

Der Abschirmtensor von Benzol

DOI: 10.1002/ange.200601557


Magnetische Abschirmtensoren der Protonen in Benzol – vom Einzelmolekül zum Kristall***Thomas Heine,* Clémence Corminboeuf,
Gisbert Grossmann und Ulrich Haeberlen*

Es ist auf den ersten Blick überraschend, dass 2006, fast 200 Jahre nach der Entdeckung von Benzol, der Abschirmtensor der Protonen dieser wichtigen Verbindung in der festen Phase immer noch unbekannt ist. Es gibt drei Gründe, die dafür sprechen, diese Größe zu berechnen. Erstens ist Benzol *der* Prototyp einer aromatischen Verbindung. Zweitens ist eine experimentelle Bestimmung, die eine Einkristallprobe und Messtemperaturen von weniger als 40 K erfordert,^[1] momentan nahezu unmöglich; auch aus einem Multipuls-NMR-Experiment an einer Pulverprobe aus dem Jahre 1977^[2]

[*] Dr. T. Heine, Prof. Dr. G. Grossmann
Fachbereich Chemie
Technische Universität Dresden
01062 Dresden (Deutschland)
Fax: (+49) 351-463-35953
E-Mail: thomas.heine@chemie.tu-dresden.de
Homepage: <http://theory.chm.tu-dresden.de/~theine>
Dr. C. Corminboeuf^[†]
Département de chimie physique
Université de Genève
1211 Genève 4 (Schweiz)
Prof. Dr. U. Haeberlen
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung
Jahnstraße 29, 69120 Heidelberg (Deutschland)

[†] Derzeitige Adresse:
Center for Computational Chemistry
University of Georgia
Athens, GA 30602-2556 (USA)

[**] Wir danken Prof. G. Seifert für seine stete Unterstützung.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

konnte der Protonenabschirmtensor nicht eindeutig entnommen werden. Drittens sind die individuellen Abschirmtensoren von Wasserstoffkernen keine effektiv messbaren Größen, denn sowohl in Einkristall- als auch in Pulverproben werden sie, insbesondere ihre Anisotropie, durch die umgebenden Moleküle stark beeinflusst, während bei den übrigen Elementen dieser Beitrag gewöhnlich vernachlässigbar ist.^[3]

In Benzolkristallen liegen drei kristallographisch unterschiedliche Protonen vor.^[4] Folgerichtig gibt es drei Protonenabschirmtensoren statt nur einen. Nach unseren hier vorgestellten Berechnungen sind die Unterschiede zwischen den drei Tensoren nicht groß genug, um die detaillierte Interpretation eines NMR-Pulverspektrums von Benzol zu ermöglichen. Sollten berechnete Protonenabschirmtensoren je mit experimentellen Daten verglichen werden, so müssen die Berechnungen die Umgebung des betrachteten Moleküls berücksichtigen. Im Folgenden zeigen wir, dass dies bei Van-der-Waals-Kristallen über ein Additionsschema für intermolekulare Beiträge relativ einfach möglich ist und dass die berücksichtigte kugelförmige Umgebung des zentralen Moleküls wenigstens einen Radius von 20 Å haben muss. Kürzlich untersuchten wir mit einem analogen Verfahren die ¹H-NMR-Abschirmtensoren von Biphenyl, einem nahen Verwandten von Benzol, und erhielten Werte, die sich um maximal 0.5 ppm von denen des direkten Multiplexperiments am Einkristall unterschieden. Wir sind überzeugt, dass die hier präsentierten Berechnungen die Realität mit der gleichen Genauigkeit abbilden.

Um den ¹H-NMR-Abschirmtensor von Benzol zu bestimmen, wurden kugelförmige Cluster um das Zentrum von Molekül **A** konstruiert (Abbildung 1). Die Geometrie der Einzelmoleküle wurde optimiert,^[5–7] Lage und Orientierung der Moleküle innerhalb der Elementarzelle wurden der röntgenographisch bestimmten Struktur entnommen.^[4a] Zwei Aspekte erwiesen sich als wichtig: 1. Nur die intermolekularen Wechselwirkungen der nahen Umgebung haben einen merklichen Einfluss auf die elektronischen Moleküleigenschaften. 2. Die im Benzol auftretenden Ringströme induzieren ein Magnetfeld mit einem langen Abschirmkegel entlang der molekularen C₆-

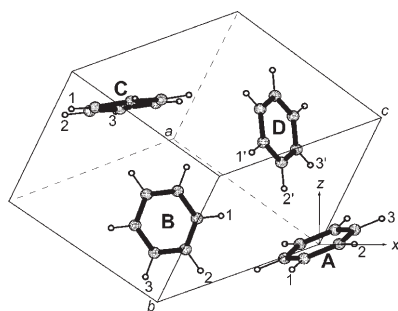


Abbildung 1. Die Elementarzelle von Benzol, transformiert zu Lage und Orientierung des Rings **A**, wie sie in Abbildung 3 verwendet werden. Die Bezeichnung der Protonen ist eingetragen. Die Ringe **A**, **B** und **D** sind in der Gitterposition 0,0,0 gegeben, wogegen sich Ring **C** in der 1,0,0-Zelle befindet. Man beachte, dass die Moleküle Kristallpositionen mit Inversionssymmetrie besetzen, was zu identischen Abschirmungen für gestrichelte und ungestrichelte Protonen führt. Weitere Einzelheiten können aus den Abbildungen S1 und S2 sowie den Tabellen S1 und S2 entnommen werden.

Achse, der einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Nachbarmoleküle hat.^[8] Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, liegt das Proton H2' des Moleküls **D** direkt im Abschirmkegel des Moleküls **A**, und eine starke Verschiebung seiner Abschirmung zu höheren Werten ist zu erwarten (siehe auch Tabelle S2).

Das induzierte Magnetfeld $\vec{B}_{\text{ind}}(\vec{R})$ am Kernort $\vec{r} = \vec{R}$ steht durch den Abschirmtensor $\sigma_{\alpha\beta}$ in Beziehung zu einem angelegten homogenen Feld \vec{B}_{ext} [Gl. (1)]. Die Gültigkeit von

$$(\vec{B}_{\text{ind}}(\vec{R}))_{\alpha} = - \sum_{\beta=1}^3 \sigma_{\alpha\beta}(\vec{R}) (\vec{B}_{\text{ext}})_{\beta} \quad (1)$$

Gleichung (1) ist nicht auf die Kernorte \vec{R} beschränkt, sondern gilt an jedem anderen Ort \vec{r} .^[8a,d,f] Im Fall von Benzolringen ist $\vec{B}_{\text{ind}}(\vec{r})$ selbst bei Abständen von 20 Å nicht zu vernachlässigen.^[1,8c,e]

Eine direkte Berechnung von $\sigma_{\alpha\beta}$ für einen Benzolcluster dieser Größe, d. h. mit 293 Molekülen und ca. 58000 Basisfunktionen, ist mit unseren heutigen rechentechnischen Ressourcen unmöglich. Daher wenden wir folgende Näherung für die Berücksichtigung der Wechselwirkungen mit der fernen Umgebung an: Zunächst berechnen wir die Abschirmtensoren der Protonen des zentralen Moleküls eines Clusters aus 17 Molekülen, was einer Benzolkugel von 7.5 Å Radius entspricht (Abbildung S2). Da die elektronischen Wechselwirkungen zwischen dem zentralen Molekül und der zweiten und den höheren Nachbarschalen vernachlässigbar sind, verwenden wir ein Additionsschema für die Beiträge der Moleküle der fernen Umgebung [Gl. (2) und (3), *O*: Ord-

$$\vec{B}_{\text{ind}} = \underbrace{\vec{B}_{\text{ind}}^0}_{\text{nahe Umgebung}} + \sum_i \underbrace{\vec{B}_{\text{ind}}^i}_{\text{ferne Umgebung}} \quad (2)$$

$$\sigma_{\alpha\beta} = \underbrace{\sigma_{\alpha\beta}^0}_{20-30 \text{ ppm}} + \sum_i \underbrace{\sigma_{\alpha\beta}^i}_{<0.3 \text{ ppm}} + O\left(\underbrace{\frac{|\vec{B}_{\text{ind}}^{i \neq 0}|}{|\vec{B}_{\text{ext}}|}}_{\approx 10^{-6} \text{ ppm}}\right) \quad (3)$$

nung]. Der Index *i* läuft über alle Moleküle der großen Benzolkugel bis auf die, die im Term für die nahe Umgebung enthalten sind. Der intrinsische Fehler dieser Näherung ist vernachlässigbar [Gl. (3)].

Diese Näherung wurde intensiv für Biphenylcluster getestet, sowohl durch direkte Berechnungen als auch durch Vergleich mit dem Experiment.^[1] Pecul und Sadlej nutzten einen ähnlichen Ansatz für C₂H₂.^[9] Wichtig ist, dass diese Näherung nur gilt, wenn alle Nachbarn, die die elektronische Struktur des zentralen Moleküls beeinflussen, im Term für die nahe Umgebung enthalten sind (siehe Tabelle S3). Solche Einflüsse können auf Wechselwirkungen durch Bindungen, wie von Caramori et al. dargelegt^[10] (siehe Hintergrundinformationen, speziell Tabelle S4), oder auf intermolekulare elektrostatische Wechselwirkungen (Martin et al.^[11]) zurückzuführen sein. Eine weitere Fehlerquelle sind Wechselwirkungen zwischen den individuellen Ringströmen, die einen Fehler bis zu 5 % bewirken können, falls der Bereich für die nahe Umgebung zu klein gewählt wird. Wählen wir beispielsweise bei einem Cluster aus 17 Benzolmolekülen ein einzelnes Benzolmolekül als nahe Umgebung, betragen die

Unterschiede gegenüber der genauen Berechnung bis zu 1.15 ppm. Der Fehler verringert sich auf maximal 0.65 ppm, wenn die nahe Umgebung die vier nächsten Nachbarn umfasst (Tabelle S3). Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, wählten wir einen recht großen Radius von 7.5 Å für die nahe Umgebung (Tabelle S5).

Wir haben die individuellen Beiträge zum Abschirmten-sor nach den Gleichungen (1) und (2) mithilfe der IGLO-Methode^[12] innerhalb der Dichtefunktional-Störungstheorie^[13] berechnet. Es kamen ein gradientenkorrigiertes Austauschkorrelationspotential^[14] und der IGLO-III-Basis-satz^[12b] zur Anwendung. Wir verwendeten die Computerprogramme deMon^[15] und deMon-NMR.^[13b] Die Übereinstimmung unserer Resultate mit solchen, die auf den gebräuchlicheren GIAO-DFT- und GIAO-MP2-Berechnungen^[16] beruhen, ist, wie in Tabelle S6 gezeigt wird, zufrieden stellend. Es wurden kugelförmige Cluster mit ansteigenden Radien $R = 0 \dots 72$ Å konstruiert. Für die Abstände der darin enthaltenen Benzolmoleküle [1 ($R = 0$), 5 ($R = 5$), 17 ($R = 7.5$), 293 ($R = 20$), 2277 ($R = 40$) bzw. 13 445 ($R = 72$ Å)] vom Molekül im Koordinatenursprung (Molekülzentrum-Molekülzentrum, r_{cc}) gilt $r_{cc} \leq R$. Man beachte, dass die Berechnung für $r_{cc} \leq 7.5$ Å und $r_{cc} > 7.5$ Å unterschiedlich ist; siehe Gleichungen (2) und (3).

Im isolierten Molekül sind alle sechs Protonen äquivalent und haben identische Abschirmungen σ_M : der berechnete isotrope Wert ist 23.52 ppm, und die Hauptachsenwerte σ_{11} , σ_{22} und σ_{33} sind 20.67, 23.45 bzw. 26.48 ppm. Wir erwarten, dass diese Werte wegen inhärenter Fehler, d.h. wegen der Wahl von Gauß-Orbitalen als Basisfunktionen, wegen unvollständiger Basissätze, wegen Fehler der IGLO-DFT-Methode sowie wegen der Vernachlässigung von Rovibrationskorrekturen, um 0.05–0.60 ppm zu hoch sind. Dieser Wert wurde durch einen Vergleich von berechneten mit experimentellen ¹H-NMR-Abschirmkonstanten kleiner Moleküle in der Gasphase (H₂O, CH₄, C₂H₂ und C₂H₄)^[17] abgeschätzt.

In Tabelle 1 sind die gleichen Größen für einen Cluster mit 13 445 Molekülen ($R = 72$ Å) gegeben. Die Kristallumgebung wirkt auf die Protonen abschirmend. Diese zusätzliche Abschirmung beträgt 0.10 ppm für H1 und reicht bis zu 1.80 ppm für H2. Die drei Protonenverschiebungen haben eine Spanne von 1.70 ppm; das sind mehr als 15% des gesamten Verschiebungsbereichs für Protonen in organischen Verbindungen. Wie zu erwarten wird H2 wegen seiner speziellen Lage durch seine nächsten Nachbarn besonders stark abgeschirmt, nämlich um 2.16 ppm – stärker als vom gesamten Kristall. Unsere Berechnungen sind in Einklang mit den Ab-initio-Studien von Jusélius und Sundholm zum Ringstrom in Benzol.^[8c] Intermolekulare Einflüsse gleicher Größenord-

nung auf die ¹H-NMR-chemischen Verschiebungen wurden auch schon für Hexabenzocoronen beobachtet.^[18]

Wie aufgrund der Ergebnisse von Einzelmolekülrechnungen^[16c] erwartet wurde, ist die Richtung senkrecht zur Molekülebene die am wenigsten abgeschirmte (20.67 ppm). Anders als beim Einzelmolekül in der Gasphase wurde die C-H-Bindungsachse als mittlere Hauptachse für die Protonenabschirmung identifiziert (23.45 ppm). Der Einfluss der Kristallumgebung wird besonders deutlich, wenn Abschirmtensoren verglichen werden (Tabelle 1 und Tabelle S5). Der Kristall hat den größten Einfluss auf σ_{33} von H2, dessen Abschirmung um 4.51 ppm stärker ist als im Einzelmolekül. Die Spanne der Hauptachsenwerte $\sigma_{33} - \sigma_{11}$, die für das isolierte Molekül 5.81 ppm ist, vergrößert sich in der Kristallumgebung auf 6.05, 10.32 und 8.38 ppm für H1, H2 bzw. H3. Wieder ist der Kristalleinfluss bei H2 am größten.

Abbildung 2 belegt, dass ein Benzolcluster mit einem Radius von 20 Å für die korrekte Beschreibung der inter-

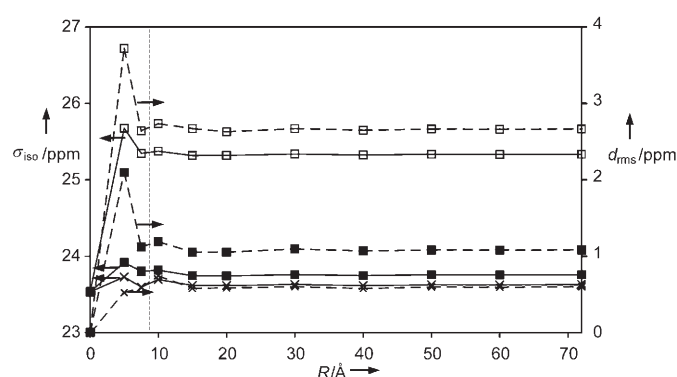


Abbildung 2. Isotrope Abschirmkonstanten σ_{iso} (durchgezogene Linien) und mittlere quadratische Abweichungen der Icosaederkomponenten d_{rms} (gestrichelte Linien) der Abschirmtensoren [siehe Gl. (4)] als Funktion des Clusterradius R für die drei unterschiedlichen Wasserstoffatome in festem Benzol: H1 (x), H2 (□) und H3 (■). Die Pfeile verweisen auf die jeweils gültige Skala. Alle Werte links der vertikalen gepunkteten Linie wurden durch explizite quantenchemische Berechnung erhalten (siehe auch Tabelle S7 und Abbildungen S4–S6).

molekularen Abschirmbeiträge ausreicht. Die isotropen Werte (durchgezogene Linien) konvergieren etwas besser als die mittleren quadratischen Abweichungen der Icosaederkomponenten^[19] (gestrichelte Linien), die durch Gleichung (4) definiert sind.

$$d_{rms} = \sqrt{\sum_{i=1}^6 \frac{\sigma_{i,R} - \sigma_{i,R=0}}{6}} \quad (4)$$

Abbildung 3 ist der Einfluss der intermolekularen Beiträge auf Größe und Orientierung der Abschirmtensoren zu entnehmen. Wir verwenden hier die graphische Tensordarstellung von Radeaglia,^[20] nach der der Tensor als Ovaloid abgebildet wird. Wir haben die Ovaloide für die Protonen H1, H2 und H3 in äquivalenten Raumpositionen dargestellt. Für das isolierte Molekül haben alle drei Ovaloide die gleiche Form (obere Zeile von Abbildung 3). Wie in der mittleren

Tabelle 1: Isotrope Abschirmkonstanten σ_{iso} sowie Hauptachsenwerte σ_{11} , σ_{22} und σ_{33} der Benzolprotonen H1, H2 und H3 in einem kugelförmigen Benzolcluster mit $R = 72$ Å; siehe auch Tabelle S5.

	H1 [ppm]	H2 [ppm]	H3 [ppm]
σ_{iso}	23.63	25.33	23.76
σ_{11}	21.03	20.67	19.97
σ_{22}	22.77	24.34	22.96
σ_{33}	27.08	30.99	28.35

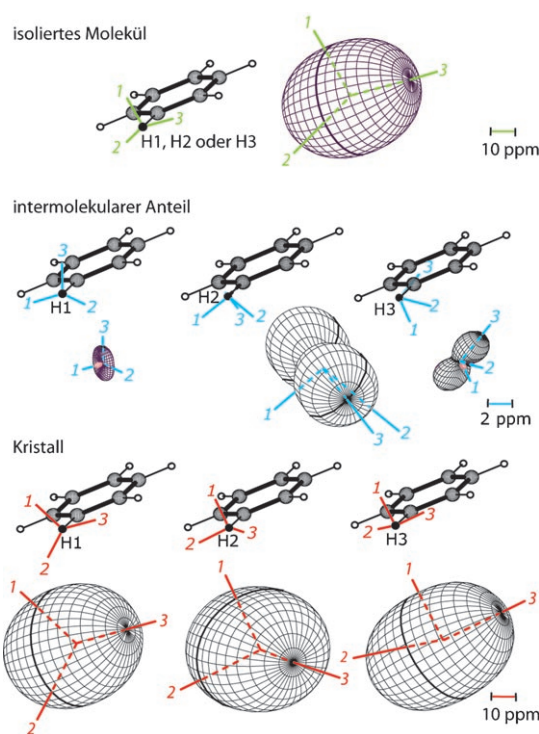


Abbildung 3. Ovaloid-Darstellung^[20] der NMR-Abschirmtensoren der Protonen H1, H2 und H3 von Benzol. Die Hauptachsenwerte der Abschirmtensoren sind proportional zur Länge der Hauptachsen der dargestellten Ovaloide; die Farbe Rot wurde für negative Werte verwendet. 1, 2 und 3 kennzeichnen die am wenigsten, die mittlere bzw. die am stärksten abgeschirmte Hauptachse.

Zeile deutlich wird, sind Größe und Orientierung der intermolekularen Beiträge für die drei Protonen stark unterschiedlich. In der unteren Zeile sind die Abschirmtensoren der drei Protonen im Kristall dargestellt, also die Summe aus oberer und mittlerer Zeile. Form und Achsenrichtungen unterscheiden sich klar vom Tensor des isolierten Moleküls. Am bemerkenswertesten ist die Änderung für H2. Eine Folgerung aus diesen Resultaten ist, dass Tieftemperatur-NMR-Spektren von Benzol-Pulverproben zwangsläufig die Superposition von Pulverlinien dreier deutlich verschiedener Tensoren widerspiegeln.

Wir haben hier die erste Bestimmung der Abschirmtensoren von Benzol im Kristall vorgestellt und gezeigt, dass intermolekulare Einflüsse wesentlich zur Protonenabschirmung beitragen. Die isotropen Abschirmungen der drei unterschiedlichen Protonen sind um maximal 1.7 ppm durch die Kristallumgebung beeinflusst und im Mittel um 0.71 ppm erhöht. Die Anisotropie des Abschirmtensors erhöht sich für das durch die intermolekularen Einflüsse am stärksten betroffene Proton (H2) – es liegt direkt im Abschirmkegel eines benachbarten Benzolmoleküls – von 5.81 auf 10.32 ppm. Die Hauptachsenkomponente σ_{33} dieses Tensors verschiebt sich um 4.51 ppm, hauptsächlich verursacht durch das direkt benachbarte Molekül. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis einer früheren Berechnung des induzierten Magnetfelds von Benzol.^[8c,e]

Unsere Ergebnisse sind in Einklang mit Wüthrichs Vorschlag, die ¹H-NMR-chemischen Verschiebungen von Pro-

teinen zur Bestimmung der Proteinkonformation zu nutzen, sowie mit Arbeiten von Spiess und Brown zur Dynamik und Struktur von Polymeren.^[21] Wir erwarten wesentliche Beiträge zu Protonen-NMR-Daten in biologischen Molekülen, die aromatische Ringe enthalten, beispielsweise in den Seitenketten von Histidin und Tryptophan. In einer weiteren Arbeit werden wir die Berücksichtigung intermolekularer Einflüsse detaillierter diskutieren, sowohl mithilfe direkter quantenchemischer Berechnungen als auch mithilfe semiempirischer Modelle.^[22]

Eingegangen am 20. April 2006,
veränderte Fassung am 31. Juli 2006

Stichwörter: Abschirmtensoren · Benzol ·
Dichtefunktionalrechnungen · Intermolekulare Abschirmung ·
NMR-Spektroskopie

- [1] F. Schönborn, H. Schmitt, H. Zimmermann, U. Haeberlen, C. Corminboeuf, G. Grossmann, T. Heine, *J. Magn. Reson.* **2005**, 175, 52.
- [2] L. M. Ryan, R. C. Wilson, B. C. Gerstein, *J. Chem. Phys.* **1977**, 67, 4310.
- [3] D. Sitkoff, D. A. Case, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1998**, 32, 165.
- [4] a) V. M. Kozhin, *Zh. Fiz. Khim.* **1954**, 28, 566; b) E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank, J. A. S. Smith, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1958**, 247, 1.
- [5] Die Einzelmoleküle wurden auf dem B3LYP/6-311 + G**-Niveau (Gaussian03 (Lit. [7]) optimiert.
- [6] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785; c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623; d) R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650; e) T. Clark, J. Chandrasekhar, P. von R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 294.
- [7] Gaussian03 (Revision B.03): M. J. Frisch et al., siehe Hintergrundinformationen.
- [8] a) C. E. Johnson, F. A. Bovey, *J. Chem. Phys.* **1958**, 29, 1012; b) S. Klod, E. Kleinpeter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1893; c) G. Merino, T. Heine, G. Seifert, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4367; d) T. Heine, C. Corminboeuf, G. Seifert, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3889; e) J. Jusélius, D. Sundholm, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 3429; f) Z. Chen, T. Heine, P. von R. Schleyer, D. Sundholm in *Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications* (Hrsg.: M. Kaupp, M. Bühl, V. G. Malkin), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 395–408.
- [9] M. Pecul, J. Sadlej, *Chem. Phys.* **1999**, 248, 27.
- [10] G. F. Caramori, S. E. Galembeck, K. K. Laali, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3242.
- [11] N. H. Martin, J. D. Brown, K. H. Nance, H. F. Schaefer III, P. von R. Schleyer, Z. X. Wang, H. L. Woodcock, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3823.
- [12] a) W. Kutzelnigg, *Isr. J. Chem.* **1980**, 19, 193; b) W. Kutzelnigg, U. Fleischer, M. Schindler in *NMR Basic Principles and Progress*, Vol. 23 (Hrsg.: P. Diehl, E. Fluck, H. Günther, R. Kosfeld, J. Seelig), Springer, Heidelberg, **1990**, S. 165–262.
- [13] a) W. Bieger, G. Seifert, H. Eschrig, G. Grossmann, *Chem. Phys. Lett.* **1985**, 115, 275; b) V. G. Malkin, O. L. Malkina, D. R. Salahub, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 204, 80.
- [14] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
- [15] deMon: A. M. Köster, G. Geudtner, A. Goursot, T. Heine, A. Vela, S. Patchkovskii, D. R. Salahub, NRC, Canada, **2002**.

- [16] a) R. Ditchfield, *Mol. Phys.* **1974**, 27, 789; b) J. Gauss, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 191, 614; c) K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8251; d) *Calculation of NMR and EPR Parameters: Theory and Applications* (Hrsg.: M. Kaupp, M. Bühl, V. G. Malkin), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [17] a) D. K. Hindermann, C. D. Cornwell, *J. Chem. Phys.* **1968**, 48, 4148; b) L. Petrakis, C. H. Sederholm, *J. Chem. Phys.* **1961**, 35, 1174.
- [18] C. Ochsenfeld, S. P. Brown, I. Schnell, J. Gauss, H. W. Spiess, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2597.
- [19] D. W. Alderman, M. H. Sherwood, D. M. Grant, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1993**, 101, 188.
- [20] R. Radeglia, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **1995**, 4, 317.
- [21] a) K. Wüthrich, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3462–3486; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3340–3363; b) S. P. Brown, H. W. Spiess, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4125.
- [22] a) K. Osapay, D. A. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9436; b) S. S. Wijmenga, M. Kruithof, C. W. Hilbers, *J. Biomol. NMR* **1997**, 10, 337.