

**Nicht-kovalente Wechselwirkung Hot Paper**Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202113737

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202113737

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202113737

Gestapelt, nicht geklebt: Enthüllung der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkung mithilfe des Benzofuran-Formaldehyd-Komplexes

Xiaolong Li[†], Lorenzo Spada[†], Silvia Alessandrini, Yang Zheng, Kevin Gregor Lengsfeld, Jens-Uwe Grabow, Gang Feng,* Cristina Puzzarini und Vincenzo Barone*

Abstract: Der 1:1-Benzofuran-Formaldehyd-Komplex wurde als Modellsystem für $\pi \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkungen in supramolekularen Umgebungen mit heteroaromatischen Ringen und Carbonylgruppen gewählt. Die Strategie einer gemeinsamen „Rotationsspektroskopie-Quantenchemie“-Analyse enthüllt die Rolle dominanter intermolekularer $\pi \rightarrow \pi^*$ -Wechselwirkungen in solchen Addukten. Die Untersuchung der intermolekularen Potentialfläche identifiziert 14 tiefliegende Minima, wobei 4 gestapelte Isomere stabiler sind als die durch Wasserstoffbrücken oder „freies Elektronenpaar“ $\rightarrow \pi$ -Wechselwirkungen verbundene. Alle lokalen Minima sind nur lose durch Übergangszustände getrennt, was unter den experimentellen Bedingungen eine effektive Relaxation zum globalen Minimum erwarten lässt. Der Nachweis nur einer Spezies, die dank Berechnung genauer spektroskopischer Parameter und Charakterisierung von 11 Isotopologen eindeutig zugeordnet werden konnte, bestätigt dies. Die große Isotopologenanzahl ermöglichte die Bestimmung der ersten semi-experimentellen Gleichgewichtsstruktur für einen Molekülkomplex dieser Größenordnung.

Aromatische Verbindungen spielen eine Schlüsselrolle bei der Strukturausbildung von Biomolekülen und beeinflussen Prozesse, die mit Ursprung und Entwicklung des Lebens

(Photosynthese,^[1] Informationsspeicherung,^[2] DNA-Replikation^[3] etc.) diskutiert werden. Dabei sind durch nicht-kovalente Wechselwirkungen (NCI) vermittelte und von aromatischen Einheiten beherrschte Prozesse von größter Bedeutung,^[4] die so verschiedene Bereiche wie molekulare Erkennung,^[5] Katalyse,^[5c,6] Crystal Engineering^[7] und Arzneimittelverabreichung abdecken.^[8] Die Vielseitigkeit der aromatischen Gruppen spiegelt sich in Anzahl, Arten und Spezifität der NCI wider.^[9] Darunter sind Heteroaromaten besonders wichtig, da sie als Teil der Nucleobasen Bausteine des Lebens sind und eine zentrale Rolle in der medizinischen Chemie spielen.^[10] In diesem Bereich ist das Benzofuran (BZF), welches das Heteroaromaten-Grundgerüst für eine große Reihe von Verbindungen mit pharmakologischen Aktivitäten bildet,^[11] interessant. In BZF-Derivaten konkurrieren das π -System und das freie σ -Elektronenpaar des Sauerstoffs bei der Bildung von NCIs.^[12] Ein Beispiel ist die Komplexbildung des aktivierten menschlichen Blutgerinnungsfaktors X (FXa) mit (S)-2-Cyano-1-(2-methylbenzofuran-5-yl)-3-(2-oxo-1-(2-oxo-2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)azepan-3-yl)guanidin (PDB:3HPT^[13] YET 2.D-Ligand). Die in der Proteindatenbank (PDB) veröffentlichte Struktur^[14] zeigt enge intermolekulare Kontakte (drei davon mit Abständen von weniger als 3.6 Å) zwischen dem BZF und den Carbonylteilen (siehe Abbildung 1). Während intra- und intermolekulare Wechselwirkungen in Biomolekülen von großem

[*] Dr. X. Li,^[†] Y. Zheng, Dr. G. Feng
School of Chemistry and Chemical Engineering
Chongqing University
Daxuecheng South Rd. 55, Chongqing 401331 (China)
E-Mail: fengg@cqu.edu.cn

Dr. L. Spada,^[†] S. Alessandrini, Prof. V. Barone
Scuola Normale Superiore
Piazza dei Cavalieri 7, 56126 Pisa (Italien)
E-Mail: vincenzo.barone@sns.it

S. Alessandrini, Prof. C. Puzzarini
Dipartimento di Chimica „Giacomo Ciamician“
Università di Bologna
Via F. Selmi 2, 40126 Bologna (Italien)

K. G. Lengsfeld, Prof. J.-U. Grabow
Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
Callinstr. 3A, 30167 Hannover (Deutschland)

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

Hintergrundinformationen und Identifikationsnummern (ORCID) der Autoren sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.202113737> zu finden.

© 2021 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

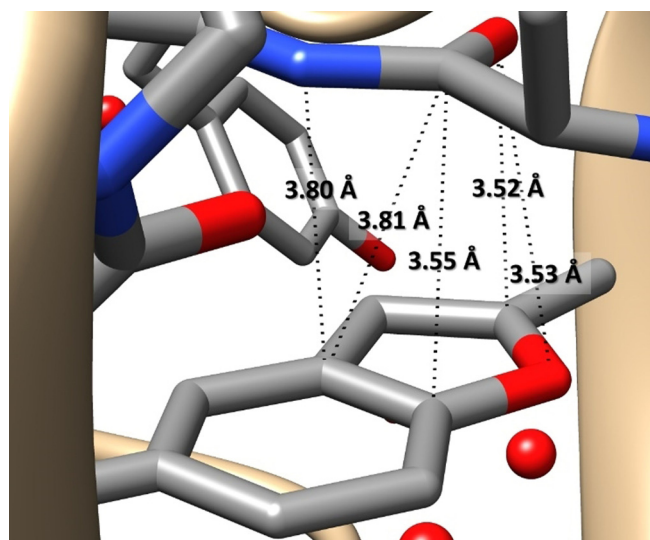


Abbildung 1. Bereich der PDB:3HPT^[13,14]-Struktur (Einzelheiten im Text) mit engen intermolekularen Kontakten zwischen einem (2-Methyl)-BZF-Teil des YET 2.D-Liganden und einer Carbonylgruppe. Die Struktur wurde mit der Software Chimera 1.14 visualisiert.^[15]

Interesse sind, weil sie eine bestimmte Aktivität vermitteln und/oder dafür verantwortlich sind, ist ihre genaue Charakterisierung aufgrund der großen Dimensionen nicht einfach; oft ist es sogar schwierig, qualitative Bilder zu erhalten. Ein Ausweg ist die Untersuchung der dominierenden Wechselwirkung in einem kleineren Modellsystem. Wie in Abbildung 1 hervorgehoben, wird ein geeignetes Modellsystem durch BZF und Formamid gebildet. Der BZF-Formaldehyd (BZF-FA)-Komplex ist jedoch eine effektivere Wahl: *i*) Er erlaubt die Konkurrenz (einer begrenzten Anzahl) verschiedener NCI, die in Gegenwart starker N–H... π ^[16] oder N–H...O NCI wie im Fall von Formamid gehemmt wäre; *ii*) die Größe von FA ermöglicht die Erforschung mehrerer spezifischer Wechselwirkungsstellen; *iii*) die Polarität des Moleküls könnte die Kooperativität zwischen verschiedenen Effekten verstärken, die bei Benzolkomplexen hingegen vernachlässigbar ist.^[17,18]

Die oben angesprochenen Punkte legen das BZF-FA-Addukt als Modell für ein tieferes Verständnis spezifischer NCIs mit Heteroaromaten nahe. Dies erfordert die genaue Bestimmung der Strukturparameter und Wechselwirkungsenergien, da diese die Voraussetzungen für die Entflechtung verschiedener Beiträge zur Stabilisierung nicht-kovalenter Komplexe, zur Analyse kooperativer (oder antikooperativer) Effekte^[17–19] bei größeren Clustern und für Benchmark-Studien großer Systeme sind. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde ein integrierter Ansatz aus Experiment und Theorie verwendet und die Untersuchung, um Störungen durch die Umgebung zu unterbinden, in der Gasphase durchgeführt. Die Messung basiert auf der Überschallexpansion (lösungsmittel- und matrixfreie Umgebung) interagierender Spezies (Bildung binärer Komplexe) in den Resonator hoher Güte eines Mikrowellenspektrometers. Die Rotationskohärenztechnik hat sich für die Charakterisierung schwach gebundener Isomere als exzellent erwiesen.^[20] Der Nutzen von Hochpräzisionsstudien dieser Art erhöht sich mit der Unterstützung durch hochpräzise quantenchemische Berechnungen. Da nahezu isoenergetische Isomere gleichzeitig vorhanden sein können, ist die Hilfe der Theorie nicht nur für die Interpretation der experimentellen Beobachtungen erforderlich,^[21] sondern auch für eine quantitative Energetik und strukturelle Charakterisierung der Isomere.

Auf der Grundlage früherer Studien^[22,23] wurden die wichtigsten stationären Punkte auf der Potenzialfläche (PES) des BZF-FA-Addukts, d. h. die Gleichgewichts- und jene Übergangszustände, die deren Umwandlung regeln, unter Verwendung des B2PLYP-D3(BJ)-Doppelhybridfunktionals in Verbindung mit dem jun-cc-pVTZ-Basissatz^[24–26] (im Folgenden jB2) und unter Einbeziehung der Counterpoise-Korrektur (CP)^[27] (im Folgenden CP-jB2) ermittelt. Die verbesserten elektronischen Energien aller identifizierten stationären Punkte wurden unter Verwendung des zusammengesetzten Schemas jun-ChS berechnet, dessen Genauigkeit kürzlich validiert wurde.^[22] Das Gaussian16-Paket^[28] wurde durchgängig verwendet; eine vollständige Beschreibung der Berechnungsdetails findet sich in den unterstützenden Informationen (SI).

Die Strukturen der 14 auf der PES gefundenen niedrigsten Minima sind in Tabelle S1.1.1 zusammengestellt. Die für

die spektroskopische Untersuchung erforderlichen Parameter (Rotationskonstanten und Komponenten des elektrischen Dipolmoments) sind für alle Isomere zusammen mit ihren relativen Energien in Tabelle S1.1.2 angegeben. Die vier Minima mit der niedrigsten Energie weisen eine nahezu gestapelte Anordnung der BZF- und FA-Anteile auf, wobei letzterer über den verbrückenden Atomen in BZF liegt (siehe Abbildung 2).

Diese vier Minima unterscheiden sich in der Ausrichtung des FA-Moleküls zum BZF. Der Dipolmomentvektor (DM) des isolierten BZF und die Projektion des DM von FA auf die BZF-Ebene sind von Isomer **IV** zu Isomer **I** zunehmend antiparallel. Letzteres weist, wie in Abbildung 2 gezeigt und durch eine symmetrieangepasste Störungstheorie (SAPT)-Analyse bestätigt (vide infra), den größten Dipol-Dipol-Energiebeitrag auf.^[29] Die Strukturen der anderen Isomere, die auf der PES identifiziert wurden, sind in den SI enthalten. Abbildung 2 (Minima der vier gestapelten Anordnungen) und Tabelle S1.1.2 (alle anderen Minima) zeigen niedrige Umwandlungsbarrieren (einschließlich der Barrieren des Relaxationspfads der stabilsten wasserstoffgebundenen Struktur, Isomer **VII**), sodass während der Überschallexpansion die Kollisionsrelaxation aller Isomere zur Spezies **I** möglich ist.^[30]

Experimentell konnte mit einem Resonator-basierten Pulsstrahl-FTMW-Spektrometer^[31] (experimentelle Details in den SI) das Vorhandensein von nur einer Spezies (Isomer **I**) in der Helium-Überschall-Expansion von BZF und FA nachgewiesen werden, was die in der Berechnungsstudie vorhergesagte Relaxation zum stabilsten Isomer unterstützt. Die Spektren zeigen ein Intensitätsverhältnis von 1:3 (Abbildung 3 A), was typisch für Übergänge von Zuständen (gekennzeichnet als $v = 0$ und $v = 1$) ist, die durch den Austausch von äquivalenten Fermionen (Wasserstoffatome von FA mit Kernspin $I = 1/2$) aufspalten. Diese Feinstruktur deutet damit auf ein „Rollen“ der FA-Wasserstoffe bezüglich der Carbonylachse hin. Diese Tunnelaufspaltung war jedoch nicht immer auflösbar (Abbildung 3 B). Mit der Analyse der Spektren durch das Programm SPFIT von Pickett^[32] (*S-reduzierter* Hamiltonian von Watson in der III'-Darstellung)^[33] sind für jeden Zustand die Rotationsparameter, wie in Tabelle 1 aufgeführt, ermittelt worden. Die spektroskopische Zuordnung von Isomer **I** war auf der Basis des Vergleichs der experimentell bestimmten Rotationskonstanten mit den berechneten Gleichgewichtswerten jedoch keineswegs einfach. In der Tat liegen die experimentellen Werte zwischen denen, die auf CP-jB2-Niveau für die Isomere **I** und **IV** berechnet wurden (Tabelle S1.1.2). Erst nachdem die Schwingungsbeiträge in die berechneten Rotationskonstanten einfließen, besteht, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, kein Zweifel mehr an der Zuordnung zu Isomer **I**. Die Schwingungsbeiträge wurden aus anharmonischen CP-korrigierten B3LYP-D3-(BJ)/SNSD-Berechnungen^[25,27,33,34] (im Folgenden CP-B3) im Rahmen der Schwingungsstörungstheorie zweiter Ordnung (VPT2) gewonnen^[35] (Einzelheiten in den SI). Nachdem Tabelle 1 bereits wenig Raum für Zweifel lässt, wurde die eindeutige Zuordnung zu Isomer **I** schließlich durch die Aufnahme, Zuordnung und Anpassung der Spektren der Komplexe aller ¹³C-monosubstituierten Isotopologen von BZF

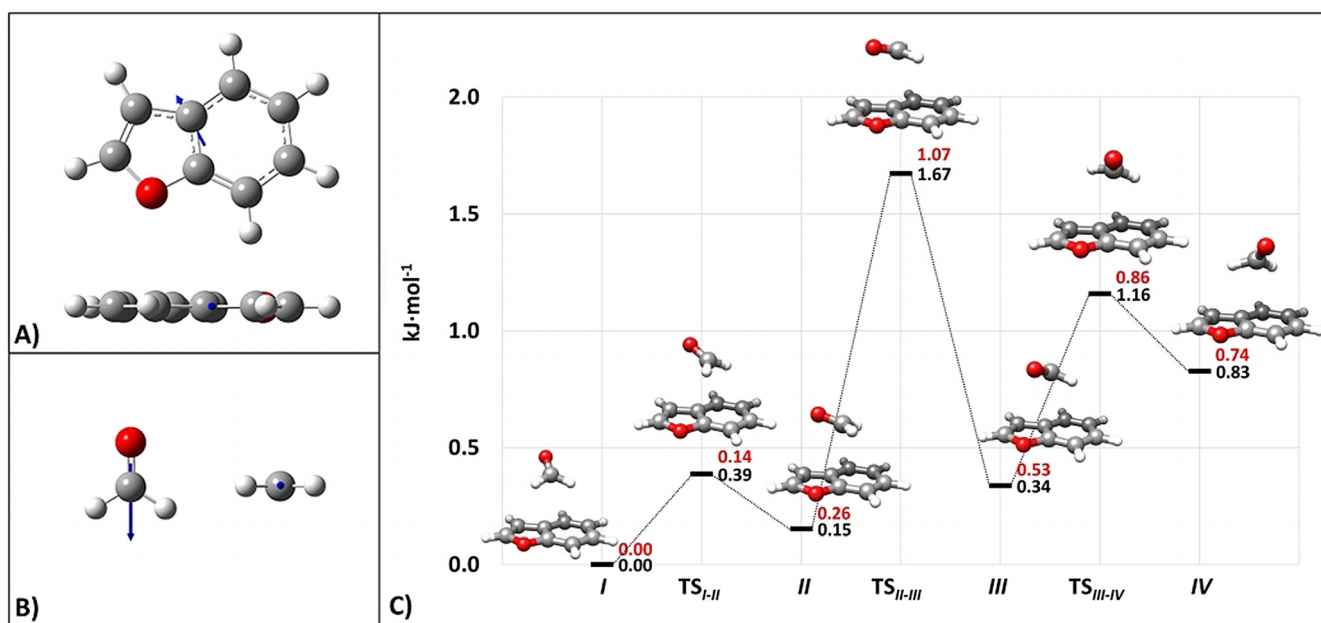


Abbildung 2. Tafeln A bzw. B zeigen BZF ($\mu=0.74$ D) und FA ($\mu=2.41$ D) mit ihren elektrischen Dipolmoment-Vektoren (auf jB2-Niveau). Die Dipolmomentvektoren sind nicht maßstabsgetreu gezeichnet. Tafel C zeigt den auf die vier energieniedrigsten Minima beschränkten Teil der PES des BZF-FA-Komplexes und die entsprechenden Übergangszustände: Die relativen jun-ChS-Energien (schwarz) und die harmonisch ZPE-korrigierten Werte (rot) sind angegeben. Die ZPE-Korrekturen liegen auf CP-jB2-Niveau.

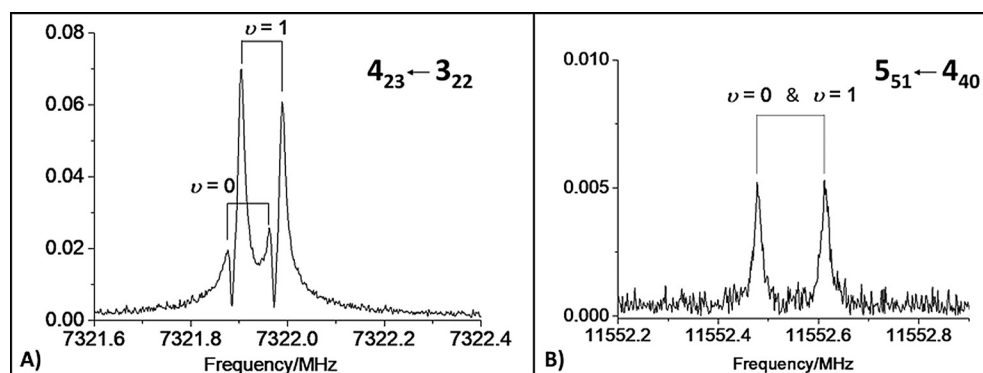


Abbildung 3. Beispiele für gemessene Rotationsübergänge zu Isomer **I**: Tafel A zeigt den *a*-Typ- $J''_{Ka''Kc''} \leftarrow J'_{Ka'Kc'}$ - $4_{23} \leftarrow 3_{22}$ -Übergang, der eine Tunnelaufspaltung zeigt ($\nu=0$ und $\nu=1$, Einzelheiten im Text); Tafel B zeigt den *b*-Typ- $5_{51} \leftarrow 4_{40}$ -Übergang, bei dem die Zustände der Tunnelbewegung nicht aufgelöst sind.

und FA in natürlicher Häufigkeit sowie ^{18}O -FA, das in situ durch Isotopenaustausch (Zugabe einer kleinen Menge H_2^{18}O zum Gasgemisch^[36]) hergestellt wurde, erreicht. Im Falle des ^{18}O -FA-Isotopologen wurden die Rotationsparameter beider Zustände ($\nu=0$ und $\nu=1$) erfolgreich angepasst, während für die ^{13}C -Spezies nur die stärksten $\nu=1$ -Linien beobachtet wurden. Die experimentellen Rotationskonstanten aller Isotopenspezies (Abschnitt S2 in den SI) sind mit denen des Isomers **I** konsistent.

Der große Satz von Rotationskonstanten für Isomer **I** (elf Isotopologe für $\nu=1$) ermöglicht die Bestimmung einer semiexperimentellen (SE) Gleichgewichtsstruktur (r_e^{SE})^[37] durch Kombination des SE- mit dem Template-Modell(TM)-Ansatz.^[38] Die Strukturen der BZF und FA Einheiten im Komplex wurden mithilfe des TM-Ansatzes ausgehend von

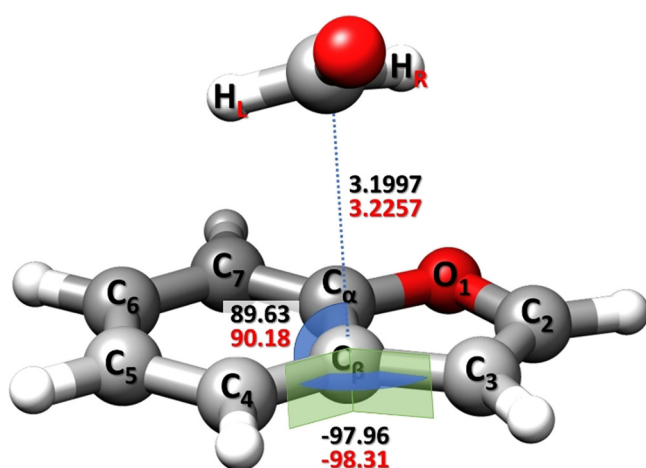
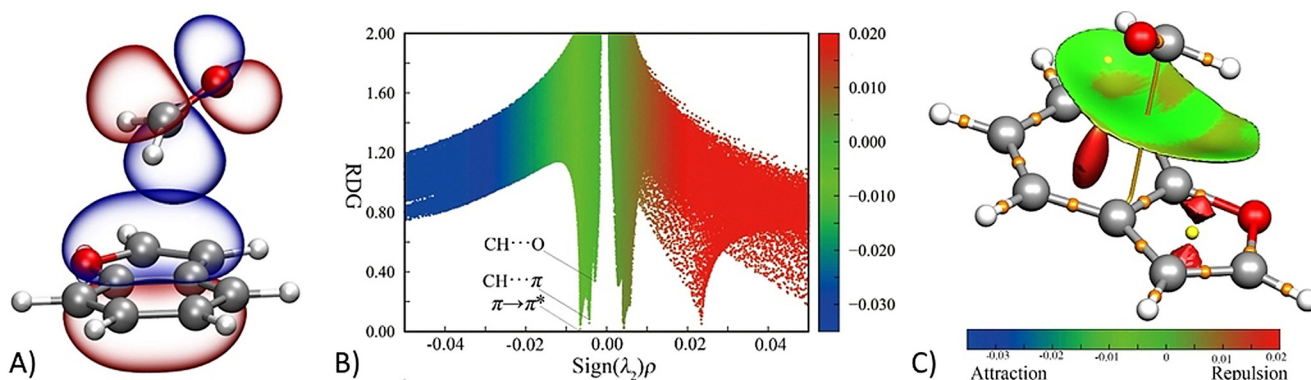
den r_e^{SE} der isolierten Fragmente genau bestimmt (Einzelheiten in den SI). Die r_e^{SE} von FA wurde aus der SMART Lab Datenbank entnommen,^[39] während die r_e^{SE} von BZF beabsichtigt auf der Grundlage der experimentellen Daten aus Lit. [40] in dieser Arbeit evaluiert wurde. Anschließend wurden die intermolekularen SE-Parameter des Komplexes mittels Minimierung der Abweichungsquadrate zu den SE-Gleichgewichtsrota-

tionskonstanten ermittelt. Letztere wurden durch Korrektur der experimentellen Grundzustandsrotationskonstanten mit Schwingungsbeiträgen, die auf CP-B3-Niveau berechnet wurden, gewonnen. Mit dem Fokus auf den intermolekularen Parametern, welche die NCI beschreiben, und weil der TM-Ansatz sehr genaue Strukturen gewährleistet, wurden die intramolekularen Parameter im Anpassungsverfahren festgehalten und drei intermolekulare Strukturparameter bestimmt (Abbildung 4): Der Abstand $\text{C}_{\text{FA}} \cdots \text{C}_{\beta}$ (3.2257 ± 0.0006 Å), der Winkel $\text{C}_{\text{FA}} \cdots \text{C}_{\beta} - \text{C}_4$ ($90.18 \pm 0.04^\circ$), der Diederwinkel $\text{C}_{\text{FA}} \cdots \text{C}_{\beta} - \text{C}_4 - \text{C}_3$ ($-98.31 \pm 0.03^\circ$). Die gute Übereinstimmung zwischen den intermolekularen SE-Parametern und den CP-jB2-Werten mit Abweichungen von weniger als 1% (Abbildung 4) beweist die Zuverlässigkeit der CP-jB2-Geometrien und so der Gleichgewichtsrotationskonstanten.

Tabelle 1: Spektroskopische Parameter^[a] der wichtigsten Isotopenspezies des Isomers **I**.

Parameter	Experiment		Theorie ^[b]	
	$\nu=0$	$\nu=1$	Isomer I	Isomer IV
A_0 [MHz]	1180.9038(2) ^[c]	1180.9045(2)	1180.17	1190.64
B_0 [MHz]	1096.1994(2)	1096.2033(2)	1103.11	1048.87
C_0 [MHz]	788.2780(1)	788.2808(1)	789.01	763.23
D_j ^[d] [kHz]	3.902(2)	3.903(2)	2.5	2.5
D_{jk} [kHz]	-4.826(6)	-4.822(6)	-3.4	-3.2
D_k [kHz]	1.829(4)	1.828(4)	1.4	1.2
d_1 [kHz]	-0.448(2)	-0.448(2)	-0.2	-0.4
d_2 [kHz]	0.9641(8)	0.9639(8)	0.7	-0.1
N ^[e]	204			
σ ^[f] [kHz]	2.7			

[a] Watson-S-Reduktion, III^l-Darstellung. [b] Schwingungsgemittelte Rotationskonstanten, die durch Korrektur der CP-jB2-Rotationskonstanten der Gleichgewichtsstruktur um Schwingungsbeiträge auf dem CP-B3-Niveau erhalten wurden (Einzelheiten in den SI). [c] Standardfehler in Einheiten der letzten Ziffer. [d] Quartische Zentrifugalverzerrungskonstanten (D und d). [e] Anzahl der Linien, die für die Anpassung verwendet wurden. [f] „Root-mean-square“-Fehler der Anpassung.

**Abbildung 4.** Intermolekulare SE-Gleichgewichtsparameter (rot) des Isomers **I** im Vergleich zu den CP-jB2-Werten (schwarz).**Abbildung 5.** Isomer **I**: Tafel A zeigt die NBO-Darstellung des höchsten besetzten π -Orbitals von BZF und des antibindenden (π^*) Orbitals von FA; Tafel B zeigt die Darstellung des reduzierten Dichtegradienten (RDG); Tafel C ist das NCI-Diagramm: blaue und grüne Flächen zeigen das Vorhandensein starker bzw. schwacher anziehender Wechselwirkungen, während die rote Fläche abstoßende Wechselwirkungen anzeigt.

Die Wechselwirkung von BZF und FA wird durch den C-(FA) \cdots C β -Abstand widerspiegelt, der deutlich geringer als die Summe der Van-der-Waals-Radien der Kohlenstoffatome (3.40 Å) ist.^[41]

Die intermolekularen Parameter folgen den Trends der „natural bond orbital“-Analyse^[42] auf B3LYP-D3(BJ/maug-cc-pVTZ- dH -Niveau)^[25,35,43] (im Folgenden mB3) unter Verwendung der CP-jB2-Geometrie sowie der r_e^{SE} -Struktur. Die NBO-Analyse (beide Geometrien liefern nahezu identische Ergebnisse) zeigt, dass Isomer **I** den größten Teil seiner Stabilität durch eine π - π^* -Wechselwirkung erhält (Abbildung 5 A und Tabelle 2), begleitet von

Tabelle 2: NBO7E^[2]-Beiträge > 0.5 kJ mol⁻¹ auf B3m-Niveau (auf der CP-jB2-Geometrie und, in Klammern, der r_e^{SE}). Atombenennung gemäß Abbildung 4.

Spender-NBO	Akzeptor-NBO	$E^{(2)}$ [kJ mol ⁻¹]
BD(2) C β -C α	BD*(1) C-O (FA)	4.3 (4.0)
BD(2) C 7 -C 6	BD*(1) C-H 1 (FA)	0.6 (0.6)

(schwachen) C-H \cdots π -Wasserstoffbrückenbindungen (HB) (Tabelle 2 nennt Beiträge > 0.5 kJ mol⁻¹; vollständige Liste in den SI). Dieselbe CP-jB2-Struktur wurde für die Analyse des reduzierten Dichtegradienten (Abbildung 5 B) und die Visualisierung des so genannten NCI-Plots^[44] (Abbildung 5 C) verwendet; beide zeigen eine breite attraktive Wechselwirkungszone oberhalb der BZF-Ebene. Quantitativ zeigt die natural energy decomposition analysis (NEDA),^[45] die auf mB3-Niveau durchgeführt wurde, dass die elektrischen (-22.6 kJ mol⁻¹) und Ladungstransfer-Beiträge (-18.3 kJ mol⁻¹) die Kernabstoßung (24.2 kJ mol⁻¹) überwiegen, was zu einer Gesamtwechselwirkungsenergie von -16.7 kJ mol⁻¹ führt (für die CP-jB2-Geometrie; -16.6 kJ mol⁻¹ bei der r_e^{SE} -Struktur; weitere Details in den SI). Da Dispersionswechselwirkungen in der NEDA nicht explizit berücksichtigt werden, haben wir zusätzlich eine SAPT2 + (3) δ mp2/aug-cc-pVTZ-Energiezerlegung^[46,47] auf den CP-jB2-Geometrien durchgeführt (Beschreibung der Analyse und Erklärung des Akronyms in den SI). Unter Berücksichtigung aller Isomere (Tabelle S1.5.1) und des re-

duzierten Modells der PDB:3HPT-Struktur (Tabelle S1.6.1) unterstreicht die SAPT-Analyse die herausragende Rolle, die Dispersion stets bei der Stabilisierung des Komplexes spielt. Für Isomer **I** beträgt dieser Term $-20.9 \text{ kJ mol}^{-1}$, gefolgt von einem elektrostatischen Beitrag ($-11.8 \text{ kJ mol}^{-1}$) und einem kleinen Induktionsterm (-3.4 kJ mol^{-1}), sodass eine Gesamtwechselwirkungsenergie von $-16.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ resultiert. Somit zeigen die NEDA- und SAPT-Analysen eine bemerkenswerte Übereinstimmung mit der Jun-ChS-Wechselwirkungsenergie ($-16.1 \text{ kJ mol}^{-1}$, siehe SI). Die größere Wechselwirkungsenergie des BZF-FA-Komplexes im Vergleich zum gestapelten Benzoldimer ($-11.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ auf dem jun-ChS-Niveau^[22a]) weist auf die Rolle der dipolaren Wechselwirkungen bei der Verstärkung der $\pi\cdots\pi^*$ -Wechselwirkungen hin.

Zusammengefasst wurde ein $\pi\cdots\pi^*$ -gebundener Komplex von BZF mit FA in der Kombination von Rotationspektroskopie an Überschallexpansionen mit quantenchemischen Berechnungen auf hohem Niveau charakterisiert. Die Wechselwirkungsenergie ($-16.1 \text{ kJ mol}^{-1}$) ist größer als beim prototypischen aromatischen Benzoldimer ($-11.6 \text{ kJ mol}^{-1}$)^[22a] aber viel niedriger als bei klassischen HBs wie die im Pyridin-Wasser-Komplex gebildete O-H \cdots N NCI ($-29.8 \text{ kJ mol}^{-1}$)^[22a].

Die Rotationszuordnung elf einfach substituierter Isotopologer birgt eine große Menge an Strukturinformationen (siehe z. B. Lit. [20f,k]), welche die Bestimmung der SE-Gleichgewichtsstruktur ermöglichte, der genauesten Geometrie für mittlere bis große Systeme.^[37] Dies ist bedeutsam, da in mehreren früheren Studien über nicht-kovalente Komplexe (z. B. Lit. [20a,f,g,k]) die Mikrowellenuntersuchungen verschiedener Isotopenspezies zur Ableitung gemittelter Strukturen des Schwingungsgrundzustands verwendet wurden (ohne die berechneten Gleichgewichtswerte mit den experimentellen Werten des Schwingungsgrundzustands zu vermischen). Im Gegensatz dazu führt unser Ansatz zur Bestimmung einer genauen Gleichgewichtsstruktur, indem die experimentellen Rotationskonstanten rigoros um die berechneten Schwingungsbeiträge korrigiert werden (Beispiele für intermolekulare Komplexe sind in Lit. [20i,l,23] zu finden). Letztere wurden aus anharmonischen Berechnungen gewonnen, die für ein so großes System wie BZF-FA teuer sind. Die gute Übereinstimmung der CP-jB2-Struktur mit der r_e^{SE} (Abbildung 4) sowie der CP-jB2-Energetik mit den jun-ChS-Werten unterstreicht die Zuverlässigkeit der CP-jB2-Ebene bei der Beschreibung eines Systems mit $\pi\cdots\pi^*$ -Wechselwirkungen unter isolierten Bedingungen.

Schließlich lassen sich anhand der Kristallstruktur in Abbildung 1 und ihres Vergleichs mit den BZF-FA-Isomeren einige Schlussfolgerungen ziehen:

- 1) Die stabilste Struktur in einer matrix- und lösungsmittelfreien Umgebung, die bei Überschallexpansion beobachtet wurde, zeigt eine andere Ausrichtung des FA-Teils bezüglich PDB:3HPT (YET 2.D), die eher Isomer **II** entspricht.
- 2) Der Vergleich zwischen der PDB:3HPT (YET 2.D)-Modellstruktur (Abbildung 1 und Tabelle S1.6.1) und Isomer **II** (CP-jB2-Geometrie) zeigt ähnliche O(FA) \cdots O(BZF) und O(FA) \cdots C2(BZF)-Abstände (3.53 \AA gegenüber 3.64 \AA bzw. 3.52 \AA gegenüber 3.59 \AA). Stattdessen ist der C(FA) \cdots C α -Kontakt im Isomer **II** viel kürzer als in PDB:3HPT (3.09 \AA bzw. 3.55 \AA).
- 3) Die obigen Überlegungen sowie die NBO-Analyse eines ausgewählten Teils des PDB:3HPT-Kristalls (auf demselben Niveau wie BZF-FA), der so gewählt wurde, dass er den Rahmen nachahmt, in den BZF (YET 2.D-Fragment) eingefügt ist, zeigen deutlich, dass der Stabilisierungsbeitrag dieser $\pi\cdots\pi^*$ -Wechselwirkung ($\approx 1 \text{ kJ mol}^{-1}$) im Kristall weniger stark ist als ihr Beitrag zur Modellstruktur in der Gasphase ($\approx 4 \text{ kJ mol}^{-1}$; Tabelle 2) und mit C-H \cdots π -NCIs vergleichbar ist (NBO-Ergebnisse in Tabelle S1.6.2 der SI).
- 4) Unsere Ergebnisse ermöglichen eine unverfälschte strukturelle und energetische Charakterisierung von $\pi\cdots\pi^*$ -Wechselwirkungen zwischen einer Carbonylgruppe und einer heteroaromatischen Einheit und erlauben so die Entflechtung der verschiedenen Beiträge, die das Verhalten komplexerer Systeme bestimmen.

Danksagung

Wir bedanken uns für die finanzielle Unterstützung durch das italienische Ministerium für Universität und Forschung (Förderungsnummer 2017A4XRCA), die Universität Chongqing, das Land Niedersachsen und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). X. Li dankt dem China Scholarships Council (CSC) für die Unterstützung. K. G. Lengsfeld dankt dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für ein Promotionsstipendium. Open Access Funding provided by Scuola Normale Superiore within the CRUI-CARE Agreement.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Bindungsanalyse · nicht-kovalente Wechselwirkung · Quantenchemie · Rotationspektroskopie · Strukturbestimmung

- [1] M. O. Senge, A. A. Ryan, K. A. Letchford, S. A. MacGowan, T. Mielke, *Symmetry* **2014**, *6*, 781–843.
- [2] A. K. Ogawa, Y. Wu, D. L. McMinn, J. Liu, P. G. Schultz, F. E. Romesberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3274–3287.
- [3] E. T. Kool, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2001**, *30*, 1–22.
- [4] K. E. Riley, P. Hobza, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 927–936.
- [5] a) L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808–4842; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4908–4944; b) J. L. Asensio, A. Ardá, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 946–954; c) N. Zacharias, D. A. Dougherty, *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 281–287.
- [6] a) A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, F. D. Toste, *Nature* **2017**, *543*, 639–646; b) Y. Zhao, Y. Cotelle, L. Liu, J. López-Andarias, A.-B. Bornhof, M. Akamatsu, N. Sakai, S. Matile, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2255–2263.

- [7] E. R. T. Tiekink, J. Zukerman-Schpector, *The Importance of π -Interactions in Crystal Engineering*, Wiley, Chichester, **2012**.
- [8] W.-R. Zhuang, Y. Wang, P.-F. Cui, L. Xing, J. Lee, D. Kim, H.-L. Jiang, Y.-K. Oh, *J. Controlled Release* **2019**, *294*, 311–326.
- [9] a) M. Egli, S. Sarkhel, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 197–205; b) M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10656–10668; c) D. A. Dougherty, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 885–893; d) A. Frontera, D. Quiñonero, P. M. Deyà, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 440–459; e) P. Gamez, T. J. Mooibroek, S. J. Teat, J. Reedijk, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 435–444; f) T. S. Zwier, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1996**, *47*, 205–241; g) G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Primagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478–2601.
- [10] N. A. Meanwell in *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 123* (Hrsg.: E. Scriven, C. A. Ramsden), Elsevier, Amsterdam, **2017**, S. 245–361.
- [11] a) H. K. Shamsuzzaman, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483–504; b) Y.-H. Miao, Y.-H. Hu, J. Yang, T. Liu, J. Sun, X.-J. Wang, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27510–27540.
- [12] a) H. Sasaki, S. Daicho, Y. Yamada, Y. Nibu, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 3183–3189; b) A. Poblitzki, J. Altnöder, M. A. Suhm, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 27265–27271.
- [13] Y. Shi, J. Zhang, M. Shi, S. P. O'Connor, S. N. Bisaha, C. Li, D. Sitkoff, A. T. Pudzianowski, S. Chong, H. E. Klei, K. Kish, J. Yanchunas, E. C.-K. Liu, K. S. Hartl, S. M. Seiler, T. E. Steinbacher, W. A. Schumacher, K. S. Atwal, P. D. Stein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4034–4041.
- [14] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne, *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235–242.
- [15] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin, *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1605–1612.
- [16] Y. N. Imai, Y. Inoue, I. Nakanishi, K. Kitaura, *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2267–2276.
- [17] A. S. Mahadevi, A. P. Rahalkar, S. R. Gadre, G. N. Sastry, *J. Chem. Phys.* **2010**, *133*, 164308.
- [18] A. S. Mahadevi, G. N. Sastry, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2775–2825.
- [19] A. Frontera, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 556–560.
- [20] a) J. C. Mullaney, D. P. Zaleski, D. P. Tew, N. R. Walker, A. C. Legon, *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 1154–1158; b) C. Calabrese, Q. Gou, A. Maris, W. Caminati, S. Melandri, *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1513–1517; c) S. Blanco, J. C. López, *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 4632–4637; d) M. Fatima, A. L. Steber, A. Poblitzki, C. Pérez, S. Zinn, M. Schnell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3108–3113; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 3140–3145; e) X. Li, T. Lu, D. A. Obenchain, J. Zhang, S. Herbers, J.-U. Grabow, G. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5838–5842; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 5902–5906; f) N. A. Seifert, D. P. Zaleski, C. Pérez, J. L. Neill, B. H. Pate, M. Vallejo-López, A. Lesarri, E. J. Cocinero, F. Castaño, I. Kleiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3210–3213; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3274–3277; g) L. Evangelisti, G. Feng, P. Écija, E. J. Cocinero, F. Castaño, W. Caminati, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7807–7810; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7953–7956; h) C. Pérez, S. Lobsiger, N. A. Seifert, D. P. Zaleski, B. Temelso, G. C. Shields, Z. Kisiel, B. H. Pate, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *571*, 1–15; i) P. Kraus, D. A. Obenchain, S. Herbers, D. Wachsmuth, I. Frank, J.-U. Grabow, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 5615–5624; j) W. Li, D. Tikhonov, M. Schnell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25674–25679; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 25878–25883; k) S. R. Domingos, C. Pérez, N. M. Kreienborg, C. Merten, M. Schnell, *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 32; l) J. Demaison, N. Vogt, Y. Jin, R. Tama Saragi, M. Juanes, A. Lesarri, *J. Chem. Phys.* **2021**, *154*, 194302.
- [21] a) M. S. de Vries, P. Hobza, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2007**, *58*, 585–612; b) C. Puzzarini, J. Bloino, N. Tassinato, V. Barone, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8131–8191.
- [22] a) S. Alessandrini, V. Barone, C. Puzzarini, *J. Chem. Theory Comput.* **2020**, *16*, 988–1006; b) S. Alessandrini, F. Tonolo, C. Puzzarini, *J. Chem. Phys.* **2021**, *154*, 054306; c) V. Barone, J. Lupi, Z. Salta, N. Tassinato, *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, *17*, 4913–4928.
- [23] F. Xie, M. Fusè, A. S. Hazrah, W. Jäger, V. Barone, Y. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 22427–22430; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 22613–22616.
- [24] S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 034108.
- [25] a) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104; b) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [26] a) E. Papajak, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 10–18; b) E. Papajak, J. Zheng, X. Xu, H. R. Leverentz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3027–3034.
- [27] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–566.
- [28] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, et al., Gaussian, Inc, **2016**.
- [29] a) E. G. Hohenstein, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 878–886; b) M. Harder, B. Kuhn, F. Diederich, *ChemMedChem* **2013**, *8*, 397–404; c) A. N. Bootsma, S. E. Wheeler, *ChemMedChem* **2018**, *13*, 835–841.
- [30] R. S. Ruoff, T. D. Klots, T. Emilsson, H. S. Gutowsky, *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 3142–3150.
- [31] a) J.-U. Grabow, W. Stahl, H. Dreizler, *Rev. Sci. Instrum.* **1996**, *67*, 4072–4084; b) J.-U. Grabow, Q. Gou, G. Feng, 72nd International Symposium on Molecular Spectroscopy, **2017**, TH03.
- [32] H. M. Pickett, *J. Mol. Spectrosc.* **1991**, *148*, 371–377.
- [33] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- [34] a) V. Barone, P. Cimino, E. Stendardo, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 751–764; b) SNSD-Basissatz verfügbar unter: <https://smart.sns.it/>.
- [35] a) Vibration-Rotation Structure in Asymmetric- and Symmetric-Top Molecules, “: I. M. Mills in *Molecular Spectroscopy: Modern Research* (Hrsg.: K. N. Rao, C. W. Mathews), Academic Press, New York, **1972**; b) V. Barone, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014108.
- [36] W. Li, A. Maris, C. Calabrese, I. Usabiaga, W. D. Geppert, L. Evangelisti, S. Melandri, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 23559–23566.
- [37] a) F. Pawłowski, P. Jørgensen, J. Olsen, F. Hegelund, T. Helgaker, J. Gauss, K. L. Bak, J. F. Stanton, *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 6482–6496; b) E. Penocchio, M. Piccardo, V. Barone, *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 4689–4707; c) J. Demaison, *Mol. Phys.* **2007**, *105*, 3109–3138.
- [38] a) M. Piccardo, E. Penocchio, C. Puzzarini, M. Biczysko, V. Barone, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 2058–2082; b) A. Melli, V. Barone, C. Puzzarini, *J. Phys. Chem. A* **2021**, *125*, 2989–2998.
- [39] <http://smart.sns.it/molecules/>.
- [40] A. Maris, B. M. Giuliano, S. Melandri, P. Ottaviani, W. Caminati, L. B. Favero, B. Velino, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3317–3322.
- [41] M. Mantina, A. C. Chamberlin, R. Valero, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5806–5812.
- [42] a) NBO 7.0 program, E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, P. Karafilloglou, C. R. Landis, F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, **2018**; b) E. D. Glendening, C. R. Landis, F. Weinhold, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 1–42.

- [43] a) T. Fornaro, M. Biczysko, J. Bloino, V. Barone, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 8479–8490; b) E. Papajak, H. R. Leventz, J. Zheng, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 1197–1202.
- [44] a) J. Contreras-García, E. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. Beratan, W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625–632; b) E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506.
- [45] E. D. Glendening, A. Streitwieser, *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 2900–2909.
- [46] a) B. Jeziorski, R. Moszynski, K. Szalewicz, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1887–1930; b) T. M. Parker, L. A. Burns, R. M. Parrish, A. G. Ryno, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 094106; c) R. M. Parrish, L. A. Burns, D. G. A. Smith, A. C. Simmonett, A. E. DePrince III, E. G. Hohenstein, U. Bozkaya, A. Y. Sokolov, R. Di Remigio, R. M. Richard, et al., *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 3185–3197.
- [47] R. A. Kendall, T. H. Dunning, Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.

Manuskript erhalten: 11. Oktober 2021

Akzeptierte Fassung online: 25. Oktober 2021

Endgültige Fassung online: 23. November 2021