

# Mechanische Reversibilität der spannungskatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition

Monique J. Jacobs, Guenter Schneider und Kerstin G. Blank\*

**Abstract:** *Mechanophore, d. h. Moleküle, die spezifisch auf die Einwirkung einer mechanischen Kraft reagieren, sind die Schlüsselbausteine mechanisch aktiver Materialien. Die Möglichkeit einer mechanisch induzierten Cycloreversion von Triazol-Molekülen kann mithilfe von Dichtefunktionalrechnungen ermittelt werden. Wir berichten über eine Reihe von Triazol-Molekülen, die durch eine spannungskatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition synthetisiert werden und vergleichen diese mit den 1,4- und 1,5-Regioisomeren, die in der Reaktion eines Azids mit einem terminalen Alkin entstehen. Wir zeigen, dass eine Cycloreversion prinzipiell möglich ist, und dass die Geometrie der Kraftangriffspunkte die Wahrscheinlichkeit einer Cycloreversion entscheidend beeinflusst. Wir haben die mechanische Stabilität der Triazol-Moleküle darüber hinaus auch mit der Stabilität von Polymeren verglichen, wie sie häufig als Kraftüberträger in mechanochemischen Experimenten verwendet werden. In diesem Zusammenhang wurde DIBAC (Azadibenzylcyclooctin) als ein vielversprechender Mechanophor für zukünftige Anwendungen identifiziert.*

Die Cycloaddition zwischen Aziden und Alkinen hat sich zu einer unverzichtbaren Reaktion in der Materialchemie entwickelt. Sie ermöglicht die Funktionalisierung von Polymeren und Oberflächen sowie die Synthese von Gelen und anderen makromolekularen Strukturen.<sup>[1]</sup> Kürzlich wurde die Möglichkeit einer mechanisch induzierten Cycloreversion des 1,2,3-Triazol-Ringes vorgeschlagen. Dies würde die Synthese einer Reihe von mechanisch aktiven Materialien ermöglichen, die jeweils Triazol-Ringe als Mechanophore enthalten.<sup>[2]</sup> Eine erfolgreiche Cycloreversion würde dem Material gleichzeitig selbstheilende Eigenschaften (automatische Reformierung der Triazol-Ringe) und sensorische Funktion (Nachweis des freigesetzten Azids oder Alkins in einer chromogenen oder fluorogenen Reaktion) verleihen.<sup>[3]</sup> In unserer Studie wurde mithilfe von numerischen Simulationen

basierend auf Dichtefunktionaltheorie (DFT) die Wahrscheinlichkeit ermittelt, ob eine solche mechanisch induzierte Cycloreversion stattfinden kann. Es wurde eine Reihe von Triazol-Molekülen untersucht, die durch die Reaktion eines Azids mit einem Cyclooctin entstehen. Im Gegensatz zur Reaktion eines Azids mit einem terminalen Alkin ist diese Reaktion durch die Ringspannung im Cyclooctin-Ring begünstigt und findet in Abwesenheit eines Katalysators statt (strain-promoted azide-alkyne cycloaddition; SPAAC).<sup>[4]</sup>

Die mechanisch induzierte Cycloreversion von Triazolen, die ausgehend von terminalen Alkinen synthetisiert werden, wurde bereits mit DFT-Rechnungen untersucht.<sup>[2,5]</sup> Das Produkt der Kupfer-katalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC; 1,4-substituiertes Regioisomer, Abbildung 1a)<sup>[6]</sup> wurde mit dem 1,5-Regioisomer aus der Ruthenium-katalysierten Reaktion (RuAAC; Abbildung 1a) verglichen.<sup>[7]</sup> Für beide Regioisomere wurde Cycloreversion vorhergesagt. Dabei wurde eine geringfügig höhere Wahrscheinlichkeit für das 1,5-Regioisomer vorgeschlagen.<sup>[2]</sup> Eine effiziente mechanisch induzierte Cycloreversion des 1,4-Regioisomers wurde jedoch später in einer weiteren und genaueren numerischen Simulation in Frage gestellt,<sup>[5]</sup> und die experimentelle Machbarkeit einer mechanisch induzierten Cycloreversion bleibt für beide Regioisomere spekulativ.

Mit dem Ziel, mögliche Unterschiede zwischen den 1,4- und 1,5-Regioisomeren zu verstehen, wurden die CuAAC- und RuAAC-Reaktionsprodukte (Abbildung 1a) mit einer Reihe von Cyclooctin-basierten Triazolen (Abbildung 1b) verglichen. In einer SPAAC-Reaktion bilden sich beide Regioisomere mit gleicher Wahrscheinlichkeit.<sup>[8]</sup> Darüber hinaus erlauben es die unterschiedlichen Cyclooctine, den Einfluss des Ringes selbst, sowie seiner Substituenten, auf die mechanische Stabilität der synthetisierten Triazole zu untersuchen.

Für unsere Studie haben wir die experimentell gut charakterisierten Cyclooctine ALO<sup>[8a]</sup> (2), DIFO<sub>3</sub><sup>[8b]</sup> (3), DIFO<sup>[9]</sup> (4), DIBAC<sup>[10]</sup> (5) und BCN<sup>[11]</sup> (6) ausgewählt. Die Auswahl basiert auf der Reaktivität in einer SPAAC-Reaktion<sup>[4]</sup> sowie der Position des Linkers am Cyclooctin-Ring. An jedem der ausgewählten Cyclooctin-Moleküle befinden sich Linkeratome an einer jeweils anderen Position (Abbildung 1b,c). In einem mechanochemischen Experiment, wie z. B. Ultraschall-Polymermechanochemie<sup>[2]</sup> oder Einzelmolekül-Kraftspektroskopie<sup>[12]</sup> dienen diese Linkeratome zur Ankopplung eines Polymers als Kraftüberträger. Unter Berücksichtigung der Linkerpositionen und der Regioisomere war es möglich, alle relevanten und experimentell möglichen Kraftangriffspunkte am Cyclooctin-Ring zu untersuchen (Abbildung 1c und 2).

Um die Einwirkung einer äußeren Zugkraft zu simulieren, wurde die COGEF-Methode (constrained geometries

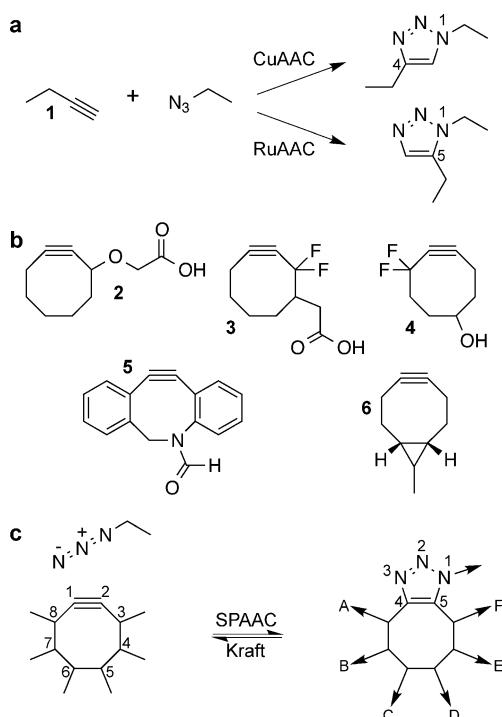
[\*] Dr. M. J. Jacobs, Dr. K. G. Blank

Institute for Molecules and Materials, Radboud University  
Heyendaalseweg 135, 6525 AJ Nijmegen (Niederlande)

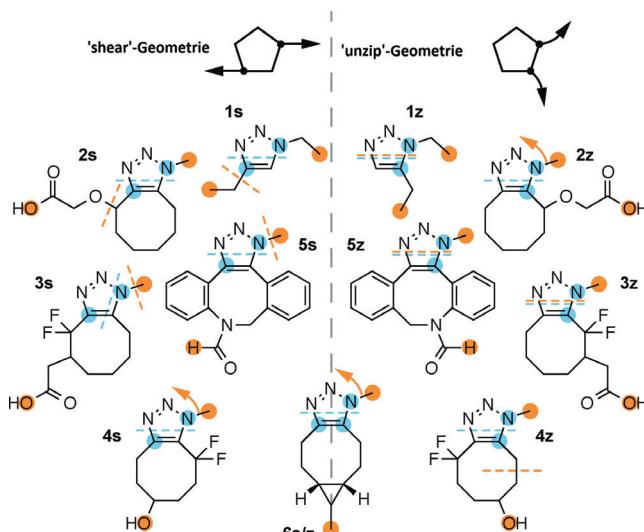
Dr. G. Schneider  
Department of Physics, Oregon State University  
301 Weniger Hall, Corvallis, OR 97331-6501 (USA)

Dr. K. G. Blank  
Max Planck Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung  
Wissenschaftspark Potsdam Golm  
14424 Potsdam (Deutschland)  
E-Mail: kerstin.blank@mpikg.mpg.de

 Hintergrundinformationen und ORCIDs der Autoren zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201510299> zu finden.



**Abbildung 1.** Experimenteller Ansatz. a) 1,2,3-Triazol-Moleküle synthetisiert in einer CuAAC- oder RuAAC-Reaktion. b) Durch Ringspannung aktivierte Cyclooctine, die als Modelsysteme zur Untersuchung der Cycloreversion verwendet wurden. c) Mögliche Kraftangriffspunkte an einem Triazol-Ringsystem, das durch die SPAAC-Reaktion synthetisiert wurde. Damit Cycloreversion stattfinden kann, muss sowohl die N1-C5- als auch die N3-C4-Bindung gebrochen werden. In der SPAAC-Reaktion bilden sich beide Regioisomere mit gleicher Wahrscheinlichkeit. Es wurde daher jeweils das gleiche Cyclooctin verwendet, um die Kraftangriffspunkte A und F (ALO, 2), B und E (DIFO3, 3) sowie C und D (DIBAC, 5) zu untersuchen. Zusätzlich wurde ein symmetrisches Molekül (BCN, 6) verwendet, bei dem die Kraft gleichzeitig an den Ringatomen 5 und 6 angreift.



**Abbildung 2.** Ergebnisse der Vorauswahl (6-31G-Basisatz) berechnet unter Verwendung der äußeren (orange Punkte) oder internen (blaue Punkte) Ankeratome. Die Position des Abrisses ist durch eine gestrichelte Linie angedeutet. Die Pfeile zeigen eine Relokalisierung der Linkeratome auf ein anderes Cyclooctin-Ringatom.

simulate external force) verwendet.<sup>[13]</sup> Bei dieser Methode werden zwei Kraftangriffspunkte am Molekül ausgewählt (Ankeratome; hier die äußeren Linkeratome). Während der Simulation werden diese Ankeratome schrittweise voneinander weg bewegt, sodass ein quasistatisches mechanochemisches Experiment nachgeahmt wird. Die mechanisch induzierte Verformung des Moleküls wird dann bis zum Abriss einer Bindung verfolgt. Unter dieser eingeschränkten Geometrie wird die Gesamtenergie des Moleküls in jedem Schritt berechnet. Dieses Vorgehen liefert die Potentialenergie des Moleküls in Abhängigkeit von der Entfernung der beiden Ankeratome. Dieses sogenannte COGEF-Potential bildet die Basis für die Modellierung des thermisch aktivierten und mechanisch unterstützten Bindungsabisses, wie weiter unten ausführlicher beschrieben wird.

Die numerischen Rechnungen wurden mit dem Programm Paket NWChem durchgeführt, das Gauß-Orbitale verwendet.<sup>[14]</sup> Für die Rechnungen wurde das Hybridfunktional B3LYP zusammen mit den 6-31G- und 6-31++G-Basisatzen benutzt, da diese Kombinationen bereits zuvor für die Simulation von Triazol-Molekülen angewendet wurden.<sup>[8c,15]</sup> Auch wurde bereits gezeigt, dass diese Kombinationen aus DFT-Funktional und Basisatz einen guten Kompromiss zwischen Genauigkeit und Rechenaufwand für die Charakterisierung mechanisch induzierter kovalenter Abrisse in mehratomigen Molekülen darstellen (siehe Hintergrundinformationen (SI) für Details).<sup>[16]</sup> Um die vielversprechendsten Kandidaten zu identifizieren, wurde zunächst eine Vorauswahl unter Verwendung des numerisch weniger zeitaufwendigen 6-31G-Basisatzes durchgeführt. In der ersten Runde dieser Vorauswahl wurden die Ankeratome so gewählt, dass sie den äußeren Linkeratomen (d.h. den experimentell relevanten Kraftangriffspunkten) entsprechen. Daraufhin wurde das Molekül bis zum ersten Bindungsabriß gestreckt (Abbildung 2, orangefarbene gestrichelte Linien und Markierungen; Filme in den SI).

Cycloreversion wurde für das 1,5-Regiosomer (**1z**) beobachtet (orangefarbene gestrichelte Linie in Abbildung 2), sowie für die entsprechenden Geometrien von DIFO3 (**3z**) und DIBAC (**5z**). In allen anderen Fällen riss entweder eine andere Bindung, oder es erfolgte eine Relokalisierung der Linkeratome auf ein anderes Atom innerhalb des Cyclooctin-Rings. Diese Relokalisierung ist ein Artefakt der numerischen Simulation (siehe SI). In einer zweiten Runde der Vorauswahl befanden sich die Kraftangriffspunkte direkt in der Triazol-Einheit (interne Ankeratome, blaue Markierungen). Dadurch können Linker-Effekte eliminiert und eine mögliche Cycloreversion erzwungen werden (Abbildung 2). Die Verwendung interner Ankeratome führt in allen getesteten Molekülen zur Cycloreversion, mit Ausnahme von DIFO3 (**3s**). Cycloreversion ist demnach die bevorzugte Reaktion, wenn man die Triazol-Einheit isoliert betrachtet.

Nach diesem ersten Hinweis, dass eine Cycloreversion für die Triazol-Moleküle basierend auf DIFO3 (**3z**), DIBAC (**5z**) und dem terminalen Alkin (**1z**) möglich ist, wurden diese drei Reaktionen im Folgenden detaillierter untersucht. Unter Verwendung des genaueren 6-31++G-Basisatzes wurde eine quantitative Analyse der Abrisskräfte durchgeführt. Entsprechend dem Ansatz von Beyer et al.<sup>[13,17]</sup> wurde der Bin-

dungsabriß durch ein Morse-Potential simuliert. Zur Modellierung wurden die aus dem simulierten globalen COGEF-Potential extrahierten Parameter verwendet. Diese Parameter (Abbildung S1, Tabellen S1 und S2) bilden auch die Grundlage für ein Arrhenius-Modell, das im Folgenden verwendet wurde, um den thermisch aktivierten und mechanisch unterstützten Bindungsabriß zu beschreiben. Auf der Grundlage des Arrhenius-Modells kann die wahrscheinlichste Abrisskraft als Funktion der extern angelegten Kraft und der Kraftladungsrate errechnet werden (siehe SI für eine Beschreibung der theoretischen Grundlagen). In den Rechnungen wurde eine Kraftladungsrate von  $10^8 \text{ nN s}^{-1}$  zugrundegelegt, um die Bedingungen in einem typischen Ultraschall-Polymermechanochemie-Experiment zu imitieren<sup>[18]</sup> (siehe SI für Details).

Die wahrscheinlichsten Abrisskräfte der in der Simulation gerissenen Bindungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Cycloreversion ist eindeutig der wahrscheinlichste Reaktionspfad für die Triazol-Moleküle **1z** ( $F_{1z(T)} = 4.09 \text{ nN}$ ), **3z** ( $F_{3z(T)} = 4.25 \text{ nN}$ ) und **5z** ( $F_{5z(T)} = 4.11 \text{ nN}$ ). Dagegen reißen die Triazol-Moleküle **1s**, **3s** und **5s** erst bei Abrisskräften  $F_{s(I)} > 7 \text{ nN}$ , wie die Simulationen mit internen Ankeratomen zeigen. Für die Moleküle **1s**, **3s** und **5s** ist daher ein Abriss im Linker deutlich wahrscheinlicher ( $F_{1s(T)} = 4.09 \text{ nN}$ ;  $F_{3s(T)} = 4.96 \text{ nN}$ ;  $F_{5s(T)} = 5.01 \text{ nN}$ ), sodass im Experiment kaum eine Möglichkeit für eine

Cycloreversion besteht. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren DFT-Simulationen<sup>[5]</sup> sowie Einzelmolekül-Kraftspektroskopie-Experimenten von **1s**.<sup>[12]</sup> Die früheren Ergebnisse deuten an, dass eine mechanisch induzierte Cycloreversion extrem selten ist<sup>[12]</sup> oder dass es sich dabei nicht um einen rein mechanoochemischen Effekt handelt.<sup>[5]</sup>

Aufgrund der obigen Ergebnisse weist vieles darauf hin, dass eine mechanisch induzierte Cycloreversion für die Triazol-Moleküle **1z**, **3z** und **5z** experimentell möglich ist. In einem typischen Ultraschallexperiment werden jedoch lange Polymerketten an die äußeren Linkeratome gekoppelt. Scherkräfte, die durch implodierende Kavitationsblasen erzeugt werden, strecken diese Polymere und üben somit eine Zugkraft auf das gesamte Molekül aus. Cycloreversion konkurriert daher mit Abrissen in den gekoppelten Polymerketten. Es wurden daher auch unabhängige Simulation mit den am häufigsten benutzten Polymeren Polytetrahydrofuran (pTHF)<sup>[19]</sup> und Polymethacrylat (PMA)<sup>[2, 20]</sup> durchgeführt, um die mechanische Stabilität der Polymere mit der Stabilität der Triazol-Moleküle zu vergleichen (siehe SI).

Ein Vergleich der Abrisskräfte in den Polymerketten mit den Kräften, die für eine Cycloreversion benötigt werden ( $F_{1z(T)} = 4.09 \text{ nN}$ ;  $F_{3z(T)} = 4.25 \text{ nN}$ ;  $F_{5z(T)} = 4.11 \text{ nN}$ ), zeigt

einen ähnlichen Trend für die Triazol-Moleküle **1z**, **3z** und **5z** (Abbildungen 3 und S3–S7). Die schwächste Bindung in pTHF reißt bei einer Kraft von  $F_{pTHF} = 4.49 \text{ nN}$ . Diese Kraft ist in allen drei Fällen größer als die Kraft, die für eine Cycloreversion benötigt wird. Das Triazol-Molekül ist demzufolge die schwächste Einheit im System, sodass experimentell eine Cycloreversion zu erwarten ist. Im Gegensatz zu pTHF sind die Triazol-Moleküle **1z**, **3z** und **5z** mechanisch stärker als PMA ( $F_{PMA} = 3.70 \text{ nN}$ ). Eine mechanisch induzierte Cycloreversion erscheint daher eher unwahrscheinlich, wenn PMA als Kraftüberträger verwendet wird.

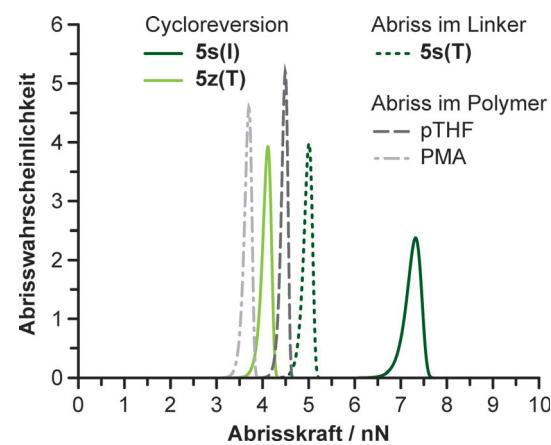


Abbildung 3. Verteilung der Abrisswahrscheinlichkeit als Funktion der angelegten Kraft, dargestellt für DIBAC-basierte Triazol-Moleküle (**5s**, **5z**) sowie für die Referenz-Polymere pTHF und PMA.

Unsere Rechnungen tragen nicht nur dazu bei, mechanoochemische Experimente zu planen. Sie zeigen auch, dass für eine Cycloreversion niedrigere Kräfte benötigt werden, wenn die N1- und C5- anstelle der N1- und C4-Atome mechanisch belastet werden (Tabelle 1). Dieses Ergebnis lässt sich direkt aus der Geometrie der verwendeten Kraftangriffspunkte ableiten. Wenn die Kraft an den Atomen N1 und C4 anliegt (**1s**, **3s**, **5s**), wirkt diese gleichzeitig auf die N1-C5- und N3-C4-Bindungen. Ein Abriss erfordert daher eine Scherung des Moleküls („shear“-Geometrie). Im Gegensatz dazu werden die N1-C5- und N3-C4-Bindungen sequenziell geladen, wenn die Kraft an den N1- und C5-Atomen anliegt (**1z**, **3z**, **5z**). In diesem Fall öffnen sich die Bindungen ähnlich wie bei einem Reißverschluss („unzip“-Geometrie). Dieser Geometrieffekt ist bereits von größeren biologischen Systemen bekannt und tritt z. B. bei der mechanischen Trennung von DNA<sup>[21]</sup> oder bei β-Faltblättern in Proteinen auf.<sup>[22]</sup> Es

Tabelle 1: Wahrscheinlichste Abrisskräfte der verschiedenen Triazol-Moleküle, berechnet für eine Kraftladungsrate  $r = 10^8 \text{ nN s}^{-1}$  (siehe SI 2.2).

	„shear“ $F_{s(T)} [\text{nN}]^{[a]}$	$F_{s(I)} [\text{nN}]^{[a]}$	„unzip“ $F_{z(T)} [\text{nN}]^{[a]}$	$F_z^I [\text{nN}]^{[a]}$
<b>1</b> (terminales Alkin)	4.09 (Abriss im Linker) <sup>[b]</sup>	7.95 (Cycloreversion)	4.09 (Cycloreversion)	4.65 (Cycloreversion)
<b>3</b> (DIFO3)	4.96 (Abriss im Linker) <sup>[b]</sup>	8.94 (Cycloreversion)	4.25 (Cycloreversion)	5.16 (Cycloreversion)
<b>5</b> (DIBAC)	5.01 (Abriss im Linker) <sup>[b]</sup>	7.32 (Cycloreversion)	4.11 (Cycloreversion)	4.29 (Cycloreversion)

[a] Die Ankeratome wurden so ausgewählt, dass die Kraft entweder an den äußeren Linkeratomen (terminal, T) oder direkt am Triazol-Ring (intern, I) angreift. [b] Abriss im Linker, d. h. der Abriss erfolgt zwischen zwei Atomen, die nicht Teil des Triazol- oder Cyclooctin-Ringes sind.

handelt sich dabei offensichtlich um ein allgemeines Prinzip, das auch für das mechanische Reißen kovalenter Bindungen in Ringstrukturen gilt. Die Richtung der angelegten Kraft ist demzufolge von enormer Bedeutung und hat einen weit größeren Einfluss auf den mechanisch definierten Reaktionspfad als bestimmte Substituenten und die exakte Position der Ankopplung des Kraftüberträgers am Cyclooctin-Ring.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass die mechanisch induzierte Cycloreversion von RuAAC- und SPAAC-Reaktionen grundsätzlich möglich ist. Der wichtigste Parameter, der den Reaktionspfad und folglich die Wahrscheinlichkeit einer Cycloreversion bestimmt, ist die Richtung der angelegten Kraft, die auf das Triazol-Molekül wirkt. DIBAC wurde als das vielversprechendste Cyclooctin identifiziert, für das eine Cycloreversion unter experimentellen Bedingungen möglich erscheint. DIBAC hat viele Eigenschaften eines Mechanophors und ist auch eines der reaktivsten Cyclooctine, das derzeit in Kopplungsexperimenten verwendet wird. DIBAC hat daher das Potential in mechanisch aktiven Materialien Anwendung zu finden, sobald es hinreichend experimentell charakterisiert ist.

## Danksagung

Wir danken Michael Pill für kritische und hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde durch die Foundation for Fundamental Research on Matter (FOM; Projekt 10PR2791) und die Netherlands Organization for Scientific Research (NWO Projekt 700.58.430 sowie das Programm „Functional Molecular Systems“ 024.001.035) gefördert.

**Stichwörter:** Alkine · Cycloadditionen · Dichtefunktionaltheorie · Klickchemie · Mechanochemie

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2899–2902  
*Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2950–2953

- [1] a) H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197–2208; b) W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15–54; c) W. Xi, T. F. Scott, C. J. Kloxin, C. N. Bowman, *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 2572–2590.
- [2] J. N. Brantley, S. S. Konda, D. E. Makarov, C. W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9882–9885.
- [3] a) M. Sawa, T.-L. Hsu, T. Itoh, M. Sugiyama, S. R. Hanson, P. K. Vogt, C.-H. Wong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12371–12376; b) P. Shieh, M. J. Hangauer, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17428–17431.
- [4] M. F. Debets, S. S. van Berkel, J. Dommerholt, A. T. Dirks, F. P. Rutjes, F. L. van Delft, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805–815.

- [5] H. S. Smalø, E. Uggerud, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10443–10445.
- [6] a) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; b) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [7] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [8] a) N. J. Agard, J. M. Baskin, J. A. Prescher, A. Lo, C. R. Bertozzi, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 644–648; b) J. A. Codelli, J. M. Baskin, N. J. Agard, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11486–11493; c) F. Schoenebeck, D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8121–8133; d) K. Che noweth, D. Chenoweth, W. A. Goddard III, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5255–5258.
- [9] J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 16793–16797.
- [10] M. F. Debets, S. S. van Berkel, S. Schoffelen, F. P. Rutjes, J. C. van Hest, F. L. van Delft, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 97–99.
- [11] J. Dommerholt, S. Schmidt, R. Temming, L. J. Hendriks, F. P. Rutjes, J. C. van Hest, D. J. Lefeber, P. Friedl, F. L. van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9422–9425; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9612–9615.
- [12] D. Schütze, K. Holz, J. Müller, M. K. Beyer, U. Lüning, B. Hartke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2556–2559; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2587–2590.
- [13] M. K. Beyer, *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7307–7312.
- [14] M. Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. P. Straatsma, H. J. J. Van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. L. Windus, W. A. de Jong, *Comput. Phys. Commun.* **2010**, *181*, 1477–1489.
- [15] D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1633–1636.
- [16] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; b) M. F. Iozzi, T. Helgaker, E. Uggerud, *Mol. Phys.* **2009**, *107*, 2537–2546; c) J. Ribas-Arino, M. Shiga, D. Marx, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10609–10614.
- [17] M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **1999**, *283*, 1727–1730.
- [18] R. Groote, R. T. M. Jakobs, R. P. Sijbesma, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 4846–4859.
- [19] A. Piermattei, S. Karthikeyan, R. P. Sijbesma, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 133–137.
- [20] Y. Chen, A. J. H. Spiering, S. Karthikeyan, G. W. M. Peters, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 559–562.
- [21] C. Albrecht, K. Blank, M. Lalic-Mülthaler, S. Hirler, T. Mai, I. Gilbert, S. Schiffmann, T. Bayer, H. Clausen-Schaumann, H. E. Gaub, *Science* **2003**, *301*, 367–370.
- [22] D. J. Brockwell, E. Paci, R. C. Zinnober, G. S. Beddard, P. D. Olmsted, D. A. Smith, R. N. Perham, S. E. Radford, *Nat. Struct. Biol.* **2003**, *10*, 731–737.

Eingegangen am 5. November 2015  
Online veröffentlicht am 25. Januar 2016