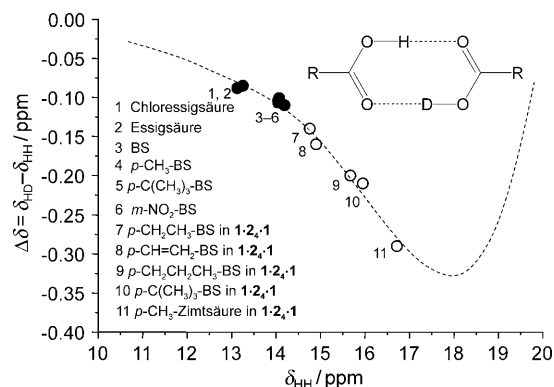


Abbildung 3. ¹H-NMR-H/D-Isotopeneffekte, $\Delta\delta = \delta_{\text{HD}} - \delta_{\text{HH}}$, p-Toluylsäure eingekapselter ([D₁₂]Mesitylen, offene Kreise) und nicht eingekapselter (CDF₃/CDF₂Cl, gefüllte Kreise) Carbonsäure-Dimere als Funktion der chemischen Verschiebung der Brückenprotonen δ_{HH} (Tabelle 1). Die gestrichelte Linie wurde durch optische Datenanpassung erhalten. BS: Benzoesäure.

Tabelle 1: Geometrische Parameter der OHO-Brücken und ¹H-chemische Verschiebungen von Carbonsäure-Dimeren in Lösung und in Kapseln des Typs 1-2,4-1 gelöst in [D₁₂]Mesitylen.

Substanz ^[a]	Umgebung	T [K]	δ_{HH}	$\Delta\delta$ ^[b]	r_{OH} [Å]	$r_{\text{H}\cdots\text{O}}$ [Å]	q_1 [Å] ^[c]	q_2 [Å] ^[c]
p-CH ₃ -BS	Kapsel	298	14.59	–	1.006	1.586	0.290	2.592
p-CH ₂ CH ₃ -BS	Kapsel	298	14.78	–0.14	1.009	1.579	0.285	2.587
p-CH=CH ₂ -BS	Kapsel	298	14.91	–0.16	1.010	1.570	0.280	2.580
p-CH(CH ₃) ₂ -BS	Kapsel	298	15.48	–	1.020	1.540	0.260	2.560
p-CH ₂ CH ₂ CH ₃ BS	Kapsel	298	15.69	–0.20	1.021	1.529	0.254	2.550
p-C(CH ₃) ₃ -BS	Kapsel	298	15.98	–0.21	1.025	1.515	0.245	2.540
p-CH ₃ -Zimtsäure	Kapsel	298	16.72	–0.29	1.038	1.478	0.220	2.515
Essigsäure	CDF ₃ /CDF ₂ Cl	110	13.127	–0.088	0.983	1.684	0.351	2.668
Chloressigsäure	CDF ₃ /CDF ₂ Cl	110	13.250	–0.085	0.984	1.678	0.347	2.662
p-C(CH ₃) ₃ -BS	CDF ₃ /CDF ₂ Cl	120	14.045	–0.104	0.992	1.636	0.322	2.629
p-CH ₃ -BS	CDF ₃ /CDF ₂ Cl	120	14.048	–0.104	0.992	1.636	0.322	2.629
BS	CDF ₃ /CDF ₂ Cl	130	14.071	–0.101	0.992	1.635	0.321	2.627
m-NO ₂ -BS	CDF ₃ /CDF ₂ Cl	115	14.190	–0.108	0.994	1.628	0.317	2.622

[a] BS: Benzoesäure. [b] $\Delta\delta = \delta_{\text{HD}} - \delta_{\text{HH}}$ in ppm. [c] Abstände abgeschätzt nach Lit. [24] unter Verwendung von Gleichung (2).

scheinen, verschwindet.^[19,23] Dies legt ein Maximum von $|\Delta\delta|$ bei ca. $\delta = 18$ ppm nahe, wie es die gestrichelte Kurve zeigt. Da alle Datenpunkte nahe dieser Kurve liegen, folgt, dass Beiträge der magnetischen Anisotropie der Kapselwände, die δ_{HH} aber nicht $\Delta\delta$ beeinflussen würden, vernachlässigt werden können.

Um den Zusammenhang zwischen den NMR-Parametern der eingekapselten Carbonsäure-Dimere und der Geometrie der H-Brücken herzustellen, verwenden wir neuere Korrelationen für OHO-Brücken.^[21,24] Diese ermöglichen es, die Effekte der Einkapselung auf die H-Brücken-Geometrien mit denen eines externen Drucks auf Carbonsäure-Dimere im Festkörper zu vergleichen. Festkörper-NMR-, Röntgenbeugungs- und Neutronenstreudaten ergaben gute Korrelationen zwischen den chemischen Verschiebungen in den ^1H -NMR-Spektren, O...O-Abständen und Protonenpositionen.^[21,24–29] Es wurde gezeigt, dass in H-Brücken die Abstände r_1 und r_2 [GL. (1)] oder deren Kombinationen (in Å) voneinander abhängig sind.^[30]

$$q_1 = \frac{1}{2}(r_1 - r_2) \text{ und } q_2 = r_1 + r_2 \quad (1)$$

Für eine lineare OHO-Brücke entspricht q_1 dem Abstand des Protons von der Mitte der H-Brücke und q_2 dem O...O-Abstand. (Eine allgemeine Korrelation für OHO-Brücken ist in den Hintergrundinformationen dargestellt.) Bei der Protonenübertragung wird die Wasserstoffbrücke zunächst gestaucht und nach Durchgang des Protons durch die H-Brücken-Mitte bei $q_1 = 0$ wieder gedehnt. Gleichzeitig wird q_2 vermindert und nach Durchgang durch ein Minimum bei $q_1 = 0$ wieder erhöht. Während dieses Prozesses erhöht sich die chemische Verschiebung (in ppm) des Brückenprotons, durchläuft ein Maximum und verringert sich wieder gemäß Gleichung (2).^[24]

$$\delta_{\text{H}} = 6 + 15.3 \exp(-6.2 q_1^2) \quad (2)$$

Zur Abschätzung der Geometrien haben wir die Werte von q_1 aus den experimentellen ^1H -chemischen Verschiebungen mithilfe von Gleichung (2) bestimmt und die zugehörigen q_2 -Werte aus der zuvor veröffentlichten Korrelation von q_1 mit q_2 ermittelt.^[24] Tabelle 1 enthält die so erhaltenen Abstände, die Mittelwerte über verschiedene lokale Umgebungen darstellen. Unter Annahme von linearen OHO-Brücken zeigt Tabelle 1, dass sich der O...O-Abstand um ca. 0.08 Å verringert und dass das Brückenproton um ca. 0.07 Å in Richtung der Mitte der H-Brücke verschoben wird, wenn die effektive Länge der Dimere erhöht wird. Diese Effekte sind von ähnlicher Größenordnung wie die Effekte, die an fester [D_5]Benzoessäure bei Erhöhung des externen Drucks p mithilfe von Neutronenstreuung^[33] beobachtet wurden. Die Werte von q_2 ändern sich linear mit p (Abbildung 4a). Der notwendige Druck, um feste Benzoessäure-Dimere im gleichen Maß zu komprimieren, wie dies durch *para*-Substitution und Einkapselung erreicht wird, lässt sich daraus auf 4–10 kbar schätzen. Als Gegenprobe haben wir in Abbildung 4b die experimentellen chemischen Verschiebungen in den ^1H -Spektren gegen die Schätzwerte für den Druck aufgetragen. Wir erhalten eine gute Übereinstimmung der Kor-

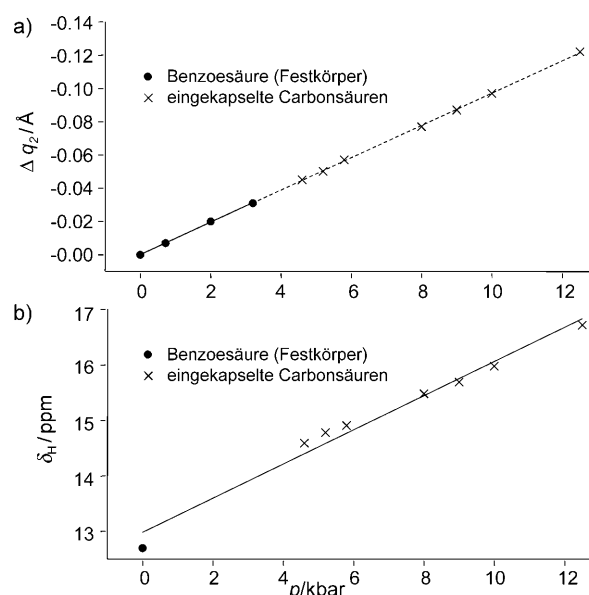


Abbildung 4. a) Verringerung des O...O-Abstands $\Delta q_2 = q_2(p) - q_2(0)$ von Carbonsäuredimeren mit zunehmendem externen Druck p . Die Daten für den Benzoessäure-Festkörper stammen aus Lit. [31–33]. Die Daten für eingekapselte Säuren wurden wie im Text beschrieben abgeschätzt. b) ^1H -chemische Verschiebung der Dimere als Funktion des externen Drucks. Die Daten für den Benzoessäure-Festkörper stammen aus Lit. [25].

relationsgeraden mit dem Wert^[25] für feste Benzoessäure bei $p = 0$.

Auf den ersten Blick verhalten sich die eingekapselten Carbonsäure-Dimere so, als wenn sie von den inneren Wänden der Kapsel unter Druck gesetzt würden, wenn diese sich schließt. Zwar erscheint der durch Extrapolation ermittelte Druck mit 4–10 kbar groß, aber dieser Trend ist im Einklang mit der Verstärkung von Wechselwirkungskräften, insbesondere Gleichgewichts-Isotopeneffekten^[34] in den zeitweilig in den Kapseln isolierten Spezies.

Man könnte argumentieren, dass die beobachteten Effekte aus Änderungen der pK -Werte der Carbonsäuren innerhalb der Kapseln resultieren, da Matrixeffekte Säure-Base-Eigenschaften verändern können.^[35] Allerdings beziehen sich pK_{a} -Werte auf den negativen dekadischen Logarithmus von Gleichgewichtskonstanten einer Protonierungs/Deprotonierungs-Reaktion in Wasser. Da in den Kapseln kein Wasser vorhanden ist, können pK_{a} -Änderungen die beobachteten Effekte nicht erklären. Andererseits ist der Doppelprotonentransfer^[33] in allen untersuchten Dimeren schnell auf der NMR-Zeitskala.

Die Druckeffekte innerhalb der Kapseln können jedoch in Analogie zu den Fällen idealer und realer Gase erklärt werden (Abbildung 5a). Bei gegebener Temperatur und externem Druck p_1 ist das Molvolumen V_1 des realen Gases kleiner als das des idealen Gases. Diese Verringerung wird durch die Van-der-Waals-Gleichung im Sinne eines zusätzlichen „Binnendrucks“ $p_{\text{int}} \approx a V^{-2}$ beschrieben.^[36–38] Dieser entsteht durch die einseitigen Anziehungskräfte zwischen Molekülen in der Phasengrenze und Molekülen im Inneren, während sich die Kräfte zwischen Molekülen im Inneren gegenseitig kompensieren.

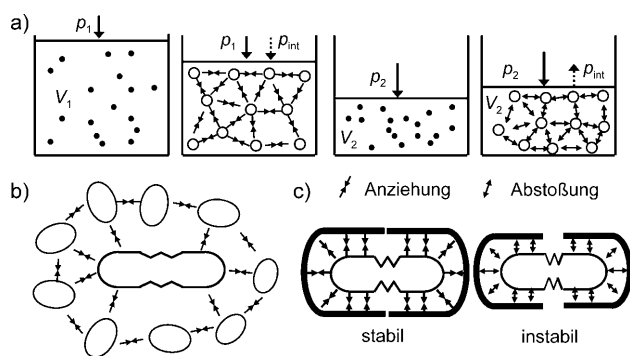


Abbildung 5. Externe und interne Druckeffekte in a) idealen und realen Gasen, b) Molekülen in Lösung, und c) eingekapselten Molekülen. Die Pfeile deuten Wechselwirkungskräfte an. Weitere Erklärungen im Text.

Dagegen führt bei sehr hohem externem Druck p_2 das Eigenvolumen der realen Gasmoleküle zu einer Abstoßung zwischen den Molekülen und damit zu einem gegenüber dem idealen Gas erhöhten Molvolumen. In ähnlicher Weise erfahren gelöste Moleküle ebenfalls einen Binnendruck aufgrund der Anziehungskräfte zu den und zwischen den Lösungsmittelmolekülen (Abbildung 5b). Eine Optimierung im Hinblick auf die Wechselwirkung zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel kann dann zu einer Kompression des gelösten Stoffs führen. So wird z. B. der O...O-Abstand in Essigsäure-Dimeren, der in der Gasphase 2.68 Å beträgt, in Lösung auf ca. 2.63 Å reduziert.^[21] Diese Verringerung liegt in gleicher Größenordnung, wie sie bei Benzoesäure-Dimeren durch Anwendung einiger Bar Druck auf den Festkörper erreicht wurde (Abbildung 4a). Allerdings verhindert bei Raumtemperatur die entropiebedingte Unordnung der Lösungsmittelmoleküle eine optimale Solvation.

Betrachten wir nun einen Gast in einer Kapsel: Wenn der Gast gut hineinpasst, herrschen anziehende Van-der-Waals-Kräfte zwischen dem Gast und den inneren Zellwänden. So üben die inneren Kapselwände einen Binnendruck auf den Gast aus. Diese Wechselwirkungen können unter Umständen durch Kompression des Gasts optimiert werden, auch wenn dabei Energie aufgewendet werden muss (Abbildung 5c). Wenn andererseits der Gast oder die für seine Kompression notwendige Energie zu groß werden, führt dies zu abstoßenden Kräften zwischen Gast und Zellwänden. In diesem Fall übt der Gast Druck auf die Wände aus und verlässt die Kapsel.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die reversible Einkapselung von Gastmolekülen ein einzigartiges Verfahren der physikalischen organischen Chemie darstellt, das im Gleichgewicht unter Normalbedingungen in Lösung angewendet werden kann; es macht das Verhalten von Molekülen auf eine Art sichtbar, wie dies bisher nur unter extremen Bedingungen möglich war.

Eingegangen am 13. April 2010,
veränderte Fassung am 14. Juli 2010
Online veröffentlicht am 9. Dezember 2010

Stichwörter: Carbonsäure-Dimere · ^1H -NMR-Spektroskopie · Selbstorganisierte Kapseln · Wasserstoffbrücken · Wirt-Gast-Systeme

- [1] J. C. Sherman, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3395–3422.
- [2] a) L. Avram, Y. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11556–11563; b) A. Shivanyuk, J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2001**, 2424–2425.
- [3] J. M. C. A. Kerckhoffs, M. G. J. ten Cate, M. A. Mateos-Timoneda, F. W. B. van Leeuwen, B. Snellink-Ruël, B. A. L. Spek, H. Kooijman, M. Crego-Calama, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12697–12708.
- [4] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, 389, 469–472.
- [5] T. Gerkensmeier, W. Iwanek, C. Agena, R. Fröhlich, S. Kotila, C. Näther, J. Mattay, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2257–2262.
- [6] K. Kobayashi, K. Ishii, S. Sakamoto, T. Shirasaka, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10615–10624.
- [7] J. J. González, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 73–80.
- [8] A. Scarso, L. Pellizzaro, O. De Lucchi, A. Linden, F. Fabris, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 5060–5063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4972–4975.
- [9] a) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, 312, 251–254; b) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 3470–3490; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3418–3438; c) T. Murase, S. Horiuchi, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2866–2867.
- [10] M. Ziegler, J. L. Brumaghim, K. N. Raymond, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4285–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4119–4121.
- [11] L. S. Kaanumalle, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3674–3675.
- [12] A. Lützen, A. R. Renslo, C. A. Schalley, B. M. O’Leary, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7455–7456.
- [13] D. Ajami, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15038–15039.
- [14] D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6148–6150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6059–6061.
- [15] D. Ajami, J. Rebek, Jr., *Nat. Chem.* **2009**, 1, 87–90.
- [16] Die pK_a -Werte von Toluylsäure (4.34), *p*-Ethyl- (4.35), *p*-Isopropyl- (4.35) und *p*-*tert*-Butylbenzoesäure (4.40) deuten an, dass unterschiedliche Säurestärken die beobachteten Änderungen der chemischen Verschiebungen nicht verursachen.
- [17] P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6317–6318.
- [18] D. Ajami, J. Rebek, Jr., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6584–6591.
- [19] C. Detering, P. M. Tolstoy, N. S. Golubev, G. S. Denisov, H. H. Limbach, *Dokl. Phys. Chem.* **2001**, 379, 1–4.
- [20] I. G. Shenderovich, H. H. Limbach, S. N. Smirnov, P. M. Tolstoy, G. S. Denisov, N. S. Golubev, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, 4, 5488–5497.
- [21] P. M. Tolstoy, P. Schah-Mohammadi, S. N. Smirnov, N. S. Golubev, G. S. Denisov, H. H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5621–5634.
- [22] „Hydrogen Bond Isotope Effects Studied by NMR“: H. H. Limbach, G. S. Denisov, N. S. Golubev in *Isotope Effects In Chemistry and Biology* (Hrsg.: A. Kohen, H. H. Limbach), Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2005**; Kap. 7, S. 193–230.
- [23] a) M. Pietrzak, M. F. Shibl, M. Bröring, O. Kühn, H. H. Limbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 296–304; b) M. F. Shibl, M. Pietrzak, H. H. Limbach, O. Kühn, *ChemPhysChem* **2007**, 8, 315–321.
- [24] H. H. Limbach, P. M. Tolstoy, N. Perez-Hernandez, J. Guo, I. G. Shenderovich, G. S. Denisov, *Isr. J. Chem.* **2009**, 49, 199–216.

- [25] R. K. Harris, P. Jackson, L. H. Merwin, B. J. Say, G. S. Hägele, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1988**, 84, 3649–3672.
- [26] a) U. Sternberg, E. L. Brunner, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1994**, 108, 142–150; b) E. Brunner, U. Sternberg, *J. Progr. NMR Spect.* **1998**, 32, 21–57.
- [27] T. K. Mildvan, A. S. Harris, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **1999**, 35, 275–282.
- [28] „Proton chemical shift measurements in biological solids“: A. McDermott, C. F. Ridenour, *Encyclopedia of NMR*, Wiley, Sussex, UK, **1996**, S. 3820–3825.
- [29] T. Emmler, S. Gieschler, H. H. Limbach, G. Buntkowsky, *J. Mol. Struct.* **2004**, 700, 29–38.
- [30] T. J. Steiner, W. Saenger, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1994**, 50, 348–357.
- [31] C. C. Wilson, N. Shankland, A. J. Florence, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1996**, 92, 5051–5057.
- [32] R. Feld, M. S. Lehmann, K. W. Muir, J. C. Speakmann, *Z. Kristallogr.* **1981**, 157, 215–231.
- [33] D. F. Brougham, A. J. Horsewill, A. Ikram, R. M. Ibberson, P. J. McDonald, M. Pinter-Krainer, *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 979–982.
- [34] a) D. Rechavi, A. Scarso, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7738–7739; b) Y. L. Zhao, K. N. Houk, D. Rechavi, A. Scarso, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11428–11429.
- [35] G. Gilli, P. Gilli, *The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory*, Oxford University Press, Oxford, **2009**.
- [36] A. F. M. Barton, *J. Chem. Educ.* **1971**, 48, 156–162.
- [37] B. N. Roy, *Fundamentals of Classical and Statistical Thermodynamics*, Wiley, Chichester, **2002**, S. 39.
- [38] a) W. D. Harkins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1919**, 5, 562–568; b) W. D. Harkins, H. H. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 970–992.