

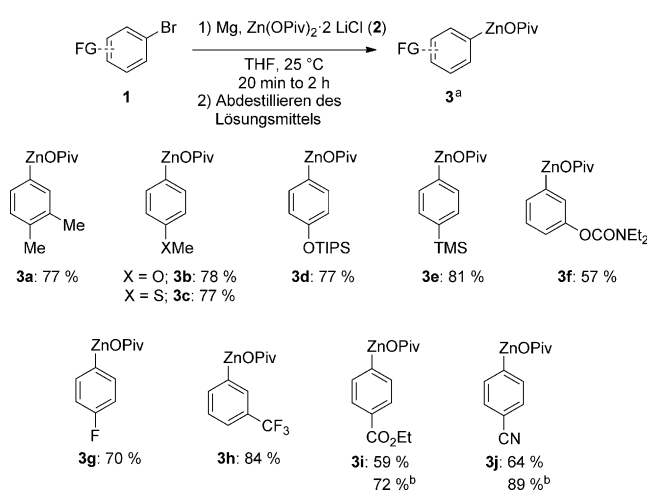
Herstellung von festen salzstabilisierten Organozinkreagentien und deren Anwendung in Kreuzkupplungen und Carbonyladditionen**

Sebastian Bernhardt, Georg Manolikakes, Thomas Kunz und Paul Knochel*

Organozinkreagentien haben zahlreiche Anwendungen in der Synthese gefunden, insbesondere in der Negishi-Kreuzkupplung.^[1,2] Eine Vielzahl von Herstellungsvarianten ist in der Literatur beschrieben.^[3] Polyfunktionelle Zinkreagentien des Typs $RZnX$ ($X = \text{Halogenid}$)^[4] oder R_2Zn sind jedoch hochempfindlich gegen Feuchtigkeit und Luft, und ihre praktische Verwendbarkeit im Labor und industriellen Maßstab ist daher deutlich eingeschränkt. Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit einfacher zu handhabender Organozinkverbindungen sehr wünschenswert. Da die Reaktivität von Organozinkreagentien stark durch die Gegenwart von Salzen beeinflusst werden kann,^[5] erwarteten wir, dass durch Zugabe geeigneter Metallsalze eine höhere Stabilität gegen Wasser und Luft erreicht werden kann. Charette et al. konnten zeigen, dass sich Zinkcarbenoide für enantioselektive Cyclopropanierungen mit Alkoxiden merklich stabilisieren lassen.^[6] Weiterhin berichtete Herrmann et al., dass Methylzinkacetat effizient zur Herstellung von Methyltrioxorhenium (MTO) selbst in größeren Maßstäben verwendet werden kann.^[7]

Hier beschreiben wir die Herstellung fester salzstabilisierter funktionalisierter Aryl-, Heteroaryl- und Benzylzinkreagentien $RZnOPiv\cdot Mg(OPiv)(X)\cdot 2LiCl$ ($X = Cl, Br, I$; OPiv = Pivalat; vereinfacht abgekürzt als $RZnOPiv$). Diese neuen Zinkreagentien lassen sich einfach in einem Eintopfverfahren durch Umsetzung organischer Halogenide (RX ; $X = Cl, Br$) mit Magnesiumspänen (2.5 Äquiv.)^[8] und dem in THF löslichen Salz $Zn(OPiv)_2\cdot 2LiCl$ ^[9] (**2**; 1.5 Äquiv.) herstellen. Unter diesen Bedingungen bildet sich das Zinkreagens schnell innerhalb von 2 h bei 25 °C.^[10] Das Salz $Zn(OPiv)_2\cdot 2LiCl$ (**2**) stabilisiert dabei nicht nur das gebildete Zinkreagens, sondern beschleunigt auch deutlich dessen Bildung. So reagiert 4-Brom-1,2-dimethylbenzol (**1a**) in 2 h mit $Mg/ZnCl_2\cdot 2LiCl$,^[8] wohingegen mit der Kombination $Mg/Zn(OPiv)_2\cdot 2LiCl$ (**2**) die Insertionsreaktion bereits nach 20 min vollständig ist. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels

wird das feste Organozinkpivalat **3a** in 77 % Ausbeute erhalten.^[11] Durch die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit werden empfindliche funktionelle Gruppen toleriert. Die Herstellung ist allgemein anwendbar, und nach dem Entfernen von THF werden die festen Arylzinkreagentien als einfach zu handhabende Pulver in 57–84 % Ausbeute erhalten (Schema 1). Hierbei unterscheiden sie sich deutlich von den gewöhnlichen Zinkreagentien, die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels als hochviskose Öle vorliegen.



Schema 1. Herstellung fester funktionalisierter Arylzinkpivalate des Typs **3** aus Arylbromiden des Typs **1** mit Mg und $Zn(OPiv)_2\cdot 2LiCl$ (**2**). [a] Komplextiertes $Mg(OPiv)X$ ($X = Br, I$) und $LiCl$ wurden der Übersicht halber weggelassen. [b] Hergestellt durch I/Mg - oder Br/Mg -Austausch mit $iPrMgCl\cdot LiCl$ und Transmetallierung mit $Zn(OPiv)_2\cdot 2LiCl$ (**2**).

Mit dieser Methodik wurde eine Reihe von Arylzinkreagentien mit elektronenschiebenden (**3a–f**; $FG = Me, OMe, SMe, OTIPS, TMS, OCONET_2$; 57–81 %) oder elektronenziehenden Substituenten (**3g–j**; $FG = F, CF_3, CO_2Et, CN$; 59–84 %; Schema 1) hergestellt. Obwohl die ester- und nitrilsubstituierten Zinkreagentien **3i** und **3j** durch direkte Insertion in zufriedenstellenden Ausbeuten zugänglich sind (59–64 %) kann eine Verbesserung durch einen I/Mg - oder Br/Mg -Austausch mit $iPrMgCl\cdot LiCl$ und anschließender Transmetallierung mit $Zn(OPiv)_2\cdot 2LiCl$ (**2**; 72–89 %) erzielt werden.^[12]

Weiterhin sind die festen Zinkreagentien des Typs **3** unter Argon bei Raumtemperatur über mehrere Monate ohne signifikanten Aktivitätsverlust stabil. Bemerkenswerterweise können diese Zinkverbindungen auch an der Luft abgewogen werden (95 % an aktiver Zinkspezies **3h** kann nach 5 min an der Luft titriert werden). Nach längerem Luftkontakt wird

[*] M. Sc. S. Bernhardt, M. Sc. T. Kunz, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig Maximilians Universität München, Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

Dr. G. Manolikakes
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt
Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie
Max-von-Laue-Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)

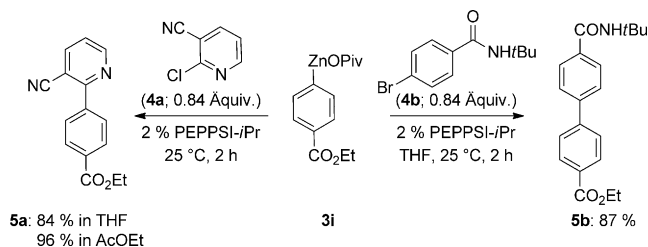
[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und dem European Research Council (ERC) für finanzielle Unterstützung sowie der BASF AG (Ludwigshafen) und Chemetall GmbH (Frankfurt) für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201104291> zu finden.

etwas mehr Zersetzung beobachtet (noch 66% an aktiver Zinkspezies **3h** verbleibt nach 15 min).

Die Organozinkverbindungen des Typs **3** reagieren in Negishi-Kreuzkupplungen unter ähnlich milden Bedingungen wie die Standard-Zinkreagentien $RZnX$ ($X = \text{Halogenid}$) mit 2% PEPPSI-*i*Pr^[13] als Katalysator. So führt die Reaktion des Arylzinkpivalats **3i** mit dem Pyridylchlorid **4a** in 2 h bei 25 °C zu dem gewünschten Kreuzkupplungsprodukt **5a** in 84% Ausbeute.

Interessanterweise kann die Kreuzkupplung in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Demgemäß koppelt das Organozinkpivalat **3i** mit dem Chloropyridin **4a** in technisch reinem Ethylacetat^[14] als Lösungsmittel zum Biphenyl **5a** in 96% Ausbeute. Arylbromide mit relativ aciden Protonen, z.B. an einer Amidfunktion, können in Negishi-Kreuzkupplungen verwendet werden, erfordern jedoch eine langsame Zugabe des Zinkreagens über 90 min.^[15] Jedoch kann unter Verwendung von Arylzinkpivalaten wie **3i** in Verbindung mit PEPPSI-*i*Pr^[13] als Katalysator das Brombenzamid **4b** einfach ohne spezielle Vorkehrungen zugegeben werden und nach 2 h bei 25 °C wird Biphenyl **5b** in 87% Ausbeute erhalten (Schema 2).



Schema 2. PEPPSI-*i*Pr-katalysierte Eintopf-Kreuzkupplung von Organozinkreagentien des Typs **3** in THF oder AcOEt.

Die Negishi-Kreuzkupplung mit den Arylzinkpivalaten **3b–j** unter Verwendung von funktionalisierten Arylbromiden und -chloriden sowie auch Heteroarylbromiden weist eine sehr hohe Anwendungsbreite auf (Tabelle 1). Die allgemein kurzen Reaktionen (2 h) wurden bei 25 °C durchgeführt^[16] und die erwarteten Produkte in hohen Ausbeuten (67–99%) erhalten. Ungeschützte Aminfunktionen konnten dabei toleriert werden (Einträge 8 und 12). Des Weiteren reagierten auch die Chlor- oder Bromacetophenone **4d** und **4g** in zufriedenstellenden Ausbeuten (67–83%; Einträge 2 und 5). Dabei wurde keine Enolisierung der Acetylfunktion beobachtet, sodass auch kein Überschuss des Organozinkreagens notwendig war.

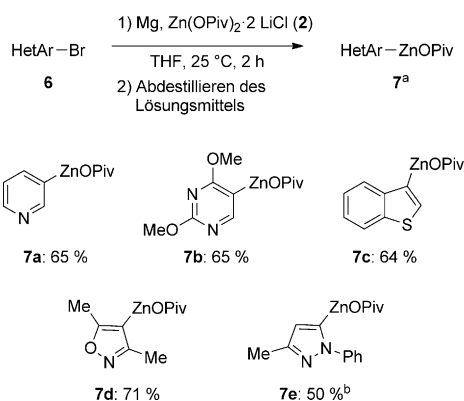
Analog wurden auch einige heteroaromatische Zinkpivalate ausgehend von heterocyclischen Bromiden (HetAr–Br) des Typs **6** hergestellt. Die festen Organozinkpivalate **7a–d** wurden in 64–71% Ausbeute unter milden Bedingungen (25 °C, 2 h, Schema 3) erhalten. Das Pyrazoylzinkpivalat **7e** wurde ausgehend vom entsprechenden Heteroarylchlorid in moderater Ausbeute (50%) hergestellt.

Die Methodik konnte auch auf die Synthese einiger Benzylzinkpivalate des Typs **9** unter Verwendung von Benzylchloriden des Typs **8** angewendet werden. Die Insertion

Tabelle 1: PEPPSI-*i*Pr-katalysierte Kreuzkupplungen von aromatischen Organozinkpivalaten des Typs **3** in THF (oder AcOEt) in 2 h bei 25 °C.

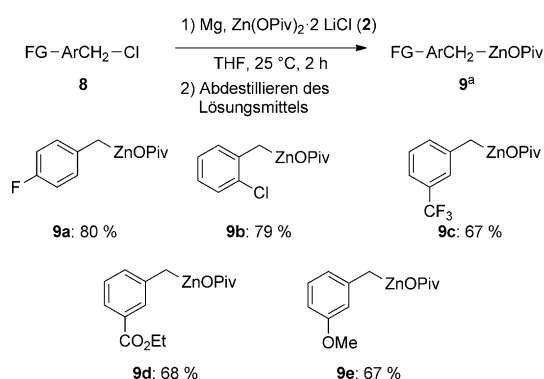
Nr.	Arylzinkreagens	Elektrophil ^[a]	Produktausbeute ^[b]
1	3b	4c	5c : 86 %
2	3b	4d	5d : 67 %
3	3c	4e	5e : 88 %
4	3d	4f ^[d]	5f : 89 %
5	3e	4g	5g : 83 %
6	3f	4h	5h : 80 %
7	3g	4i	5i : 80 %
8	3g	4j	5j : 79 %
9	3g	4k	5k : 99 %
10	3h	4l	5l : 78 %
11	3i	4m	5m : 91 % (99%) ^[d]
12	3i	4n	5n : 69 %
13	3j	4o	5o : 94 % ^[d]
14	3j	4k	5p : 88 %

[a] 0.84 Äquiv. an Elektrophil wurden eingesetzt. [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [c] Die Kreuzkupplung wurde bei 50 °C durchgeführt. [d] Die Kreuzkupplung wurde in AcOEt durchgeführt.



Schema 3. Herstellung fester funktionalisierter heteroaromatischer Zinkpivalate des Typs **7** ausgehend von heteroaromatischen Bromiden **6**. [a] Komplextiertes Mg(OPiv)X (X = Br, Cl) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen. [b] Hergestellt ausgehend von 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol.

mit Mg/Zn(OPiv)₂·2LiCl (**2**) wurde bei 25 °C innerhalb von 2 h durchgeführt, und nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurden die festen Organozinkverbindungen **9a–e** in 67–80 % Ausbeute erhalten (Schema 4).^[17]



Schema 4. Herstellung fester funktionalisierter Benzylzinkpivalate des Typs **9** aus den entsprechenden Benzylchloriden **8**. [a] Komplextiertes Mg(OPiv)X (X = Br, Cl) und LiCl wurden der Übersicht halber weggelassen.

Die heteroaromatischen Zinkpivalate (**7a–c**) und Benzylzinkpivalate (**9a–d**) reagieren ebenfalls unter milden Bedingungen (25 °C, 2 h) und PEPPSI-*i*Pr-Katalyse (2 %) mit verschiedenen Heteroarylhalogeniden und Arylbromiden in hohen Ausbeuten (66–91 %, Tabelle 2). Für die Isoxazolyl- und Pyrazolylzinkpivalate **7d** und **7e** musste die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht werden, um vollen Umsatz des Brombenzonnitrils **4f** (Einträge 5 und 6) zu erzielen. Elektrophile mit funktionellen Gruppen mit aciden Protonen, wie das Amid **4b**, das Phenylacetonitril **4r** und das Benzocainderivat **4n** konnten in den Kreuzkupplungen unter den Standardbedingungen verwendet werden (Einträge 4, 7 und 10).

Kürzlich konnten wir nachweisen, dass die Gegenwart von MgCl₂ die Reaktivität von Organozinkreagentien gegenüber Carbonylverbindungen deutlich erhöht.^[5] Es wurde gezeigt, dass sowohl MgCl₂ als auch LiCl^[18] die intrinsische

Tabelle 2: PEPPSI-*i*Pr-katalysierte Kreuzkupplung von Heteroaryl- und Benzylzinkpivalaten des Typs **7** und **9** in THF in 2 h bei 25 °C.

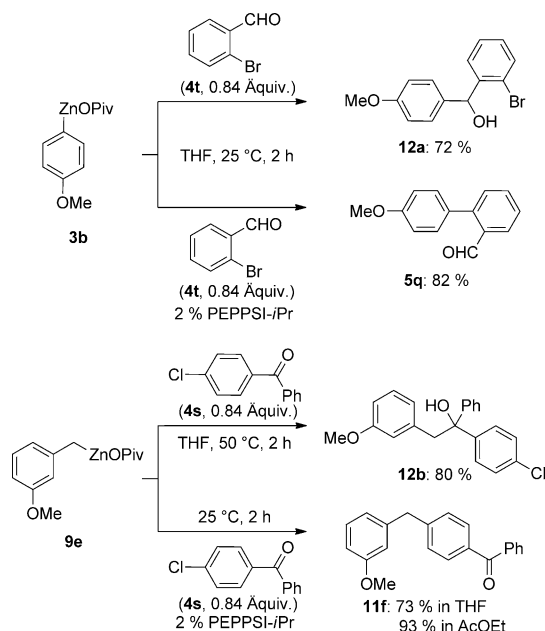
Nr.	Zink-reagens	Elektrophil ^[a]	Produkt-ausbeute ^[b]
1	7a	4a	10a : 91 %
2	7b	4p	10b : 80 %
3	7b	4q	10c : 71 % CONHtBu
4	7c	4b	10d : 84 %
5	7d	4f ^[c]	10e : 99 %
6	7e	4f ^[c]	10f : 98 %
7	9a	4r	11a : 81 %
8	9b	4c	11b : 70 %
9	9c	4m	11c : 86 %
10	9c	4n	11d : 66 %
11	9d	4s	11e : 85 %

[a] 0.84 Äquiv. an Elektrophil wurden eingesetzt. [b] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [c] Die Kreuzkupplung wurde bei 50 °C durchgeführt.

Reaktivität der Organozinkverbindungen dadurch erhöhen, dass sowohl ihre Nucleophilie als auch die Elektrophilie der Carbonylverbindung (Lewis-Säure-Aktivierung) deutlich erhöht werden.^[19]

Eine derartige Aktivierung wird auch für die Arylzinkpivalate des Typs **3** beobachtet. So geht aus der Reaktion des Arylzinkpivalats **3b** mit 2-Brombenzaldehyd **4t** der Benzhydrylalkohol **12a** in 72 % Ausbeute schnell dank der

zusätzlich in Reagens **3b** vorhandenen Magnesiumsalze hervor. Dieser Salzeffekt kann durch die Zugabe des sehr leistungsfähigen Pd-Katalysators PEPPSI-*i*Pr (2 %) zurückgedrängt werden. Dadurch wird die Formylgruppe von **4t** nicht angegriffen und nur das Negishi-Kreuzkupplungsprodukt **5q** in 82 % Ausbeute erhalten (Schema 5).



Schema 5. Steuerbare Reaktivität der Organozinkverbindungen des Typs **3** und **9** in Gegenwart und Abwesenheit von PEPPSI-*i*Pr.

Dieses Reaktionsverhalten lässt sich verallgemeinern, und so führt die Reaktion eines Benzylzinkpivalats wie **9e** mit 4-Chlorbenzophenon (**4s**) ohne zusätzlichen Katalysator zum tertiären Alkohol **12b** in 80 % Ausbeute in THF (Schema 5). Durch Zugabe von 2 % PEPPSI-*i*Pr wird das kreuzgekuppelte Benzophenonderivat **11f** als einziges Produkt in 73 % Ausbeute in THF erhalten. Die Durchführung der Reaktion in AcOEt führt zu einer verbesserten Ausbeute von 93 %.

Zusammenfassend konnten wir die Herstellung fester salzstabilisierter Aryl-, Heteroaryl- und Benzylzinkpivalate ausgehend von den entsprechenden Aryl- und Heteroaryl-bromiden und Benzylchloriden zeigen. Diese neuen Organozinkpivalate können einfach unter milden Bedingungen unter Verwendung von Mg und $\text{Zn(OPiv)}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ hergestellt werden. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden sie als einfach zu handhabende Pulver erhalten und können sogar kurzfristig an der Luft gehandhabt werden. Die Reagentien reagieren exzellent in Negishi-Kreuzkupplungen und können auch an Carbonyle addiert werden. Weitere Anwendungen werden zurzeit in unserem Labor untersucht.

Eingegangen am 21. Juni 2011

Online veröffentlicht am 24. August 2011

Stichwörter: Carbonyladditionen · Kreuzkupplungen · Lewis-Säuren · Organozinkreagentien

- [1] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; b) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; c) G. Wang, N. Yin, E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4118; d) E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 815–877.
- [2] a) J. E. Milne, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028; b) C. Han, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532; c) S. Çalimsiz, M. Sayah, D. Mallik, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2058; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014; d) N. Hadei, G. T. Achonduh, C. Valente, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3982; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3896.
- [3] a) P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel in *Handbook of Functionalized Organometallics* (Hrsg.: P. Knochel), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 251–333; b) P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* **2001**, *58*, 417; c) A. Lemire, A. Côté, M. K. Janes, A. B. Charette, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 71.
- [4] a) P. Knochel, J. J. Almerna Perea, P. Jones, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275; b) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040; c) N. Boudet, S. Sase, P. Sinha, C.-Y. Liu, A. Krasovskiy, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358.
- [5] a) M. Hatano, K. Ishihara in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: H. Yamamoto, K. Ishihara), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, S. 175–182; b) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998; c) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2674; d) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *Synlett* **2010**, 321; e) M. Hatano, K. Ishihara, *Synthesis* **2008**, 1647; f) L. Jin, C. Liu, J. Liu, F. Hu, Y. Lan, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. D. Marder, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16656; g) H. Duan, L. Meng, D. Bao, H. Zhang, Y. Li, A. Lei, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6531; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6387; h) K. Murakami, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1415; i) A. Metzger, S. Bernhard, G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4769; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665.
- [6] A. B. Charette, C. Molinaro, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12160.
- [7] W. A. Herrmann, A. M. J. Rost, J. K. M. Mitterpleininger, N. Szesni, S. Sturm, R. W. Fischer, F. E. Kühn, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7301.
- [8] a) F. M. Piller, A. Metzger, M. A. Schade, B. A. Haag, A. Gavryushin, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192; b) A. Metzger, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2008**, 5824; c) T. D. Blümke, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4082.
- [9] $\text{Zn(OPiv)}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (**2**) wird durch Reaktion von Pivalinsäure mit MeLi in THF und anschließende Zugabe von ZnCl_2 (0.5 Äquiv.) hergestellt. Zn(OPiv)_2 ist in THF nur schlecht löslich, jedoch erlaubt die Gegenwart von LiCl die Herstellung von 0.5–1.0 M Lösungen in THF; siehe Hintergrundinformationen.
- [10] Eine Patentanmeldung wurde eingereicht.
- [11] Der Gehalt an aktiver Zinkspezies wurde durch Titration mit einer 1.0 M Lösung von Iod in THF bestimmt.
- [12] Für den Halogen-Magnesium-Austausch mit $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ wurden Ethyl 4-iodbenzoat und 4-Brombenzonitril verwendet. Siehe: A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.
- [13] a) C. J. O'Brien, E. Assen B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743; b) M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. Assen, B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749; c) J. Nasielski, N. Hadei, G. Achonduh, E.

- Assen, B. Kantchev, C. J. O'Brien, A. Lough, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10844; d) H. N. Hunter, N. Hadei, V. Blagojevic, P. Patschinski, G. T. Achonduh, S. Avola, D. K. Bohme, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7845.
- [14] Ethylacetat wurde von Sigma-Aldrich mit einer Reinheit von 99% bezogen und ohne Vortrocknung oder Destillation eingesetzt.
- [15] a) G. Manolikakes, Z. Dong, H. Mayr, J. Li, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1324; b) G. Manolikakes, M. A. Schade, C. Munoz Hernandez, H. Mayr, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2765.
- [16] Nur die Kreuzkupplung von 4-TIPSO-Phenylzinkpivalat **3d** mit 4-Brom-3-fluorbenzonitril (**4f**) wurde bei 50°C durchgeführt.
- [17] Das feste Benzylzinkpivalat **9e** ist etwas weniger stabil an Luft als die entsprechenden Aryl- und Heteroarylzinkpivalate (77% an aktiver Zinkspezies **9e** nach 5 min an Luft; siehe Hintergrundinformationen).
- [18] D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8333.
- [19] a) E. Hevia, J. Z. Chua, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 5249; b) D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Álvarez, M. D. McCall, L. Nuttall, A. R. Kennedy, L. Russo, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4470; c) D. R. Armstrong, P. García-Álvarez, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, J. A. Parkinson, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3185; d) E. Hevia, R. Mulvey, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6448; e) J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175; f) L. Salvi, J. G. Kim, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12483.