



Radiosensibilisatoren Hot Paper

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 17177–17181

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202006675

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202006675

Reaktionen in Tirapazamin induziert durch die Anlagerung von niederenergetischen Elektronen: Dissoziation versus Roaming von OH

Eugene Arthur-Baidoo, João Ameixa, Patrick Ziegler, Filipe Ferreira da Silva, Milan Ončák* und Stephan Denifl*

Abstract: Tirapazamin (TPZ) wurde aufgrund seiner potenziell hochselektiven Toxizität gegenüber hypoxischen Tumorzellen in klinischen Studien zur Radio-Chemotherapie getestet. Dabei wurde vorgeschlagen, dass sich entweder das Hydroxyl-Radikal oder das Benzotriazinyl-Radikal nach der anfänglichen Reduktion von TPZ als bioaktives Radikal bildet. In dieser Arbeit beschäftigten wir uns mit der niederenergetischen Elektronenanlagerung an TPZ in der Gasphase und untersuchten die Zersetzung des gebildeten TPZ-Anions mittels Massenspektrometrie. Wir beobachteten die Bildung des (TPZ-OH)⁻ Anions, begleitet von der Abspaltung des Hydroxyl-radikals als dem bei weitem häufigsten Reaktionsweg. Quanten-chemische Berechnungen legen nahe, dass die NH₂-Pyramidalisierung die Schlüsselkoordinate für die Reaktionsdynamik bei Elektronenanlagerung ist. Für andere beobachtete Reaktionskanäle schlagen wir einen OH-Roaming-Mechanismus vor, der in Konkurrenz zur OH-Dissoziation steht.

Bei der Strahlentherapie von Krebserkrankungen werden durch die Wechselwirkung von ionisierender Strahlung mit einem biologischen Medium hochenergetische Quanten abgelagert. Ein großer Teil dieser Energie wird für die Freisetzung von Sekundärelektronen mit kinetischen Energien von < 15 eV verwendet.^[1] Es hat sich gezeigt, dass solche niederenergetischen Elektronen (NEEn) eine zentrale Rolle beim Herbeiführen von Einzel- und Doppelstrangbrüchen in der DNA spielen.^[2,3] Dieser DNA-Schädigungsprozess beginnt

mit dem Einfang eines NEEs, was zur Bildung eines transienten negativen Ions (TNI) führt. Nachfolgende Bindungsaufspaltungen führen zur Freisetzung eines negativ geladenen Ions und einer oder mehrerer neutraler Spezies. Dieser Prozess ist bekannt als dissoziative Elektronenanlagerung (DEA).^[4]

Hypoxie ist ein charakteristisches Merkmal von soliden Tumoren, die den Zustand eines niedrigen Sauerstoffgehalts in den Zellen (hypoxische Zellen) darstellen.^[5] Diese Zellen verursachen Einschränkungen in der Wirksamkeit der Strahlung, da die Abwesenheit von Sauerstoff die Wiederherstellung von strahleninduzierten Radikalstellen in der DNA ermöglicht.^[6] In den letzten Jahrzehnten wurde versucht, neue Medikamente zu entwickeln, um die Empfindlichkeit von hypoxischen Tumorzellen gegenüber Strahlung zu erhöhen. Dabei ist die Erzeugung von freien Radikalen aus dem chemischen Wirkstoff (Radiosensitizer) von großer Bedeutung. Die Bildung freier Radikale kann durch die Anlagerung von NEEs effizient ausgelöst werden, wie in früheren Untersuchungen mit potenziellen Krebsmedikamenten wie Nimorazol und modifizierten Pyrimidinen gezeigt wurde.^[7,8] Die jüngsten Studien mit Nimorazol^[9] stützten die Hypothese, dass der Mechanismus der Radiosensibilisierung durch diese Verbindung auf der anfänglichen Bildung des intakten Radikalanions beruht, das im weiteren Verlauf DNA-Schäden verursacht.

Heterozyklische aromatische N-Oxide sind eine Klasse von Verbindungen, die eine potenziell hypoxisch-selektive Zytotoxizität gegenüber soliden Tumoren aufweisen.^[10] Die früheren Arbeiten von Brown^[11] führten zur Entdeckung des bio-reduktiven Medikaments Tirapazamin (3-Amino-1,2,4-Benzotriazin-1,4-dioxid, TPZ), einem Derivat aus der Klasse der aromatischen Benzotriazin-di-N-oxid-Verbindungen. In ersten klinischen Studien erwies sich TPZ als eines der am weitesten fortgeschrittenen hypoxischen Zellgifte und als vielversprechendes Antitumormittel, das für seine selektive Schädigung der DNA in hypoxischen Tumorzellen in vitro bekannt ist.^[12,13] Klinische Ergebnisse zeigten, dass TPZ in Kombination mit Cisplatin die Zytotoxizität gegenüber Tumorzellen im Kopf und Nacken erhöht.^[14] Das Antitumorpotenzial von TPZ in hypoxischen Zellen kann auf die Bildung seiner bioaktiven Radikale zurückgeführt werden, die sich nur unter hypoxischen Bedingungen aktivieren.^[15] Es wurde angenommen, dass sich im biologischen Medium das TPZ-Radikalanion durch Reduktion bildet, welches im nächsten Reaktionsschritt protoniert wird (siehe Schema 1). Es wurden verschiedene bioaktive Radikale vorgeschlagen, die sich später nachfolgend unter hypoxischen Bedingungen bilden könnten. Basierend auf einer enzymatischen Reduk-

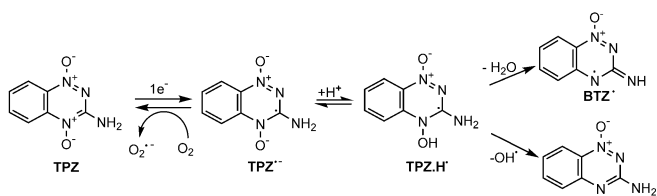
[*] E. Arthur-Baidoo, J. Ameixa, P. Ziegler, Dr. M. Ončák, Prof. Dr. S. Denifl
Institut für Ionenphysik und Angewandte Physik,
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Technikerstrasse 25, A-6020 Innsbruck (Österreich)
E-Mail: milan.oncak@uibk.ac.at
stephan.denifl@uibk.ac.at

E. Arthur-Baidoo, J. Ameixa, P. Ziegler, Prof. Dr. S. Denifl
Center for Biomolecular Sciences Innsbruck (CMBI),
Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Technikerstrasse 25, A-6020 Innsbruck (Österreich)

J. Ameixa, Prof. F. Ferreira da Silva
Atomic and Molecular Collisions Laboratory, Department of Physics,
CEFITEC, Universidade NOVA de Lisboa
2829-516 Caparica (Portugal)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.202006675> zu finden.

© 2020 Die Autoren. 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.



Scheme 1. Vorgeschlagene Pfade für die Bildung bioaktiver Radikale aus Tirapazamin unter hypoxischen zellulären Bedingungen (siehe Text). In Anwesenheit von Sauerstoff wird das TPZ-Radikalanion zum Ausgangs-Molekül TPZ zurückoxidiert.

tionsstudie mit TPZ und DNA, schlugen Junnotula et al.^[16] die Freisetzung von Hydroxylradikalen aus dem protonierten Radikalanion vor. Li et al.^[17] verwendeten quantenchemische Berechnungen, um eine solche Freisetzung in Lösung zu untersuchen. Massen-spektrometrie zeigte den Verlust des OH-Radikals aus protonierten Tirapazamin-Molekülen.^[18]

Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien, in denen Methoden wie gepulste Radiolyse und Elektronenspinresonanz-Spektroskopie verwendet wurden, die Bildung des oxidierenden Benzotriazinylradikals (BTZ) bei Abspaltung von H₂O aus dem protonierten Radikalanion vorgeschlagen.^[19,20] Eine dieser Spezies – ob sich das BTZ-Radikal oder OH-Radikal als bioaktives Radikal bildet, ist immer noch ein Thema der aktuellen Diskussionen^[12] – kann durch Vergiftung des Topoisomerase-II-Enzyms zum Doppelstrangbruch der DNA führen.^[6]

Bislang wurden Reaktionen von Elektronen mit TPZ nur in Lösungen mittels gepulster Radiolyse untersucht.^[19] In der vorliegenden Studie erzeugten wir einen wohldefinierten Elektronenstrahl unter Verwendung eines Elektronen-monochromators und untersuchten die elektroneninduzierte Chemie im TPZ bei Anlagerung eines einzelnen Elektrons an TPZ in der Gasphase. Wir untersuchten mögliche Reaktionswege mittels Quadrupol-Massenspektrometrie und quantenchemischen Berechnungen. Eine wichtige Tatsache ist, dass ein potenzieller Radiosensibilisator wie TPZ für Elektronen affin sein muss. Im Verlauf unserer Studie fanden wir diese Eigenschaft für TPZ und beobachteten das selektive Auftreten bestimmter Reaktionswege.

Die Zählrate für das Molekülanion TPZ⁻, das durch Elektronen-anlagerung an TPZ gebildet wurde, ist in Abbildung 1a als Funktion der Elektronenenergie dargestellt. Die Bildung erfolgt bei einer Elektronenenergie von ≈ 0 eV und setzt sich bis etwa 0.75 eV fort. Die Beobachtung eines Molekülanions unter isolierten Bedingungen ist in der Regel nur möglich, wenn das Molekül eine positive Elektronenaffinität hat und die überschüssige innere Energie nach dem Elektroneneinfang in innere Freiheitsgrade deponieren kann. Für TPZ ist die berechnete vertikale und adiabatische Elektronenaffinität 1.28 bzw. 1.57 eV (B3LYP/aug-cc-pVDZ).

Im neutralen Zustand ist das TPZ-Molekül planar (C_s -Symmetrie). Im Grundzustand und den ersten beiden angeregten Zuständen des Anions, D₀, D₁ und D₂, pyramidalisiert sich die NH₂-Gruppe und das Molekül verliert seine Planarität. Abbildung 2 zeigt die Interpolation zwischen dem Franck-Condon-Punkt und dem D₁-Minimum. Es ist zu er-

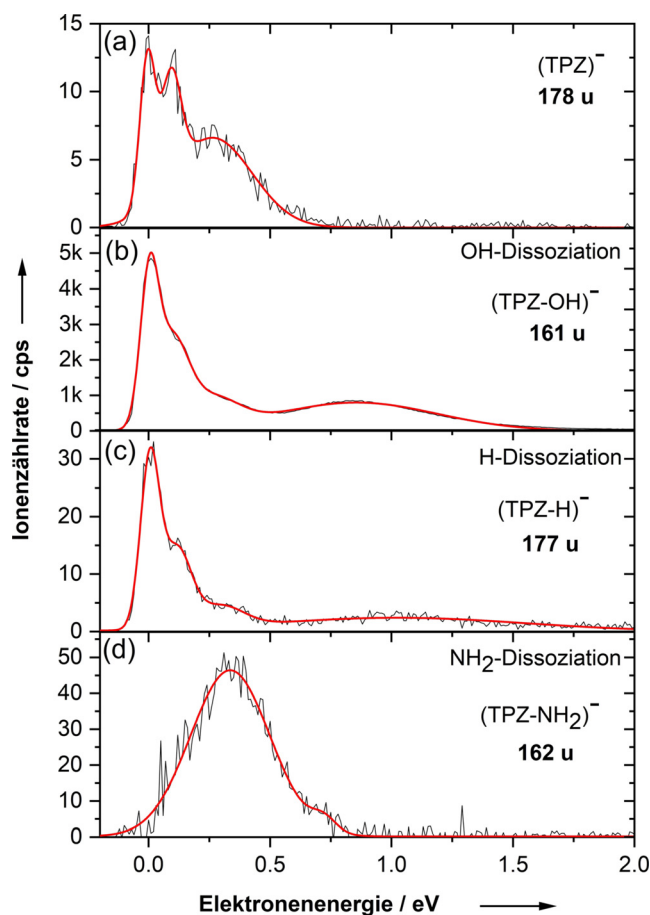


Abbildung 1. Anionen-Zählrate als Funktion der Elektronenenergie für die Bildung von (a) intaktem Parent-Anion TPZ⁻, (b) OH-Dissoziation, (c) H-Dissoziation und (d) NH₂-Dissoziationskanälen.

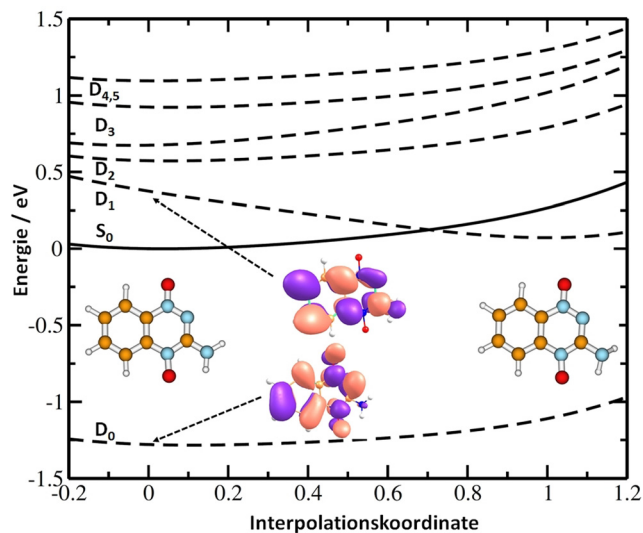


Abbildung 2. Elektronische Zustandsinterpolation zwischen dem planaren Franck-Condon-Punkt und dem D₁-Minimum mit pyramidalisiertem NH₂. Der Grundzustand von TPZ (volle Linie) und die sechs untersten elektronischen Zustände von TPZ⁻ (gestrichelte Linie) sind dargestellt. Berechnet auf der Theorieebene BMK/aug-cc-pVDZ. Für TPZ⁻ sind das Zielorbital im Grundzustand und das Übergangorbital im angeregten Zustand im Franck-Condon-Punkt dargestellt.

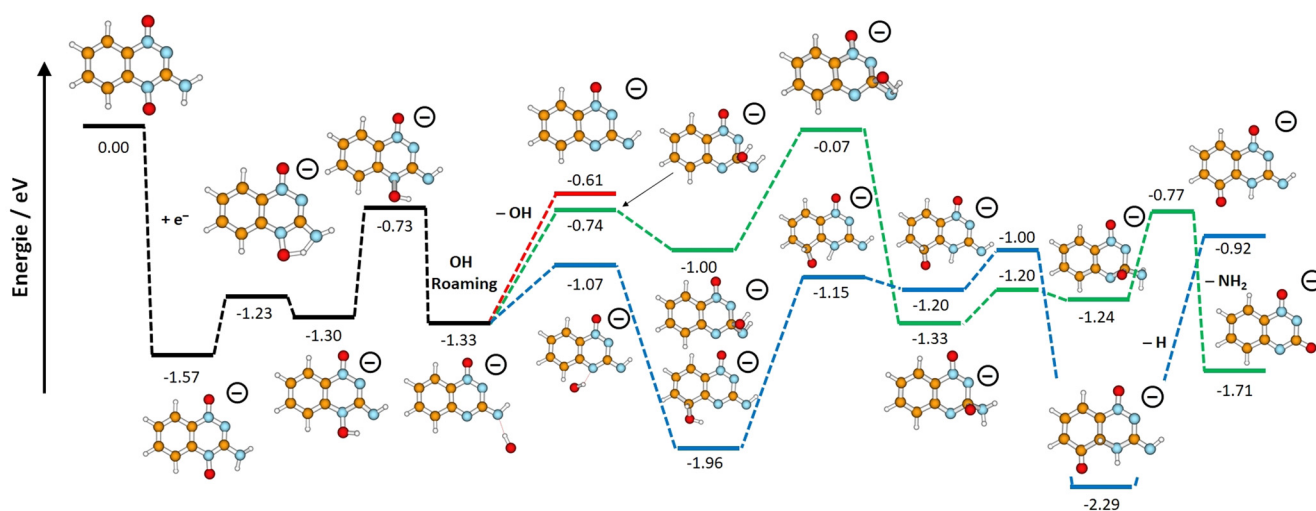


Abbildung 3. Vorgeschlagene Pfade für OH-, H- und NH₂-Dissoziationskanäle (roter, blauer bzw. grüner Pfad). Berechnet auf dem B3LYP/aug-cc-pVDZ Level. Siehe Hintergrundinformationen zum Vergleich mit den Ergebnissen von M06-2X.

kennen, dass sich entlang der NH₂-Deformationskoordinate der D₁-Zustand mit dem elektronischen Grundzustand des Moleküls kreuzt und diese Koordinate ist somit entscheidend für die Elektronenanlagerung nahe 0 eV (das D₂ Minimum liegt deutlich näher am Franck-Condon-Punkt, und es wird kein Kurvenschnittpunkt beobachtet). Der Schnittpunkt in der Interpolation liegt bei etwa 0,12 eV in Bezug auf das TPZ-Minimum, wobei die berechnete thermische Energie von TPZ bei 395 K bei 0,46 eV liegt. Für D₀ und D₁ befindet sich das eingefangene Elektron in einem Orbital, das über das gesamte Molekül delokalisiert ist.

Wir beobachten in unseren Experimenten, dass das Molekülanion nicht das am häufigsten vorkommende Ion ist, das durch Elektronenanlagerung an TPZ gebildet wird. Bei der DEA werden drei weitere Reaktionskanäle bei niedrigen Elektronenenergien beobachtet, was zur Dissoziation von OH, H und NH₂ (der NH₂-Kanal könnte auch nominell der O-Dissoziation entsprechen, wie nachfolgend diskutiert), siehe Abbildung 1b–d. Der OH-Dissoziationskanal ist bei weitem der intensivste, während die Intensität der NH₂- und H-Dissoziationskanäle etwa 100-mal geringer ist. Das Vorliegen einer H-Dissoziation ist aus früheren DEA-Untersuchungen^[21,22] mit biologisch relevanten Molekülen gut bekannt. Die Peak-strukturen sind für H- und OH-Dissoziationskanäle sehr ähnlich, während die NH₂-Dissoziation zu höheren Energien verschoben ist und einen Peak erst bei 0,3 eV zeigt, der auch für die anderen Kanäle gefunden wurde.

In Abbildung 3 ist die rechnerische Analyse der experimentell beobachteten Zersetzungspfade ausgehend vom TPZ⁻ Anion dargestellt. Unseren Berechnungen zufolge teilen sich alle drei Dissoziationskanäle den gleichen Anfangsschritt, die Bildung einer OH-Gruppe durch Protonentransfer von der NH₂-Gruppe zum nahegelegenen Sauerstoffatom, wobei die Energie des Übergangszustands weit unterhalb des Eingangskanals liegt (–1,23 eV auf dem B3LYP/aug-cc-pVDZ-Niveau). Nach der Transferreaktion könnte die OH-Gruppe direkt dissoziieren, mit einer Ge-

samtreaktionsenergie von –0,61 eV. Die Exothermizität und die niedrige Barriere der Protonentransferreaktion erklären die hohe Intensität des im Experiment beobachteten OH-Dissoziationskanals. Die Nebenkanäle, die zur H- und NH₂-Dissoziation führen, sind komplizierter. Die Berechnungen zeigen, dass der H-Dissoziationskanal nicht durch direkte Dissoziation eines Wasserstoffatoms von TPZ ablaufen kann, da die entsprechenden thermodynamischen Schwellenwerte mindestens 0,92 eV betragen (siehe Hintergrundinformationen) und daher mit der bei ≈0 eV beobachteten Ionenausbeute inkompatibel sind. Um eine exotherme Reaktion (–0,92 eV) zu erhalten, muss ein H-Atom von einer C–H-Bindung dissoziieren und durch ein Sauerstoffatom ersetzt werden. In ähnlicher Weise ist die direkte NH₂-Dissoziation eine endotherme Reaktion mit einem Schwellenwert von 2,00 eV, und nur die Struktur, in der sich ein Sauerstoffatom an den Ort der dissoziierten NH₂-Gruppe bewegt hat, führt zu einer exothermen Reaktion von –1,71 eV. Daher schlagen wir vor, dass diese Dissoziationskanäle über einen OH-Roaming-Mechanismus auftreten. Das Roaming von kleinen Einheiten wie H, CH₃ oder NO₂ wurde früher für photochemische Reaktionen oder als Ergebnis von bimolekularen Kollisionen vorgeschlagen.^[23] Roaming ist durch einen verlängerten Bindungsabstand der Einheit charakterisiert, bei dem die kovalente Bindung bereits gebrochen ist, und der Komplex durch van-der-Waals-Kräfte gehalten wird. Wie in Abbildung 3 dargestellt, dissoziiert die OH-Gruppe (roter Pfad), wenn sie sich bildet (schwarzer Pfad). In einer Minderheit der Fälle kann sie jedoch in der Nähe des Moleküls bleiben und sich an ein anderes Atom anlagern. Wenn sie sich an ein Kohlenstoffatom bindet (blauer Pfad), bildet sie sogar einen noch stabileren Komplex und nach einer weiteren Protonentransferreaktion dissoziiert sie das Wasserstoffatom, wobei Sauerstoff am Benzolring verbleibt. Die Gesamtreaktionsenergie ist im Vergleich zur OH-Dissoziation um 0,3 eV exothermer. Bei der NH₂-Dissoziation ist der erste Schritt die Bindung der OH-Gruppe an das Kohlenstoffatom, das die NH-Gruppe trägt (grüner Pfad), was schließlich zur Rege-

neration der NH_2 -Gruppe und ihrer Dissoziation führt. Der NH_2 -Dissoziationskanal ist der exothermste, jedoch mit einer Übergangsbarriere.

Da das Experiment isobare Ionen mit sehr ähnlicher Masse nicht auflösen kann, könnte der NH_2 -Dissoziationskanal nominell auch der O-Dissoziation entsprechen. Unsere Berechnungen zeigen jedoch, dass die ^1O -Dissoziation nicht direkt stattfindet (mit einer Dissoziationsenergie von 3.16 eV) und auch nach bestimmter molekularer Umlagerung (2.01 eV, siehe Abbildung S2) endotherm bleibt. Würde ^3O anstelle von ^1O dissoziieren und damit die Spin-Erhaltung verletzen, würde die Dissoziationsenergie für das stabilste gefundene Isomer auf 0.04 eV fallen.

Die vorgeschlagenen Reaktionswege erklären alle experimentellen Beobachtungen. Wie vorher erwähnt, ist der OH-Dissoziationskanal der am wenigsten exotherme, wird aber mit der höchsten Intensität beobachtet. Die geringere Häufigkeit der anderen Reaktionskanäle kann durch die Konkurrenz zwischen der Dissoziation und der spontanen Emission des eingefangenen Elektrons (Autodetachment) erklärt werden. Letzteres wird mit zunehmender Komplexität der Reaktionen im TNI wahrscheinlicher. Um NH_2 zu dissoziieren, müssen wir darüber hinaus eine hohe Barriere überwinden. Diese Barriere kann zu einer Verschiebung der Ionenausbeute für die NH_2 -Dissoziation zu etwas höheren Elektronenenergien führen. Wenn die OH-Gruppe nicht direkt dissoziiert, kann sich ein metastabiles TPZ-Anion bilden, bei dem die OH-Gruppe an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden bleibt. Durch seine überschüssige Energie ist es auch anfällig für Autodetachment, so dass nur ein Bruchteil der TPZ^- Anionen den Detektor erreicht.

Wenn wir unsere Ergebnisse für TPZ in der Gasphase mit der vorgeschlagenen (komplexeren) Chemie in Zellen vergleichen, stellen wir fest, dass unter isolierten Bedingungen ein einzelnes NEE in der Lage ist, vorwiegend das Hydroxylradikal zu bilden, das ebenfalls als bioaktives Radikal von TPZ in Lösung vorgeschlagen wurde.^[16] Das andere vorgeschlagene bioaktive Radikal – das Benzotriazinyl-Radikal – kann sich ebenfalls im Rahmen der DEA bilden, wobei im Dissoziationsprozess OH^- als negativ geladenes Produkt auftritt. Die gegenwärtig beobachtete Ionenausbeute von OH^- ist jedoch nur sehr gering (etwa 0,1 % von $(\text{TPZ-OH})^-$, siehe Abbildung S1 in den Hintergrundinformationen). Diese klare Bevorzugung der Überschussladungslokalisierung am BTZ-Radikal kann aus der signifikant höheren Elektronenaffinität dieser Spezies (2.97 eV) im Vergleich zum OH-Radikal (1.83 eV^[25]) resultieren. Unsere Berechnungen zeigen, dass sich die Situation mit der Protonierung oder Hydratation ändert (siehe Abbildung S3 in den Hintergrundinformationen): Wenn sich H^+ an TPZ^- anlagert, kann das BTZ-Radikal in einer exothermen Reaktion (−0.70 eV) erzeugt werden. Die Mikrohydratation von TPZ^- unterstützt im Vergleich zur Abspaltung des OH-Radikals auch die Bildung von $\text{OH}^- + \text{BTZ}$. Während bei nicht hydratisiertem TPZ^- die OH-Abspaltung im Vergleich zur OH^- -Dissoziation um 1.1 eV begünstigt wird, sinkt der Unterschied beim $\text{TPZ}^-(\text{H}_2\text{O})_2$ -Komplex auf 0.2 eV. Weiters sollte auch der Roaming-Mechanismus durch das Vorhandensein eines Lösungsmittels erheblich beeinflusst werden, mit möglicher Unterdrückung

kleinerer Reaktionskanäle, da das OH-Radikal aufgrund des Vorhandenseins von Lösungsmittelmolekülen in seinem Roaming stärker eingeschränkt sein könnte.

Zusammenfassend haben wir in dieser Studie die Elektronenanlagerung an TPZ in der Gasphase sowohl mit Massenspektrometrie als auch mit quantenchemischen Berechnungen untersucht und eine sehr selektive unimolekulare Dissoziation nach der Anlagerung eines einzelnen Elektrons an TPZ gefunden. Der dominierende Reaktionskanal von TPZ führt zur Emission eines OH-Radikals, während die Häufigkeit des komplementären Reaktionskanals mit Emission von BTZ-Radikalen etwa drei Größenordnungen geringer ist. In diesem Fall kann die unimolekulare Chemie in TPZ durch die entsprechenden Elektronenaffinitäten der beteiligten Molekülteile erklärt werden. Die anderen beobachteten Kanäle könnten aus dem vorgeschlagenen OH Roaming-Mechanismus resultieren. Die mögliche Verwendung von TPZ als Strahlungssensibilisator wird durch seine hier beobachtete elektronenaffine Natur unterstrichen.

Danksagung

SD bedankt sich für die finanzielle Unterstützung durch den FWF, Wien (P30332), JA und FFS danken dem FCT-MCTES für die Förderung PD/BD/114447/2016 and PTDC/FIS-AQM/31215/2017, und dem Doktoratsprogramm RaBBiT, (PD/00193/2012); UID/Multi/ 04378/2019 (UCIBIO); UID/FIS/00068/2019 (CEFITEC). Die gezeigten Resultate quantenchemischer Rechnungen wurden mit der HPC Infrastruktur LEO der Universität Innsbruck berechnet.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Dissoziative Elektronenanlagerung · Gasphase · Hypoxische Zellgifte · Radiosensitizer · Tirapazamin

- [1] S. M. Pimblott, J. A. LaVerne, *Radiat. Phys. Chem.* **2007**, *76*, 1244–1247.
- [2] B. Boudaïffa, P. Cloutier, D. Hunting, M. A. Huels, L. Sanche, *Science* **2000**, *287*, 1658–1660.
- [3] F. Martin, P. D. Burrow, Z. Cai, P. Cloutier, D. Hunting, L. Sanche, *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 6–9.
- [4] J. D. Gorfinkiel, S. Ptasinska, *J. Phys. B* **2017**, *50*, 182001.
- [5] P. Vaupel, A. Mayer, *Cancer Metastasis Rev.* **2007**, *26*, 225–239.
- [6] J. M. Brown, W. R. Wilson, *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 437–447.
- [7] R. Schürmann, T. Tsering, K. Tanzer, S. Denifl, S. V. K. Kumar, I. Bald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10952–10955; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 11094–11098.
- [8] L. Chomicz, M. Zdrowicz, F. Kasprzykowski, J. Rak, A. Buonaugurio, Y. Wang, K. H. Bowen, *J. Phys. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 2853–2857.
- [9] R. Meißner, J. Kočišek, L. Feketeová, J. Fedor, M. Fárník, P. Limão-Vieira, E. Illenberger, S. Denifl, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2388.
- [10] H. Wang, X. Mu, H. He, X. D. Zhang, *Trends Pharmacol. Sci.* **2018**, *39*, 24–48.

- [11] J. M. Brown, *Br. J. Cancer* **1993**, *67*, 1163–1170.
- [12] X. Shen, K. S. Gates, *Chem. Res. Toxicol.* **2019**, *32*, 348–361.
- [13] L. Marcu, I. Olver, *Curr. Clin. Pharmacol.* **2006**, *1*, 71–79.
- [14] D. Rischin, L. Peters, R. Hicks, P. Hughes, R. Fisher, R. Hart, M. Sexton, I. D'Costa, R. von Roemeling, *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 535–542.
- [15] T. Moriwaki, S. Okamoto, H. Sasanuma, H. Nagasawa, S. Takeda, S. Masunaga, K. Tano, *Chem. Res. Toxicol.* **2017**, *30*, 699–704.
- [16] V. Junnotula, U. Sarkar, S. Sinha, K. S. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1015–1024.
- [17] L. C. Li, D. Zha, Y. Q. Zhu, M. H. Xu, N. B. Wong, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *408*, 329–334.
- [18] D. Zagorevskii, M. Song, C. Breneman, Y. Yuan, T. Fuchs, K. S. Gates, C. M. Greenlief, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, *14*, 881–892.
- [19] R. F. Anderson, S. S. Shinde, M. P. Hay, S. A. Gamage, W. A. Denny, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 748–756.
- [20] S. S. Shinde, A. Maroz, M. P. Hay, A. V. Patterson, W. A. Denny, R. F. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2591–2599.
- [21] S. Ptasinska, S. Denifl, P. Scheier, E. Illenberger, T. D. Märk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6941–6943; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7101–7103.
- [22] G. Hanel, B. Gstir, S. Denifl, P. Scheier, M. Probst, B. Farizon, M. Farizon, E. Illenberger, T. D. Märk, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *90*, 188104.
- [23] F. A. L. Mauguière, P. Collins, Z. C. Kramer, B. K. Carpenter, G. S. Ezra, S. C. Farantos, S. Wiggins, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2017**, *68*, 499–524.
- [24] M. L. Hause, N. Herath, R. Zhu, M.-C. Lin, A. G. Suits, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 932–937.
- [25] J. R. Smith, J. B. Kim, W. C. Lineberger, *Phys. Rev. A* **1997**, *55*, 2036.

Manuskript erhalten: 8. Mai 2020

Veränderte Fassung erhalten: 9. Juni 2020

Akzeptierte Fassung online: 16. Juni 2020

Endgültige Fassung online: 4. August 2020