

Lokalisierung eines mechanochemischen Bindungsbruchs durch Einbettung des Mechanophors in einen Makrocyclus**

Doreen Schütze, Katharina Holz, Julian Müller, Martin K. Beyer,* Ulrich Lüning* und Bernd Hartke*

Professor Hermann E. Gaub zum 60. Geburtstag gewidmet


Abstract: Mechanophore besitzen eine mechanisch labile Bindung, die durch eine äußere mechanische Kraft gebrochen werden kann. Mithilfe eines Rasterkraftmikroskops (atomic force microscope, AFM) kann die anliegende Kraft quantitativ gemessen und kontrolliert werden. Hier berichten wir über die Synthese eines Makrocyclus, der den Mechanophor sowie eine aliphatische Kohlenwasserstoffkette enthält, die beim Bindungsbruch im Mechanophor als „Sicherheitsleine“ fungiert. Diese Ringöffnungsmechanophoreinheit ist zwischen Polyethylenglykol-Spacermolekülen eingebettet, um kraftspektroskopische Einzelmolekülstudien zu ermöglichen. Der Längenzuwachs beim Bruch des Mechanophors wird gemessen und mit quantenchemischen Rechnungen verglichen.

Durch den gezielten Einbau von Mechanophoren^[1–3] in lange Polymerketten^[3,4] ist eine Vielzahl mechanochemischer Reaktionen nachgewiesen worden, mit dem Ziel, mechanische Funktionsmaterialien zu entwickeln. Verschiedene Cycloreversionsmechanophore sind aus der Literatur bekannt.^[5–7] Eine in Polymethylacrylat eingebettete 1,2,3-Triazol-Einheit^[6,7] schien eine mechanisch induzierte Cycloreversion einzugehen. Das würde zeigen, dass Klickchemie mechanisch reversibel ist, allerdings ist die Gültigkeit dieser experimentellen Daten derzeit umstritten.^[8]

[*] Dipl.-Chem. D. Schütze,^[†] M. Sc. J. Müller,^[†] Prof. Dr. B. Hartke
Institut für Physikalische Chemie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel (Deutschland)
E-Mail: hartke@pctc.uni-kiel.de
Homepage: <http://ravel.pctc.uni-kiel.de/>
M. Sc. K. Holz,^[†] Prof. Dr. U. Lüning
Otto-Diels-Institut für Organische Chemie
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel (Deutschland)
E-Mail: luning@oc.uni-kiel.de
Homepage: <http://www.luning.otto-diels-institut.de/de>
Prof. Dr. M. K. Beyer
Institut für Ionenphysik und Angewandte Physik
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Technikerstraße 25, 6020 Innsbruck (Österreich)
E-Mail: martin.beyer@uibk.ac.at
Homepage: <http://www.uibk.ac.at/ionen-angewandte-physik/>

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

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung im SFB 677: „Funktion durch Schalten“. Verbindung 2 wurde von Isabel Köhl zur Verfügung gestellt.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201409691> zu finden.

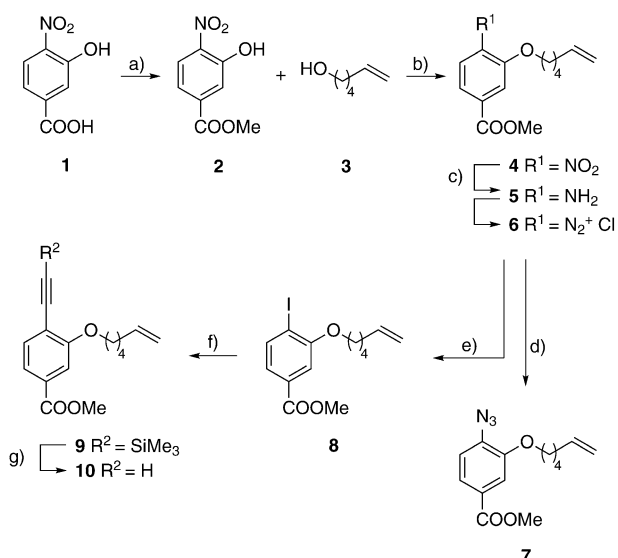
Um die mutmaßliche mechanochemisch induzierte Cycloreversion von 1,2,3-Triazol mit einem anderen experimentellen Ansatz anzugehen, haben wir einen Ringöffnungsmechanophor entwickelt, der es erlaubt, die mechanochemische Aktivierung des 1,2,3-Triazols auf Einzelmolekülniveau zu untersuchen. Im Gegensatz zu einfachen Bindungsbruchmechanophoren, die zum Polymerbruch an einer bestimmten Stelle führen, kommt es bei der Aktivierung von Ringöffnungsmechanophoren zu einer Verlängerung des Polymers. Der Ringöffnungsmechanophor mit der größten bekannten Verlängerung, 0,4 nm, ist ein Bicyclo[3.2.0]heptan.^[9] Hier berichten wir über die Synthese eines Ringöffnungsmechanophors mit einer Verlängerung von mehr als 1,0 nm. Die Verlängerung wird direkt mittels Einzelmolekülkraftspektroskopie (SMFS, single molecule force spectroscopy) gemessen^[10,11–14] und mit quantenchemischen Rechnungen verglichen.

Der Entwurf des Mechanophors ist durch die Arbeit von Fernandez und Mitarbeitern inspiriert, die ein verändertes Protein nutzten, um die Kraftabhängigkeit der bimolekularen Disulfidreduktion mittels SMFS zu untersuchen.^[15] In unserem Ringöffnungsmechanophor **14** liegt die zu brechende Bindung im kürzeren Zweig des Makrocyclus, der die 1,2,3-Triazol-Einheit enthält. Der längere Zweig ist eine Alkylkette, die die „Sicherheitsleine“ darstellt. Die terminalen Carbonsäuregruppen erlauben es uns, den Mechanophor zwischen Polyethylenglykol(PEG)-Spacermolekülen, die für SMFS benötigt werden, einzubauen.

Das Triazol **14** wurde in zehn Stufen synthetisiert, beginnend mit dem Schützen der Carbonsäuregruppe von **1** als Methylester.^[16] Die Veretherung von **2** mit Hex-5-en-1-ol (**3**) über eine Mitsunobu-Reaktion ergab **4**. Zur Reduktion der Nitrogruppe wurde Zinnchlorid-Dihydrat verwendet und so das gewünschte Amin **5** erhalten. Amin **5** wurde sowohl für das Azid **7** als auch das Iodid **8** benötigt.

Zuerst wurde das Anilin **5** durch die Zugabe von Salzsäure und Natriumnitrit bei 0 °C zum entsprechenden Diazoniumsalz **6** umgewandelt. Nach Zugabe von Natriumazid wurde Produkt **7** erhalten. Das Diazoniumsalz **6** konnte ebenfalls eingesetzt werden, um das Iodid **8** über eine Sandmeyer-analoge Reaktion zu bilden. Um **8** in das Alkin **10** umzuwandeln, wurde eine Sonogashira-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen durchgeführt. Das silylierte Alkin **9** wurde entschützt und **10** erhalten (siehe Schema 1).

Beginnend mit Alkin **10** und Azid **7** wurde das Triazol **11** in einer kupferkatalysierten [3+2]-Cycloaddition (Klickreaktion) unter Mikrowellenbestrahlung gebildet. Über eine

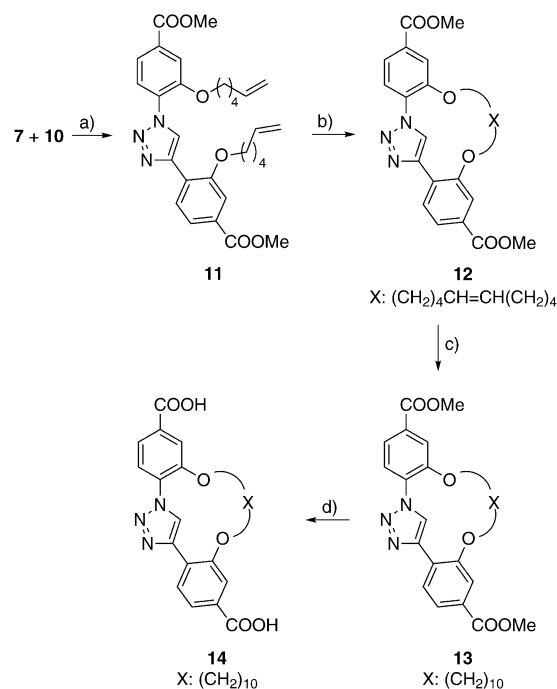


Scheme 1. Synthese von Azid **7** und Alkin **10**: a) MeOH, H₂SO₄, 24 h, Rückfluss, 99%; b) 1. THF, PPh₃, 2. DIAD, 30 min, 0°C, 3. 22 h, RT, 83%; c) EtOH, SnCl₂·2 H₂O, AcOH, 1 h, 75°C, 87%; d) 1. H₂O, HCl, 0°C, 2. NaNO₂, 20 min, 0°C, 3. NaN₃, 30 min, 0°C, 57%; e) 1. Aceton, HCl, 0°C, 2. NaNO₂, 2 h, 0°C, 3. KI, 30 min, 0°C, 15 min, 80°C, 81%; f) Me₃SiC≡CH, THF, [Pd(PPh₃)₂Cl₂], CuI, NEt₃, 20 h, RT, 74%; g) CHCl₃, Bu₄NF, 16 h, RT, 95%.

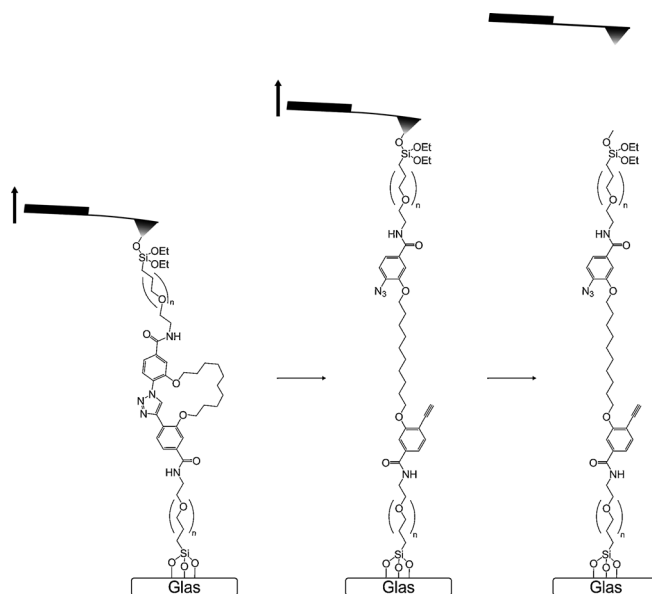
Ringschlussmetathese wurde die Sicherheitsleine eingeführt, und das makrocyclische Alken **13** wurde isoliert. Die Hydrierung der Doppelbindung wurde unter Verwendung von Platin(IV)-oxid und Wasserstoff durchgeführt, um den gesättigten Makrocyclus **13** zu bilden. Eine Esterspaltung als letzter Schritt führte zur Dicarbonsäure **14** (siehe Schema 2 und Hintergrundinformationen).

Zur Untersuchung des mechanochemischen Ringöffnungsverhaltens von **14** wurde das Molekül über eine Amidbindung kovalent an eine PEG-Kette gebunden, die über einen Silananker kovalent an eine Glasoberfläche gebunden war (siehe Schema 3). SMFS wurde im Fliegenfischen-Modus^[17] durchgeführt. Der PEG-silanisierte Cantilever wurde wiederholt an die Glasoberfläche angenähert, wobei die Spitze permanent mit der Lösung benetzt war. In weniger als 10% der Annäherungen wurde eine zweite Amidbindung zwischen der terminalen Amingruppe des PEG und der zweiten Carbonsäuregruppe von **14** ausgebildet. Die Kraft-Ausdehnungs-Kurve (wobei sich Ausdehnung auf das Piezoelement des Cantilevers bezieht) zeigt die charakteristische Form eines gestreckten PEG-Moleküls^[18] (Abbildung 1).

In der überwiegenden Mehrzahl erfolgreicher Anbindungen wurde nur ein einfaches Abrissereignis beobachtet, welches dem Abriss des Silanoberflächenankers zugeordnet wird.^[11–14,19] In ca. 5% der aufgenommenen Kraft-Ausdehnungs-Kurven wurden hingegen zwei Abrissereignisse beobachtet. Diese Doppelabrissereignisse traten entweder aufgrund der mechanochemischen Ringöffnung von Makrocyclus **14** oder durch die gleichzeitige Anbindung zweier Polymerketten auf. Im Fall der mechanochemischen Ringöffnung wurde dasselbe Polymer vor und nach dem ersten



Scheme 2. Synthese von Makrocyclus **14** aus Azid **7** und Alkin **10**: a) MeCN, CuI, Et₃NiPr₂, MW, 10 min, 100°C, 120 W, 71%; b) CH₂Cl₂, Grubbs-Katalysator 1. Gen., 36 h, RT, 77%; c) CHCl₃, PtO₂, H₂, 24 h, RT, 97%; d) THF, MeOH, H₂O, LiOH·H₂O, 1. 5 min, 50°C, 2. 15 h, RT, 96%.



Scheme 3. **14** ist kovalent zwischen zwei PEG-Ketten verankert, die wiederum kovalent zwischen einer Glasoberfläche und einem Si₃N₄-Cantilever verankert sind. Beim Strecken des Moleküls wird ein Doppelabriss beobachtet, sofern der Bindungsbruch zuerst im Triazol-Zweig von **14** (Cycloreversion gezeigt) auftritt. Eine charakteristische Längenzunahme wird mit dem AFM gemessen.

Abrissereignis gestreckt, was zu identischen Steigungen der Kraftkurve führte, wie in Abbildung 1 gezeigt. Wenn mehrere Polymerketten angebunden waren, änderte sich die Steigung nach dem ersten Abrissereignis. Diese Kurven wurden aus-

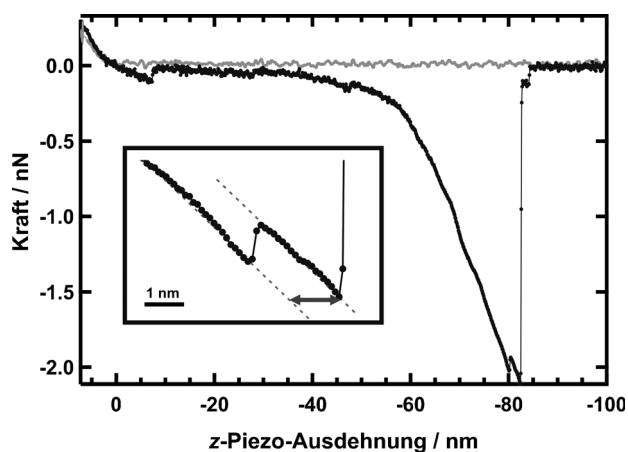


Abbildung 1. Kraft-Ausdehnungs-Kurve mit einem der seltenen Doppelabrissereignisse, die dem Abriss von **14** zugeordnet sind (Kurve 3 in Tabelle 1). Die Vergrößerung zeigt, dass die Steigung in der Kraft-Ausdehnungs-Kurve dieselbe vor und nach dem Abrissereignis ist. Die Längenänderung wird aus der Abbildung als die horizontale Verschiebung der Kraft-Ausdehnungs-Kurve abgelesen.

sortiert. Nach genauer Untersuchung aller Kraft-Ausdehnungs-Kurven mit Doppelabrissen blieben nur drei Kurven übrig, in denen die Steigung sich vor und nach dem ersten Abrissereignis nicht änderte. In diesen Kurven wurde die Längenzunahme wie in Abbildung 1 beschrieben gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst, mit einer konservativen Ungenauigkeit von ± 0.2 nm für die Längenänderung, basierend auf der Ungenauigkeit der Positionierung der parallelen Ausgleichsgeraden in den Kraft-Ausdehnungs-Kurven.

Tabelle 1: Abrisskraft und Verlängerung gemessen in den Kraft-Ausdehnungs-Kurven, die ein Doppelabrissereignis aufweisen.

Kraft-Ausdehnungs-Kurve	Abrisskraft [nN]	Verlängerung Δx (experimentell) [nm]	Verlängerung Δx (COGEF) [nm]
1	1.11 ± 0.01	1.2 ± 0.2	1.01 ± 0.20
2	1.21 ± 0.02	1.2 ± 0.2	1.01 ± 0.20
3	2.05 ± 0.03	1.4 ± 0.2	1.05 ± 0.20

Nach Bielawski und Mitarbeitern^[6,7] sollte diese Längenzunahme einer mechanochemischen Retro-Klickreaktion des Makrocyclus **14** zuzuordnen sein. Allerdings würde ein Bindungsbruch zwischen dem Triazol und seinen Phenylankern, wobei der Triazolring intakt bleibt, zur selben Reaktion des AFM führen. Daher können diese Ereignisse hier nicht unterschieden werden. Im Einzelmolekülexperiment ist der Einsatz spektroskopischer Standardmethoden zur weiteren Differenzierung zwischen den möglichen Produkten nicht möglich.

Die Beobachtung von nur drei Ringöffnungsereignissen in mehreren tausenden Kraft-Ausdehnungs-Kurven zeigt deutlich, dass die Aryl-Triazol-Aryl-Einheit mechanisch stabiler ist als die Silanoberflächenanker.^[11] Da in Force-Ramp-Experimenten die Abrisskräfte über einen Bereich von mehr

als 1 nN streuen,^[12] ist es durchaus sinnvoll, dass in seltenen Fällen die mechanisch stabilere Bindung zuerst bricht. Mit dem hier beschriebenen Sicherheitsleinenkonzept können wir diese Ereignisse eindeutig identifizieren und die Abrisskraft messen. Leider waren die Ereignisse in diesem Fall so selten, dass eine quantitative statistische Analyse nicht möglich war.

Unter den verfügbaren quantenchemischen Methoden zur Beschreibung kovalenter Mechanochemie^[2,20,21] ist die COGEF-Methode (constrained geometries simulate external force)^[20] sehr gut geeignet, um die AFM-Experimente im Force-Ramp-Modus zu beschreiben. COGEF-Rechnungen wurden hier verwendet, um die erwartete Verlängerung – bedingt durch die mechanochemische Ringöffnung von **14** und die Streckung der $(\text{CH}_2)_{10}$ -Sicherheitsleine – zu bestimmen. Da nur der Längenunterschied vor und nach der mechanochemischen Ringöffnung von Interesse war, wurde nur die kraftabhängige strukturelle Verformung des Anfangs- und Endzustands modelliert.

Der Anfangszustand wurde durch zwei Phenylringe, die über ein 1,2,3-Triazol verbunden sind, der Endzustand durch zwei über die Sicherheitsleine verbundene Phenylringe dargestellt (Abbildung 2). Die PEG-Molekülketten wurden in

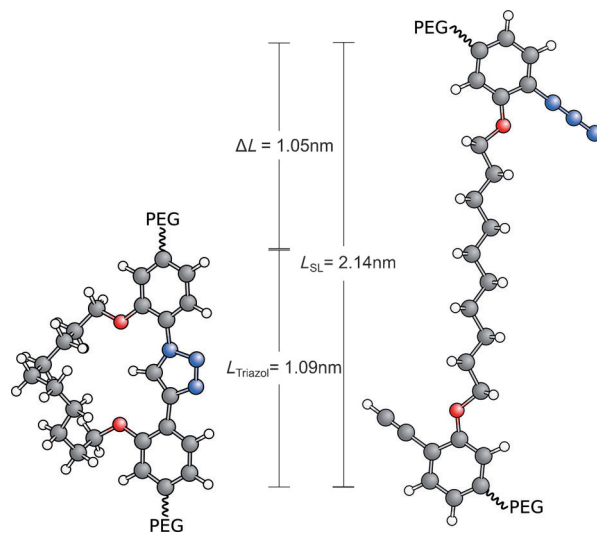


Abbildung 2. COGEF-Berechnung des Längenzuwachses durch die mechanochemische Ringöffnung von Makrocyclus **14**.

die Berechnungen nicht einbezogen. Für beide Konfigurationen wurde eine Serie relaxierter Scans durchgeführt. Die Zugkräfte wurden aus der ersten Ableitung der Energie-Abstands-Kurven bestimmt. Aus den resultierenden Kraft-Abstands-Kurven wurde die Längendifferenz zwischen der Anfangs- und Endkonfiguration bei dem experimentellen Kraftwert ermittelt. Daraus ergab sich eine theoretisch abgeschätzte Längenänderung durch die mechanochemische Ringöffnung von 1.05 ± 0.20 nm bei einer Kraft von 2.05 nN. Das ist zwar etwas kürzer als der experimentelle Wert, allerdings gibt es mehrere Effekte, die zu signifikanten Unsicherheiten beitragen. Die Simulationsbedingungen waren Vakuum bei 0 K, während die Experimente in Lösung bei Raumtemperatur durchgeführt wurden. Der C-N-Bindungs-

bruch anstelle der Cycloreversion des 1,2,3-Triazols würde die Geometrie der Arylgruppen leicht verändern. Die hohe Kraft von 2.05 nN, die auf die Struktur wirkt, deformiert die Bindungspotentiale und vergrößert deren Anharmonizität, was wiederum zur thermischen Expansion der PEG-Kette führt. Ferner wurde gezeigt, dass der Hebelarmeffekt signifikant ist.^[22] All diese Effekte rechtfertigen eine konservative Abschätzung der Unsicherheit mit ± 0.20 nm.

Die Kombination von maßgeschneiderter Mechanophorsynthese, AFM-Experimenten und quantenchemischen Rechnungen zeigt, dass beliebige Bindungen in einen Makrocyclen eingebettet und selektiv durch eine externe mechanische Kraft, die über PEG-Linkermoleküle übertragen wird, adressiert werden können. Sogar eine geringe Zahl an Abrissereignissen des Mechanophors kann durch die charakteristische Längenzunahme in Kombination mit der gleichbleibenden Steigung in der Kraft-Ausdehnungs-Kurve vor und nach dem Abrissereignis eindeutig identifiziert werden. Mit dem derzeitigen molekularen Aufbau können wir nicht bestimmen, ob wir hier mechanochemisch induzierte Retro-Klickreaktionen des 1,2,3-Triazolrings oder lediglich Bindungsbrüche in direkter Nachbarschaft sehen. Dennoch können wir feststellen, dass die notwendige Kraft zur Einleitung einer der beiden Reaktionen im nN-Bereich liegt. Die beschriebene Technik eröffnet eine Vielzahl von Möglichkeiten für die Entwicklung von Mechanophoren. Durch die Veränderung der Sicherheitsleinenlänge in **14** können Mechanophore mit beliebiger Verlängerung synthetisiert werden. Durch den Austausch des 1,2,3-Triazols durch z. B. Cyclobutan oder Disulfid kann die Antwort des Mechanophors auf einen bestimmten Bereich mechanischer Belastung fein abgestimmt werden. Diese zwei Freiheitsgrade machen eine Vielzahl von Mechanophoren für die Entwicklung von Funktionsmaterialien zugänglich.

Eingegangen am 2. Oktober 2014

Online veröffentlicht am 22. Januar 2015

Stichwörter: Cycloreversion · DFT-Rechnungen · Einzelmolekülkraftspektroskopie · Makrocyclen · Mechanophore

- [1] a) M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921–2948; b) C. R. Hickenboth, J. S. Moore, S. R. White, N. R. Sottos, J. Baudry, S. R. Wilson, *Nature* **2007**, *446*, 423–427; c) M. M. Caruso, D. A. Davis, Q. Shen, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5755–5798; d) J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3806–3808; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3894–3896.
- [2] J. Ribas-Arino, D. Marx, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5412–5487.
- [3] J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Polym. Int.* **2013**, *62*, 2–12.
- [4] Z. S. Kean, S. L. Craig, *Polymer* **2012**, *53*, 1035–1048.
- [5] a) M. J. Kryger, M. T. Ong, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, T. J. Martinez, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4558–4559; b) M. J. Kryger, A. M. Munaretto, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18992–18998; c) H. M. Klukovich, Z. S. Kean, S. T. Iacono, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17882–17888; d) K. M. Wiggins, J. A. Syrett, D. M. Haddleton, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7180–7189; e) J. N. Brantley, S. S. M. Konda, D. E. Makarov, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9882–9885.
- [6] J. N. Brantley, K. M. Wiggins, C. W. Bielawski, *Science* **2011**, *333*, 1606–1609.
- [7] Y. Lin, Q. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2006–2007; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2046–2047.
- [8] M. McNutt, *Science* **2014**, *344*, 1460.
- [9] Z. S. Kean, A. L. Black Ramirez, Y. Yan, S. L. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12939–12942.
- [10] a) E. L. Florin, V. T. Moy, H. E. Gaub, *Science* **1994**, *264*, 415–417; b) P. Schwaderer, E. Funk, F. Achenbach, J. Weis, C. Bräuchle, J. Michaelis, *Langmuir* **2008**, *24*, 1343–1349; c) J. Liang, J. M. Fernández, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3528–3534.
- [11] M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **1999**, *283*, 1727–1730.
- [12] S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3664–3668.
- [13] S. W. Schmidt, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5994–5999.
- [14] S. W. Schmidt, P. Filippov, A. Kersch, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *ACS Nano* **2012**, *6*, 1314–1321.
- [15] a) A. P. Wiita, S. R. K. Ainarapu, H. H. Huang, J. M. Fernández, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 7222–7227; b) S. R. Koti Ainarapu, A. P. Wiita, L. Dougan, E. Uggerud, J. M. Fernández, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6479–6487.
- [16] C. Börger, H.-J. Knölker, *Synlett* **2008**, 1698–1702.
- [17] M. Rief, F. Oesterhelt, B. Heymann, H. E. Gaub, *Science* **1997**, *275*, 1295–1297.
- [18] a) F. Oesterhelt, M. Rief, H. E. Gaub, *New J. Phys.* **1999**, *1*, 6; b) Y. Xue, X. Li, H. Li, W. Zhang, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4348.
- [19] a) S. W. Schmidt, T. Christ, C. Glockner, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, *Langmuir* **2010**, *26*, 15333–15338; b) M. F. Pill, S. W. Schmidt, M. K. Beyer, H. Clausen-Schaumann, A. Kersch, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 044321; c) S. W. Schmidt, M. F. Pill, A. Kersch, H. Clausen-Schaumann, M. K. Beyer, *Faraday Discuss.* **2014**, *170*, 357–367.
- [20] M. K. Beyer, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7307–7312.
- [21] a) L. Garnier, B. Gauthier-Manuel, E. W. van der Vegte, J. Snijders, G. Hadzioannou, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 2497; b) M. K. Beyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4913–4915; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5062–5064; c) M. F. Iozzi, T. Helgaker, E. Uggerud, *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 2537–2546; d) M. F. Iozzi, T. Helgaker, E. Uggerud, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 2308–2315; e) J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4190–4193; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4254–4257; f) K. Wolinski, J. Baker, *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 2403–2417; g) M. T. Ong, J. Leiding, H. Tao, A. M. Virshup, T. J. Martínez, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6377–6379; h) A. Bailey, N. J. Mosey, *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 044102; i) U. F. Röhrig, I. Frank, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 8670–8674; j) D. Aktah, I. Frank, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3402–3406.
- [22] a) J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10609–10614; b) H. M. Klukovich, T. B. Kouznetsova, Z. S. Kean, J. M. Lenhardt, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2012**, *5*, 110–114.