

## Dynamische kovalente Chemie

Stuart J. Rowan,\* Stuart J. Cantrill, Graham R. L. Cousins, Jeremy K. M. Sanders  
und J. Fraser Stoddart

*In memoriam Donald J. Cram*

Die dynamische kovalente Chemie befasst sich mit reversiblen chemischen Reaktionen, die man unter Gleichgewichtsbedingungen ausführt. Mit der Reversibilität von Reaktionen ist die Möglichkeit gegeben, Synthesen, die auf der Basis einer dynamischen kovalenten Chemie ablaufen, auf Fehler abzusuchen und „korrekturlesen“. Da die Bildung der Produkte thermodynamisch kontrolliert ist, hängt die Produktverteilung lediglich von der relativen Stabilität der Endprodukte ab. Im Unterschied dazu bestimmen bei kinetisch kontrollierten Reaktionen die Differenzen der Freien Energien der Übergangszustände das Verhältnis der Produkte. Die Supramolekulare Chemie übte bisher auf zweierlei Ebenen einen gewaltigen Einfluss auf die Synthesechemie aus – zum einen bei der Synthese nichtkovalenter Verbindungen, der Selbstorganisation im engeren Sinne, und zum anderen bei der supramolekular unterstützten molekularen Synthese, der Selbstorganisation mit nachfolgender

kovalenter Modifizierung. Die Synthese nichtkovalenter Verbindungen bereitete den Weg zu diskreten Supramolekülen und unendlichen supramolekularen Anordnungen. Die supramolekular unterstützte Synthese kovalenter Verbindungen nutzte man bisher zum Aufbau komplexerer Systeme wie mechanisch verknüpfter molekularer Verbindungen (z.B. Catenane, Rotaxane, Containermoleküle und molekulare Kapseln). Die vielversprechende Aussicht, diese Art von komplexen molekularen Architekturen auch über reversible Reaktionswege zu synthetisieren, führte zur Entwicklung der dynamischen kovalenten Chemie. Historisch gesehen spielte die dynamische kovalente Chemie eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Konformationsanalyse, weil sich dadurch in manchen Fällen mit einer Base (z.B. bei Estern) und in manchen Fällen mit einer Säure (z.B. bei Acetalen) die Möglichkeit ergab, Konfigurationsisomere miteinander ins Gleichgewicht zu setzen. Diese stereochemi-

schen „Balanceakte“ offenbarten einen weiteren großen Vorteil der dynamischen kovalenten Chemie, der in kinetisch kontrollierten Systemen nicht so leicht zugänglich ist: die Fähigkeit, über die Reaktionsbedingungen, z.B. über Konzentration, Temperatur, An- oder Abwesenheit eines Templats, die Produktverteilung einer Reaktion neu einzustellen, selbst wenn sich bereits Produkte gebildet haben. Diese einleuchtende und dennoch ausgesprochen subtile Eigenschaft von dynamischen kovalenten Systemen führte zu zentralen Entdeckungen in der Polymerchemie. In diesem Aufsatz werden anhand einiger neuerer Beispiele die grundlegenden Konzepte der dynamischen kovalenten Chemie erläutert und gezeigt, wo diese eingesetzt werden kann.

**Stichwörter:** Catenane • Kombinatorische Chemie • Makrocyclen • Polymere • Rotaxane • Supramolekulare Chemie

### 1. Hintergrund

Die Synthese molekularer organischer Verbindungen ist traditionell durch die Anwendung kinetisch kontrollierter Reaktionen dominiert,<sup>[1]</sup> die zu irreversiblen (starken) kovalenten Bindungen führen. Dabei werden die Reagentien (oder Katalysatoren) und die Reaktionsbedingungen in Hinblick auf eine gute Ausbeute eines einzigen Produkts sorgfältig ausgewählt. Im Wesentlichen ist ein Reaktionsweg erwünscht, der zur energetisch bevorzugten Bildung eines bestimmten Produkts führt und die Bildung anderer, unerwünschter Produkte vermeidet; so wird, wie in Abbildung 1

[\*] Prof. S. J. Rowan

Department of Macromolecular Science  
Case Western Reserve University  
2100 Adelbert Road, Cleveland, OH 44106-7202 (USA)  
Fax: (+1) 216-368-4202  
E-mail: sjr4@po.cwru.edu

Dr. S. J. Cantrill, Prof. J. F. Stoddart  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California, Los Angeles  
405 Hilgard Avenue, Los Angeles, CA 90095-1569 (USA)

Dr. G. R. L. Cousins, Prof. J. K. M. Sanders  
University Chemical Laboratory  
Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW (Großbritannien)



S. J. Rowan



S. J. Cantrill



G. R. L. Cousins



J. K. M. Sanders



J. F. Stoddart

Stuart J. Rowan wurde 1969 in Edinburgh, Schottland, geboren. Er erhielt 1991 seinen B.Sc.-Titel an der University of Glasgow. Dort fertigte er auch seine Doktorarbeit mit dem Titel „Supramolecular Crystal Engineering of Inclusion Compounds“ bei Dr. David D. MacNicol an (Ph.D.-Titel 1995). 1994 ging er nach Cambridge zu Prof. Jeremy K. M. Sanders zur Erforschung von dynamischen kombinatorischen Bibliotheken mit dem Schwerpunkt Umesterungsreaktionen. 1996 wurde er zum Research Associate of Girton College in Cambridge ernannt. 1998 führte ihn sein Weg an die University of California in Los Angeles, wo er als Postdoc bei Prof. J. Fraser Stoddart seine Arbeiten fortsetzte. Dort entwickelte er zahlreiche neue Methoden zum Aufbau von mechanisch verknüpften Verbindungen, speziell durch Anwendung der dynamischen kovalenten Chemie, und Stoppern. 1999 wurde er zum Assistant Professor am Department of Macromolecular Science an der Case Western Reserve University in Cleveland, Ohio, ernannt. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf das Potential der dynamischen (kovalenten und nichtkovalenten) Chemie, auf den Aufbau und die Eigenschaften polymerer Stoffe und auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden zum Aufbau komplexer polymerer Architekturen.

Stuart J. Cantrill wurde 1974 in Lichfield, England, geboren. 1993 begann er an der University of Birmingham mit dem Studium der Chemie und der Bioorganischen Chemie und erhielt dort 1996 seinen B.Sc.-Titel. Seine Doktorarbeit fertigte er bei Prof. J. Fraser Stoddart an (University of Birmingham (M.Phil.-Titel)/University of California in Los Angeles). Der Schwerpunkt seiner Arbeit lag in Forschungen zur Wechselwirkung zwischen sekundären Dialkylammoniumionen und Kronenethern, wobei speziell selbstkomplementäre „daisy chain“-Systeme untersucht wurden. 2001 erlangte er an der UCLA den Ph.D.-Titel. Gegenwärtig forscht er als Postdoc am California Institute of Technology in der Arbeitsgruppe von Prof. Robert H. Grubbs.

Graham Cousins wurde 1975 in Southampton, Großbritannien, geboren. Er erhielt seinen B.Sc.-Titel in Chemie 1997 an der University of Birmingham. Anschließend fertigte er an der University of Cambridge bei Prof. Jeremy Sanders seine Doktorarbeit an und erhielt dort 2000 seinen Ph.D.-Titel. Sein Hauptforschungsinteresse gilt der Supramolekularen Chemie und der Kombinatorischen Chemie. In Birmingham erforschte er während seiner Studienzeit bei Prof. J. Fraser Stoddart die molekulare Erkennung zwischen Kronenethern und Ammoniumzentren zur Synthese von molekularen Schaltern auf Rotaxanbasis. In seiner Doktorarbeit mit dem Titel „Dynamic Combinatorial Libraries of Hydrazone Based Pseudo-peptides: Diversity, Templating and Selection“ beschäftigte er sich mit dem Aufbau dynamischer kombinatorischer Bibliotheken mithilfe der Hydrazonechemie und der Anreicherung und Selektion von Rezeptoren unter Verwendung supramolekularer Wechselwirkungen mit Templatmolekülen.

Jeremy Sanders wurde 1948 in London geboren und erwarb seinen B.Sc.-Titel 1969 am Imperial College in London. Seine Doktorarbeit über Lanthanoid-Shift-Reagentien fertigte er an der University of Cambridge bei Prof. Dudley Williams an. Nach einem Postdoc-Aufenthalt (1972–1973) in den USA, wo er über NMR-Spektroskopie an Proteinen gearbeitet hatte, wurde er Mitglied des Lehrkörpers an der University of Cambridge und wurde 1996 zum Chair ernannt. Im Oktober 2000 wurde er Head of the Department of Chemistry. Er ist außerdem Chairman im Editorial Board der Zeitschrift Chemical Society Review. Während eines Forschungsaufenthalts (1979–1980) an der University of British Columbia bei Prof. Laurie Hall erkannte er die Anwendungsmöglichkeiten der zweidimensionalen NMR- und NOE-Differenzspektroskopie. Die dortigen Erfahrungen mündeten in dem gemeinsam mit Brian Hunter verfassten Buch Modern NMR Spectroscopy. Seine Interessen an der NMR-Spektroskopie umfassen so unterschiedliche Themen wie Wirkstoff-Metabolismus in lebenden Zellen oder die Biophysik von biologisch abbaubaren Kunststoffen und Spinnweben. Sein Hauptforschungsinteresse gilt der molekularen Erkennung und der Supramolekularen Chemie einschließlich der Synthese organischer und anorganischer Systeme sowie der Entwicklung analytischer Methoden für ihre Untersuchung. Bekannt wurden seine Arbeiten zur

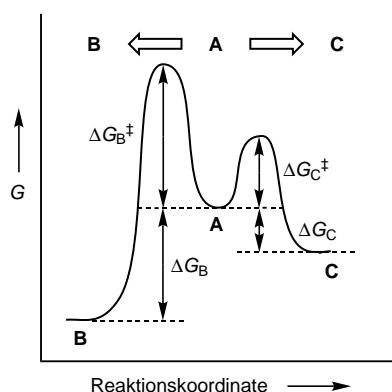


Abbildung 1. Verlauf der Freien Energie bei einer kinetisch ( $A \rightarrow C$ ) und einer thermodynamisch ( $A \rightarrow B$ ) kontrollierten Produktverteilung. Der größte Teil der kovalenten Chemie ist irreversibel und verläuft daher kinetisch kontrolliert, der größte Teil der supramolekularen und der dynamischen kovalenten Chemie ist reversibel und damit thermodynamisch kontrolliert.

dargestellt, aus **A** eher **C** als **B** entstehen. Wegen der Irreversibilität der Reaktion ist sichergestellt, dass sich das Produkt weder in die Ausgangsverbindung, noch in ein anderes Produkt umwandeln kann (zumindest nicht unter den gegebenen Reaktionsbedingungen). Auf diese Weise haben sich Chemiker in der Vergangenheit effiziente Synthesen für natürliche und nichtnatürliche Produkte ausgedacht.<sup>[2]</sup> Seit kurzem jedoch interessiert man sich wieder für eine Chemie, bei der eine kovalente Bindung gebildet, gebrochen und unter kontrollierten Gleichgewichtsbedingungen wieder neu geknüpft werden kann.<sup>[3]</sup> Erfolgt die Gleichgewichtseinstellung schnell genug, dann führt diese dynamische kovalente Chemie zu einer thermodynamisch kontrollierten effizienten Produktbildung, d. h., aus **A** bildet sich nun eher **B** als **C** (Abbildung 1). Bei solchen Reaktionen bestimmen die relativen Stabilitäten der Produkte ( $\Delta G_B^\circ$  gegen  $\Delta G_C^\circ$

in Abbildung 1) und nicht die relativen Freien Enthalpien der Übergangszustände ( $\Delta G_B^\ddagger$  gegen  $\Delta G_C^\ddagger$ ) die Produktverteilung. Darum können wir in dynamischen Systemen die Produktverteilung einfach dadurch steuern, dass wir 1) in einer oder jeder der Ausgangsverbindungen bestimmte Eigenschaften induzieren (z. B. konstitutionelle, sterische und elektronische, die die gewünschten Produkte stabilisieren und damit die Einstellung des Gleichgewichts zugunsten des thermodynamisch stabilsten Produkts unterstützen) und/oder 2) durch einen Überschuss einer der Ausgangsverbindungen oder durch Entfernung eines Kondensationsprodukts das Gleichgewicht in Richtung des gewünschten Produkts drängen. Bei kinetisch kontrollierten Reaktionen muss der Chemiker den Substraten und/oder Reagentien (und Katalysatoren) Eigenschaften geben, die den Übergangszustand stabilisieren, der auf dem Weg zum gewünschten Produkt liegt. Will man also bei irreversiblen Reaktionen die Produktverteilung steuern, benötigt man ein detailliertes Verständnis der verschiedenen Übergangszustände, die auf dem Weg zu all den verschiedenen möglichen Produkten liegen.

Das Gebiet der dynamischen kovalenten Chemie erlebt zurzeit eine Blüte, vor allem wegen des verbesserten Verständnisses supramolekularer Phänomene und der daraus erfolgten Entwicklung von Selbstorganisationsprozessen.<sup>[4]</sup> In der Supramolekularen Chemie – der Fachdisziplin,<sup>[5]</sup> die sich mit nichtkovalenten Wechselwirkungen zwischen Ionen und Molekülen in Komplexen befasst – spielen thermodynamisch kontrollierte Prozesse ebenfalls eine entscheidende Rolle.<sup>[6]</sup> Vor diesem Hintergrund eröffnet die Supramolekulare Chemie einen Zugang zu einem breiten und faszinierenden Gebiet nichtkovalenter Überstrukturen.<sup>[7]</sup> Da jedoch viele dieser Überstrukturen besonders in Lösung nicht stabil sind, kann man sie oft nur schwer charakterisieren und weiter untersuchen. Darum ist die Möglichkeit zum Aufbau stabilerer molekularer Architekturen mit reversibel gebildeten Strukturelementen äußerst wünschenswert. Die dynamische

*templatgesteuerten Synthese von Rezeptoren auf der Basis von Metalloporphyrinen, zur molekularen Erkennung durch Metalloporphyrine und zum kürzlich entwickelten Konzept der dynamischen kombinatorischen Chemie. Er wurde 1995, ein Jahr nach J. Fraser Stoddart, zum Fellow of the Royal Society gewählt.*

*J. Fraser Stoddart wurde 1942 in Edinburgh, Schottland, geboren. Er erhielt den B.Sc.-, den Ph.D.- und den D.Sc.-Titel 1964, 1966 bzw. 1980 an der University of Edinburgh. Als Postdoc forschte er drei Jahre an der Queen's University in Kanada, ehe er 1970 Mitglied des akademischen Kollegiums an der University of Sheffield wurde. Dort blieb er 20 Jahre, abgesehen von drei Jahren (1978–1981), in denen er am ICI Corporate Laboratory in Runcorn eine Stelle innehatte. Nach sieben Jahren als Professor für Organische Chemie an der University of Birmingham ging er 1997 zur UCLA und übernahm den Saul Winstein Chair of Organic Chemistry. Dem Institute for Scientific Information zufolge publizierte er über 600 wissenschaftliche Veröffentlichungen und ist dank seiner Forschungen in den letzten 30 Jahren über die Natur nichtkovalenter, dynamischer kovalenter und mechanischer Bindungen einer der 100 meistzitierten Chemiker. Unter Anwendung der supramolekular unterstützten kovalenten Synthese und, seit kurzem, von Reaktionen zur Bildung dynamischer kovalenter Bindungen, konstruiert er seit nahezu 15 Jahren molekulare Maschinen auf der Basis von redoxschaltbaren Catenanen und Rotaxanen. Diese unkonventionellen Routen zu exotischen Molekülen werden zurzeit beim Aufbau von elektromechanischen Nanosystemen (NEMSs) und molekularen elektronischen Bauelementen (MEDs) angewendet. Jüngste Forschungen unter Verwendung eines Schaltkreis-orientierten Ansatzes zum Aufbau molekularer Elektronik führten zu Design und Synthese amphiphiler, bistabiler [2]Rotaxane für einen Einsatz bei der Herstellung von Speichern und logischen Schaltkreisen in einem chemischen Computer.*

kovalente Chemie hat eine ganze Reihe von Merkmalen mit der Supramolekularen Chemie gemeinsam. In beiden Fällen werden reversibel Bindungen geknüpft, und in beiden Fällen stehen die Produkte miteinander im Gleichgewicht. Dank dieser gemeinsamen Merkmale lassen sich nicht nur thermodynamisch kontrollierte Synthesen durchführen, die Produkte lassen sich auch „auf Fehler überprüfen“ und „korrekturlesen“, womit sichergestellt ist, dass thermodynamisch instabile Produkte beseitigt werden.

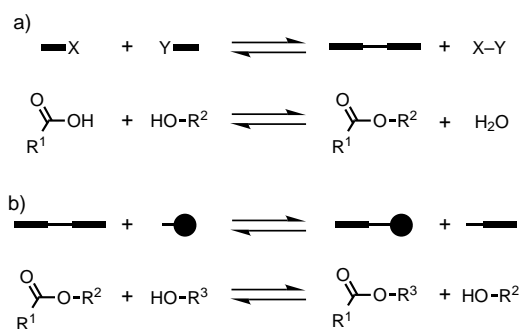
Es gibt allerdings einige bedeutende Unterschiede zwischen diesen beiden Arten von reversiblen Systemen. Im Allgemeinen stellen sich die Gleichgewichte in dynamischen kovalenten Systemen viel langsamer ein als in supramolekularen Systemen; dies ist eine Folge davon, dass bei dynamischen kovalenten Systemen kovalente Bindungen gebrochen werden müssen, bei supramolekularen Systemen hingegen nichtkovalente Bindungen. Die kleineren Reaktionsgeschwindigkeiten, mit denen kovalente Bindungen gebildet werden, führen dazu, dass gewöhnlich Katalysatoren erforderlich sind, um die Gleichgewichtseinstellung des thermodynamisch stabilen Produkts in einer vernünftigen Zeit zu erreichen. Tatsächlich sind die meisten der geeigneten dynamischen kovalenten Bindungen hinreichend stark, sodass sie ohne Katalysator nicht gebrochen und/oder umgeordnet werden können. Diese Stabilität bei vielen reversibel gebildeten Bindungen eröffnet die Möglichkeit, die Produkte kinetisch zu „fixieren“, indem man das System einfach „quencht“ – was bei supramolekularen Systemen nicht möglich ist.<sup>[8]</sup> Während es schließlich in der Supramolekularen Chemie um die Bildung nichtkovalent gebundener Aggregate geht (Supermoleküle und supramolekulare Anordnungen), die oft wieder aufbrechen, dreht es sich bei der dynamischen kovalenten Chemie um die Bildung stabiler Moleküle.<sup>[9]</sup>

Damit eine Reaktion als Teil eines dynamischen Gleichgewichts in Richtung der Produkte verlaufen kann, muss die Änderung der Freien Energie  $\Delta G^\circ$  in Gleichung (1) negativ sein.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -RT \ln K \quad (1)$$

Dies bedeutet auch, dass man mithilfe einer Reihe von äußeren Faktoren wie Temperatur, Konzentration, Druck und Verunreinigungen das Gleichgewicht auf drastische Weise beeinflussen und so die Produktverteilung verändern kann, selbst wenn bereits Produktbildung erfolgt ist. Dieser einstellbare Parametersatz eröffnet die attraktive Möglichkeit zum Design und zur Herstellung von „smarten“ Molekülen, die sich an ihre Umgebung anpassen können.

Es gibt eine Reihe von dynamischen kovalenten Bindungen, die sich für thermodynamisch kontrollierte Reaktionen mit organischen Verbindungen heranziehen lassen. Im Allgemeinen lassen sich reversible Reaktionen entsprechend den beiden in Schema 1 gezeigten Beispielen in zwei Kategorien einordnen: 1) Knüpfung/Spaltung der reversiblen Bindung, wobei im reversiblen Prozess die Bildung oder Spaltung eines Bindungstyps aus bzw. zu einem anderen Typ nach einem Mechanismus abläuft, bei dem ein Kondensationsprodukt entsteht und ein kleines Molekül abgespalten wird; ein



Schema 1. Zwei Typen von reversiblen Reaktionen: In a) wird eine neue Bindung geknüpft und wieder gebrochen (z.B. Esterbildung/-spaltung), in b) findet eine direkte Austauschreaktion statt (z.B. Umesterung).

Beispiel ist die Reaktion einer Carbonsäure mit einem Alkohol zu einem Ester und Wasser (Schema 1a); 2) eine direkte Austauschreaktion, bei der die reversible kovalente Bindung im Edukt und im Produkt vom gleichen Typ ist; ein Beispiel ist die Umesterung (Schema 1b), bei der Ester und Alkohol im Gleichgewicht mit anderem Ester und Alkohol stehen. Energetisch unterscheiden sich die Prozesse. Die Umesterung ist energetisch nahezu neutral, da in den Edukten und Produkten jeweils gleiche Arten von Bindungen vorliegen. Die Esterbildung ist dagegen (schwach) exotherm, was sich in einer Gleichgewichtskonstanten von typischerweise  $K = 1 - 10 \text{ M}^{-1}$  widerspiegelt.<sup>[10]</sup> Weitere Beispiele<sup>[3]</sup> für Spezies mit einer potentiell dynamischen kovalenten Funktionalität sind Acetale, borazaaromatische Anhydride, Borsäureester, Disulfide, Hydrazone, Imine, Oxime und Olefine (Metathese). Zur Bildung der meisten dieser funktionellen Gruppen benötigt man einen Katalysator, der die Gleichgewichtseinstellung initiiert und/oder beschleunigt. Die Art des eingesetzten Katalysators hängt von der Art der kovalenten Bindung ab. Selbst stabile kovalente Bindungen wie die Ether- und die Amidbindung lassen sich „reversibel machen“, z.B. bei manchen Polymerisationen. Leider sind die Katalysatoraktivitäten und die Bedingungen, die zur Einstellung des Gleichgewichts nötig sind, gewöhnlich viel zu drastisch, um noch andere Funktionalitäten im Molekül zuzulassen. Wir werden uns in diesem Aufsatz daher auf dynamische kovalente Bindungen konzentrieren, die unter relativ milden Bedingungen an einem dynamischen Gleichgewicht beteiligt sein können. Dabei werden wir uns auf solche aktuellen Forschungsgebiete konzentrieren, die die Entwicklung einer reversiblen Chemie am meisten beeinflusst haben, indem wir die jeweiligen Typen von dynamischen kovalenten Bindungen beleuchten.

## 2. (Dynamische) Gleichgewichtspolymerisationen

Eines der ältesten und am intensivsten erforschten Teilgebiete der dynamischen kovalenten Chemie ist die Polymerchemie. (Dynamische) Gleichgewichtspolymerisationen<sup>[11]</sup> kennt man für eine breite Palette von Monomertypen wie Vinylverbindungen (z.B. Methylmethacrylat<sup>[12]</sup>), Aldehyde (z.B. Chloral<sup>[13]</sup>), cyclische Ether (z.B. THF<sup>[14]</sup>), cyclische Acetale (z.B. 1,3-Dioxolan<sup>[15]</sup>), cyclische Ester (z.B. Lac-

tide<sup>[16]</sup>), cyclische Amide (z. B.  $\epsilon$ -Caprolactam<sup>[17]</sup>) und anorganische Verbindungen (z. B. Schwefel<sup>[18]</sup> oder Octamethylcyclotetrasiloxan<sup>[19]</sup>).

Dynamische Polymerisationen können sich in vielen Punkten von irreversiblen Polymerisationen unterscheiden. Ist das System tatsächlich reversibel – wozu es eventuell eines Katalysators bedarf – dann kann die Verbindung auf externe Stimuli reagieren. Das

System kann demzufolge, abhängig von den Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Druck oder Gegenwart eines Templats, seine Konstitution ändern. Diese Anpassungsfähigkeit kann den Weg zur Entwicklung „smarter“ Substanzen bereiten, die durch Anwendung der dynamischen kovalenten Chemie auf äußere Bedingungen reagieren. Darüber hinaus können reversible Polymerisationen einen Zugang zu komplexeren thermodynamisch stabilen polymeren Architekturen öffnen. Wir werden uns in diesem Aufsatz auf einige neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Gleichgewichtspolymerisationen konzentrieren, indem wir die Schlüsselkonzepte und allgemein gültigen Regeln beleuchten, die für die meisten thermodynamisch kontrollierten Polymerisationen gelten. Die meisten hier beschriebenen theoretischen Konzepte gelten außerdem auch für andere Arten von dynamischen Synthesen, z. B. für den Aufbau von Makrocyclen, komplexen Architekturen und dynamischen Bibliotheken.

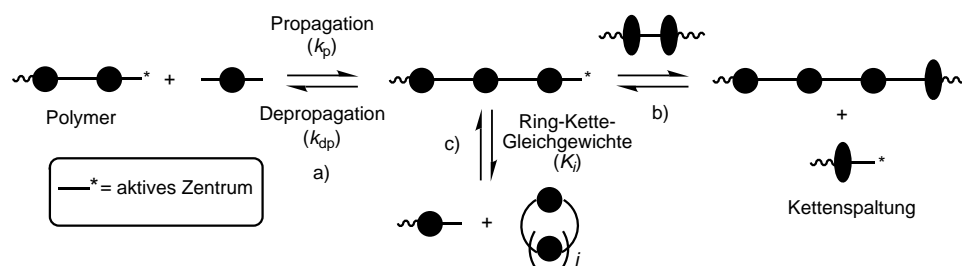
Damit eine Polymerisation unter kontinuierlicher Gleichgewichtskontrolle ablaufen kann, ist es nötig, dass einige ideale Bedingungen eingehalten werden:

- 1) Im Gleichgewicht muss stets eine bestimmte Konzentration an aktiven Zentren vorliegen.
- 2) Es ist wünschenswert, dass die Reaktion homogen abläuft und die Reaktionsmischung nicht zu viskos wird.
- 3) Es ist essentiell, dass das System nur Monomere, Oligomere und Polymere enthält, die sich ineinander umwandeln können.
- 4) Es dürfen keine irreversiblen Nebenreaktionen ablaufen.

Die meisten Polymerisationen lassen sich in drei grundlegende mechanistische Schritte aufteilen: 1) Initiierung, 2) Propagation und 3) Abbruch der Polymerisation. Es gibt eine Vielzahl an Möglichkeiten, die dynamische kovalente Chemie in diese drei grundlegenden Schritte einzubinden.

## 2.1. Reversible Propagation

Zunächst wollen wir den einfachsten Fall einer Gleichgewichtspolymerisation betrachten, bei der die Propagation/Depropagation der einzige Gleichgewichtsschritt ist: das Monomer/Polymer-Gleichgewicht (Schema 2a). Diese Form der Gleichgewichtspolymerisation lässt sich an einer Reihe von Kettenpolymerisationen beobachten, z. B. bei der anionischen Polymerisation<sup>[20]</sup> von  $\alpha$ -Methylstyrol und bei der radikalischen Polymerisation von 7-(Alkoxy-carbonyl)-7-cyan-1,4-benzochinonmethiden. Eine Analyse der Thermo-



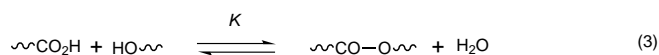
Schema 2. Drei verschiedene Typen von reversiblen Reaktionen, die während einer dynamischen Polymerisation ablaufen können: a) Propagation/Depropagation, b) Kettenspaltung und c) Ring-Kette-Gleichgewichte.

dynamik des Polymerisationsprozesses<sup>[21]</sup> führt zu Gleichung (2), die die Beziehung zwischen Enthalpie, Entropie, Temperatur und der Monomerkonzentration im Gleichgewicht  $[M]_e$  beschreibt.

$$T = \Delta H^\circ / (\Delta S^\circ + R \ln[M]_e) \text{ oder } \ln[M]_e = \Delta H^\circ / RT - \Delta S^\circ / R \quad (2)$$

Die Polymerisation läuft nur dann ab, wenn  $[M]_0$ , die Monomerkonzentration zu Beginn, größer ist als  $[M]_e$ , und zwar bis zu dem Punkt, an dem die Monomerkonzentration  $[M]$  ihren Gleichgewichtswert  $[M]_e$  erreicht hat. Gleichung (2) zeigt für Standardbedingungen ( $[M]_0 = 1 \text{ M}$ ), dass das Monomer bei jeder beliebigen Temperatur polymerisiert werden kann, wenn für die Polymerisationsenthalpie und die Polymerisationsentropie die Bedingungen  $\Delta H_p < 0$  bzw.  $\Delta S_p > 0$  gelten. Die meisten Polymerisationen sind zwar exotherm ( $\Delta H_p < 0$ ), aber auch exoentropisch ( $\Delta S_p < 0$ ). In diesem Fall gibt es für eine gegebene Monomerkonzentration und ein gegebenes Lösungsmittel eine Temperatur, oberhalb der kein langkettiges Polymer gebildet wird (es gilt dann  $\Delta G^\circ = 0$ ): die Ceyling-Temperatur  $T_c$ . Bei  $T_c$  sind Polymerisations- und Depolymerisationsgeschwindigkeit gleich groß, d. h. der Nettoumsatz bei der Polymerisation ist Null. Es gibt einige wenige endotherme Polymerisationen ( $\Delta H_p > 0$ ), die außerdem endoentropisch ( $\Delta S_p > 0$ ) sind. Unter diesen thermodynamischen Voraussetzungen wird eine Bodentemperatur  $T_f$  beobachtet, unterhalb der keine Polymerisation mehr abläuft. Schließlich folgt aus Gleichung (2), dass mit  $\Delta H_p > 0$  und  $\Delta S_p < 0$  die Polymerisation bei keiner Temperatur abläuft.

An vielen Kondensationspolymerisationen sind Gleichgewichtsreaktionen beteiligt. Falls bei solchen Reaktionen keines der Produkte der Hinreaktion entzogen wird, spricht man von einem geschlossenen System. Betrachten wir die säurekatalysierte Bildung eines Polyesters [Gl. (3)] mit  $[M]_0$



als Startkonzentration für die Hydroxy- und Carboxygruppen.<sup>[10]</sup> Im Gleichgewicht ist die Konzentration der Estergruppen und die von Wasser durch  $p[M]_0$  gegeben, wobei  $p$  das Reaktionsausmaß am Gleichgewicht beschreibt. Die Konzentrationen der Hydroxy- und Carboxygruppen im Gleichgewicht betragen dann jeweils  $[M]_0 - p[M]_0$ . Die

Gleichgewichtskonstante  $K$  ist durch Gleichung (4) gegeben, die sich in Gleichung (5) umwandeln lässt, in der das Reaktionsausmaß als Funktion von  $K$  ausgedrückt ist. Gleichung (6) drückt den Polymerisationsgrad als Funktion von  $K$  aus.

$$K = \frac{[\text{COO}][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{COOH}][\text{OH}]} = \frac{(p[\text{M}]_0)^2}{([\text{M}]_0 - p[\text{M}]_0)^2} = \frac{p^2}{(1-p)^2} \quad (4)$$

$$p = K^{1/2}/(1+K^{1/2}) \quad (5)$$

$$\bar{X}_n = 1 + K^{1/2} \quad (6)$$

In Tabelle 1 sind berechnete Werte für unterschiedliche Polymerisationsgrade und Reaktionsausmaße für einige Gleichgewichtskonstanten zusammengestellt. Die Gleichgewichtskonstante für die Esterbildung liegt im Bereich 1–10 und für die Amidbildung im Bereich  $10^2$ – $10^3$ . Die Daten in Tabelle 1 zeigen, dass man selbst bei der Polyamidbildung, für die eine große Gleichgewichtskonstante gilt, in geschlossenen Systemen keine hochmolekularen Polymere erhalten kann.

Tabelle 1. Abhängigkeit des Polymerisationsgrades und des Reaktionsausmaßes von der Gleichgewichtskonstanten in einem geschlossenen System.

$\bar{X}_n$	$p$	$K$
2	0.500	1
20	0.950	361
50	0.980	2401
200	0.995	39601

Die Folge davon ist, dass man das System antreiben muss, wenn man Polymere mit hohem Molekulargewicht erhalten will. Dies ist möglich in einem offenen System, indem man zumindest eines der Reaktionsprodukte kontinuierlich entfernt. Es ist gewöhnlich praktischer, ein Nebenprodukt durch eine Kombination physikalischer (z.B. Veränderung der Temperatur, Druckerniedrigung oder Spülen mit Inertgas) und/oder chemischer Methoden (z.B. Basenzusatz wenn das Nebenprodukt eine Säure ist) zu entziehen, als das Polymer abzutrennen. Wie die Konzentration des Wassers oder eines anderen Kondensationsprodukts den Polymerisationsgrad beeinflusst (Anzahl der Wiederholungseinheiten), drückt Gleichung (7) aus.

$$[\text{H}_2\text{O}] = \frac{K [\text{M}_0]}{X_n(X_n - 1)} \quad (7)$$

Die Wasserkonzentration ist ungefähr vom Quadrat des Polymerisationsgrades abhängig, was darauf schließen lässt, dass zur Herstellung von Polymeren mit hohem Molekulargewicht niedrige Wasserkonzentrationen erforderlich sind. Das Ausmaß, bis zu dem die Reaktion getrieben werden muss – d.h. die Menge an Kondensationsprodukt, das man entziehen muss – hängt von  $K$  und den Anfangskonzentrationen der Reaktanten ab. Tabelle 2 zeigt den Einfluss kleiner Mengen Wasser auf den Polymerisationsgrad für ausgewählte  $K$ -Werte bei einer Kondensationspolymerisation mit  $[\text{M}]_0 = 5 \text{ M}$ . Aus Tabelle 2 geht hervor, dass es vom Gleichgewicht her leichter ist, Polyamide ( $K = 10^2$ – $10^3$ ) als Polyester ( $K = 1$ – $10$ ) herzustellen. Die Tabelle lässt auch klar erkennen, dass man den gewünschten Polymerisationsgrad erreichen kann,

Tabelle 2. Einfluss der Wasserkonzentration auf den Polymerisationsgrad in einem offenen System.

$K$	$\bar{X}_n$	$[\text{H}_2\text{O}] [\text{M}]$
1	20	$1.32 \times 10^{-2}$
	50	$2.04 \times 10^{-3}$
	100	$5.05 \times 10^{-4}$
	500	$2.01 \times 10^{-5}$
361	50	0.725
	100	0.183
	200	$4.54 \times 10^{-2}$
	500	$7.25 \times 10^{-3}$

indem man die im Reaktionsgefäß verbleibende Menge an Kondensationsprodukt (z.B. Wasser) steuert. Natürlich führt ein systematischer Wasserentzug dazu, dass der Fortpflanzungsschritt der Polymerisation immer weniger reversibel wird. Es können sich jedoch einige andere Gleichgewichte einstellen wie Kettenspaltungen (Schema 2b) oder Ring-Kette-Umwandlungen (Schema 2c), bei denen es sich wohl um die wichtigsten dieser reversiblen Prozesse handelt.<sup>[22]</sup>

1950 veröffentlichten Jacobson und Stockmayer<sup>[23]</sup> eine theoretische Arbeit über diesen Prozess auf der Grundlage eines Satzes von Gleichgewichten [Gl. (8)].



Die Gleichgewichtskonstante für die Cyclisierung  $K_i$  ist durch Gleichung (9) gegeben – immer unter der Annahme, dass sich eine ausreichende Verteilung der Kettenlängen einstellt.

$$K_i = [\text{M}_i]/p^i \approx [\text{M}] \quad (9)$$

$p$  beträgt für die meisten Ring-Kette-Gleichgewichte etwa 1, und somit liegen die  $K_i$ -Werte nahe der molaren Konzentration der Ringe. Liegen Ring-Kette-Gleichgewichte vor, dann verliert der Parameter  $[\text{M}]_0$  an Bedeutung, da sich im Gleichgewicht auch kleinere und mittlere Ringe bilden. Zur Behandlung dieses Problems haben Reif und Höcker<sup>[24]</sup> das Konzept der kritischen Monomerkonzentration  $[\text{M}]_c$  vorgeschlagen; sie ist definiert als die gesamte Menge an Monomer pro Volumeneinheit, die über das Ring-Kette-Gleichgewicht cyclische Produkte bildet. Lässt der Reaktionsmechanismus eine Bildung von Ringen nicht zu, z.B. bei der radikalischen Kettenpolymerisation, dann ist  $[\text{M}]_c$  gleich  $[\text{M}]_0$ .

Die Jacobson-Stockmayer(J-S)-Theorie beruht auf vier grundlegenden Annahmen:

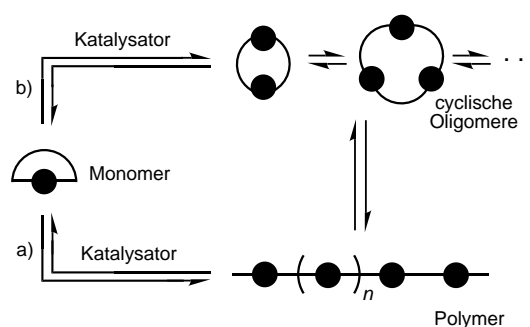
- 1) Alle Ringe bilden sich ohne Cyclisierungswärme und sind spannungsfrei.
- 2) Die Abstände zwischen den Enden linearer Ketten genügen der Gauß-Verteilung.
- 3) Die Wahrscheinlichkeit für eine Ringbildung wird durch den Anteil an Konfigurationen bestimmt, bei denen die beiden Enden zusammenfallen.
- 4) Die Reaktivität jeder endständigen funktionellen Gruppe ist unabhängig von der Kettenlänge.

Auf dieser Grundlage fand man, dass  $K_i$  mit wachsender Ringgröße bis auf  $i^{-5/2}$  abnimmt. Abweichungen der experi-

mentellen Daten von der Theorie wurden besonders bei mittleren und kleinen Ringen einer Störung der Gauß-Verteilung zugerechnet. Die Untersuchungen führten bisher zu einer Reihe von Verfeinerungen der ursprünglichen J-S-Theorie, die auf direkten Rechenmethoden statt auf der Gauß-Statistik beruhen. Dabei kann man entweder ein Modell isomerer Rotationszustände verwenden,<sup>[22c,d]</sup> das zur Modellierung der Konformationen eines flexiblen Polymers und deren Abhängigkeit von der chemischen Konfiguration dient, und/oder eine modifizierte J-S-Theorie nach Flory et al.,<sup>[25]</sup> die die Ausrichtung der Kettenenden berücksichtigt, die an der intramolekularen Cyclisierung beteiligt sind. Diese Modifizierungen führten zu einer guten Korrelation zwischen Theorie und Experiment für Ringe mit ca. 25 Gerüstatomen und mehr. Allerdings berücksichtigt die J-S-Theorie und ihre Verfeinerungen hauptsächlich den entropischen Aufwand für die Ringbildung, was dazu führt, dass der Gleichgewichtsanteil von kleineren Ringen überbewertet wird. Neuere, weitere Verfeinerungen dieser Theorie berücksichtigen nun auch enthalpische Faktoren wie die Ringspannung, die mit Molekülmechanik-Methoden berechnet wird.<sup>[26]</sup>

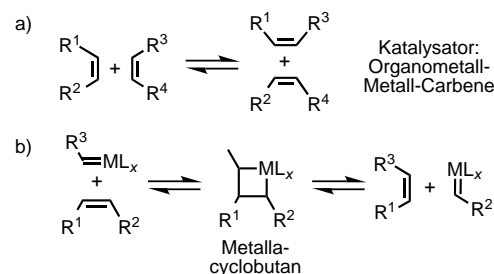
Gleichgewichtspolymerisationen haben wie lebende Polymerisationen nur *idealerweise* keinen Kettenabbruchsschritt – je nach Art des Katalysators und Reaktionsbedingungen treten Kettenabbrüche sehr wohl auf! Dies kann dazu führen, dass Polymerisationen nicht wirklich den Gleichgewichtszustand erreichen. Bei einer idealen lebenden Polymerisation<sup>[27]</sup> beginnen alle Polymermoleküle gleichzeitig zu wachsen, und die Konzentration der aktiven Spezies bleibt konstant, d. h., es gibt keinen Kettenabbruch. Dies ermöglicht die Steuerung von Molekulargewichten und die Erzielung einer sehr engen Molekulargewichtsverteilung sowie die Herstellung von Blockcopolymeren. Die meisten Gleichgewichtspolymerisationen, auch solche, die mit einer Ringöffnung verbunden sind, sind hierfür nicht geeignet. Dies liegt hauptsächlich daran, dass neben der Möglichkeit der Depropagation die Kette auch zu einem beträchtlichen Ausmaß durch Backbiting abgebaut wird<sup>[28]</sup> und andere Vermischungsreaktionen wie Kettenspaltung stattfinden, die auf der reversiblen Natur des Prozesses beruhen (Schema 2). Ermöglicht man die Gleichgewichtseinstellung, so bewirken diese Vermischungsreaktionen eine effektive Umverteilung der monomeren Wiederholungseinheiten, durch die die Molekulargewichtsverteilung zu einer breiteren, „wahrscheinlichsten“ Flory-Schultz-Verteilung ausgedehnt wird, die sich deutlich von der in lebenden Systemen beobachteten engen Poisson-Verteilung unterscheidet. Auf die gleiche Weise bildet sich eine „zufälliger“ Verteilung der Copolymere. Die chemische Thermodynamik befasst sich mit den relativen Stabilitäten der Endprodukte und nicht mit dem Weg dahin. Bei ringöffnenden Polymerisationen und bei einigen anderen mit schrittweisem Wachstum gibt es zwei extrem unterschiedliche Reaktionswege, über die die Verteilung der cyclischen Polymerspezies als Endprodukte erreicht werden kann. Die Wahl des Reaktionspfades hängt von einer Anzahl von Faktoren ab, darunter sind Struktur und Konzentration des Monomers, katalytische Aktivität, Temperatur usw. Im einen Extremfall könnte die Reaktion zuerst zur Bildung einer Polymerspezies führen, aus der sich anschließend ein Gleich-

gewichtsgemisch aus der Polymerspezies und cyclischen Oligomeren bildet (Schema 3a). Dieser Mechanismus trifft zu, wenn die Polymerisationsgeschwindigkeit größer ist als die Backbiting-Geschwindigkeit. Im anderen Extremfall entstehen zuerst cyclische Oligomere, aus denen sich dann langsam eine Gleichgewichtsmischung aus dem Polymer und cyclischen Oligomeren bildet (Schema 3b). Beispiele für diese beiden Grenzfälle konnte man bei ringöffnenden Metathesepolymerisationen (ROMPs) beobachten.



Schema 3. Die ROMP führt auf zwei Wegen zur einer thermodynamisch kontrollierten Produktverteilung: durch anfängliche Bildung eines hochmolekularen Polymers (a) oder durch anfängliche Bildung cyclischer Oligomere (b).

Die Olefinmetathese (Schema 4a) lässt sich als ein scheinbarer Austausch von C-Atomen zwischen zwei Doppelbindungen auffassen, was zu dem Schluss führt, dass es sich um einen reversiblen, dynamischen Prozess handelt.<sup>[29]</sup> Man kennt eine ganze Reihe metallorganischer Reagentien, die



Schema 4. a) Mechanismus der Olefinmetathese; b) unter Einbeziehung einer Metallacyclobutan-Zwischenstufe.

diese Austauschreaktion katalysieren. Man vermutet, dass es sich bei den meisten Metathesen bei den katalytisch aktiven Spezies um Metallcarbene handelt und dass die Reaktionen über ein Metallacyclobutan als Zwischenstufe ablaufen (Schema 4b). Die Geschwindigkeit der Olefinmetathese reagiert sehr empfindlich auf sterische Einflüsse, was bedeutet, dass man die thermodynamisch stabilen Produkte nur mit sehr reaktiven Katalysatoren und/oder sterisch ungehinderten Olefinen erhalten kann. Bildet sich das Polymer zuerst, dann ist im Allgemeinen die Polymerisationsgeschwindigkeit größer als die Backbiting-Geschwindigkeit. Eine solche Situation kann man erhalten, wenn man 1) gespannte Monomere mit drei-, vier- oder acht- bis zehngliedrigen Ringen einsetzt, die eine starke thermodynamische Triebkraft zur Ringöffnung



haben, 2) einen milden Katalysator verwendet, der zur Ringöffnung des Monomers stark genug ist, aber mit den sterisch stärker abgeschirmten Doppelbindungen im Polymer nicht reagiert und/oder 3) das Anfangsmonomer in hoher Konzentration vorlegt.

Die Polymerisation von Cycloocten **1** mit  $\text{WCl}_6/\text{iBu}_2\text{AlCl}$  in Benzol läuft auf diese Weise ab (Abbildung 2).<sup>[30]</sup> Es ist eine zunächst starke Zunahme der Viskosität der Mischung zu beobachten, die im weiteren Verlauf langsam wieder abnimmt. Man erklärt dieses Verhalten mit einer anfänglichen Bildung von Polymeren mit hohen Molekulargewichten, an die sich die Bildung einer Mischung cyclischer Verbindungen und kürzerer Polymere anschließt. Außerdem beobachtet man wegen der vermischenden Kettenübertragung eine Verbreiterung der Molekulargewichtsverteilung.

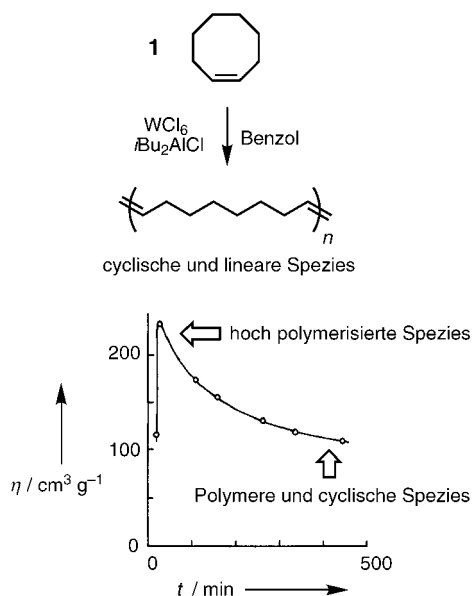


Abbildung 2. Durch  $\text{WCl}_6/\text{iBu}_2\text{AlCl}$  (1:5) katalysierte ROP von Cycloocten **1** in Benzol bei 25 °C und Verlauf der intrinsischen Viskosität während der Reaktion. Die Viskosität nimmt in dem Maße ab, in der das System einer Gleichgewichtsmischung aus Polymerspezies und Oligomeren zustrebt.

Ist allerdings die Backbiting-Geschwindigkeit größer als die Propagationsgeschwindigkeit, dann bilden sich anfänglich Oligomere, die sich in das Gleichgewichtsgemisch aus cyclischen Verbindungen und Polymeren umwandeln. Diese Situation tritt dann ein, wenn man 1) weniger reaktive, spannungsfreie Monomere einsetzt, die keine thermodynamische Triebkraft für eine Ringöffnung haben, z.B. einen Fünfring, 2) einen reaktiven Katalysator verwendet, der eine Metathese mit den sterisch stärker beanspruchten Doppelbindungen im Polymer eingehen kann und 3) das Monomer in geringer Anfangskonzentration vorlegt (dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Konzentration höher sein muss als die kritische Monomerkonzentration im Gleichgewicht). Ein Beispiel für eine Metathesepolymerisation, die wohl diesen Reaktionsweg einschlägt, ist die Reaktion von *endo*-Dicyclopentadien **2** und  $\text{ReCl}_5/\text{Me}_4\text{Sn}$  in  $\text{CCl}_4$ .<sup>[31]</sup> Der Anteil an hoch polymerisierten Spezies und Oligomeren mit niedrigem Molekulargewicht lässt sich aus Gelpermeationschromatographie(GPC)-Mes-

sungen berechnen. Man fand dabei zunächst einen raschen Anstieg der Oligomerkonzentrationen, die im Lauf der Reaktion wieder abnahmen (Abbildung 3). Simultan setzte nach einer kurzen Induktionsphase eine stetige Zunahme der Polymerkonzentration ein, was darauf hindeutet, dass sich das Polymer aus den Oligomeren und nicht aus den Monomeren bildet.

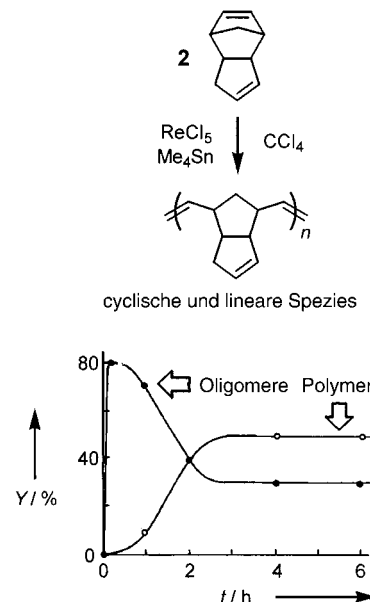
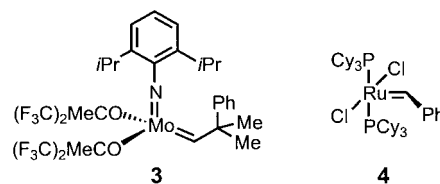


Abbildung 3. Zeitlicher Verlauf der Ausbeute *Y* an Oligomeren und Polymeren bei der durch  $\text{ReCl}_5/\text{Me}_4\text{Sn}$  (1:1) katalysierten ROP von **2** in  $\text{CCl}_4$  bei 50 °C;  $[\text{M}]_0 = 3 \text{ M}$ .

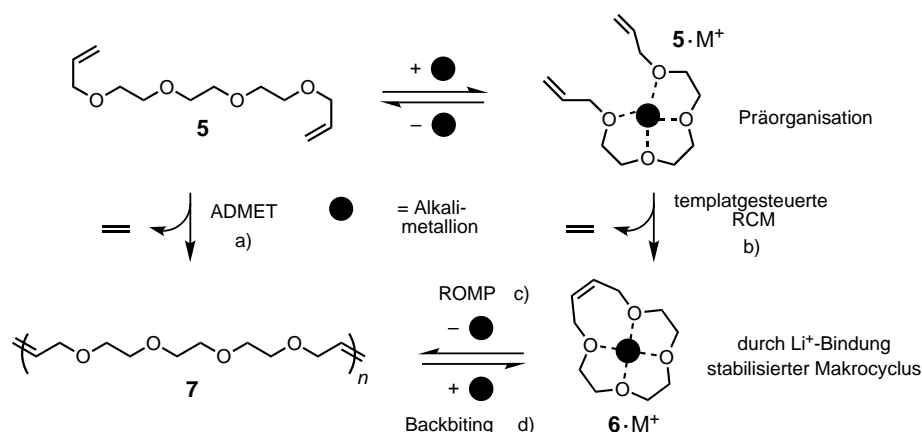
In den beiden genannten Beispielen für eine Olefinmetathese wurden sehr reaktive Katalysatoren eingesetzt, wodurch die im Monomer möglichen Funktionalitäten eingeschränkt sind. Schon vor einiger Zeit gelangen jedoch größere Fortschritte<sup>[32]</sup> beim Design und bei der Synthese wohldefinierter metallorganischer Reagentien, die die Olefinmetathese in Gegenwart einer ganzen Reihe funktioneller Gruppen katalysieren. Das von Schrock et al.<sup>[32]</sup> entwickelte Molybdänalkoxyimidalkyliden **3** weist eine hohe Reaktivität



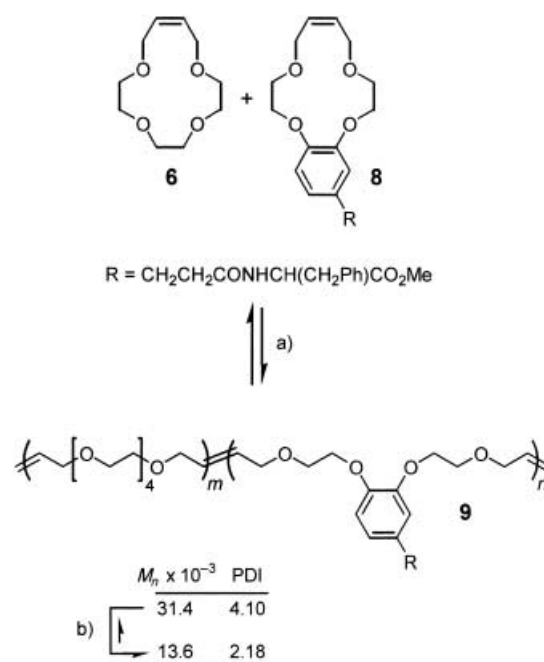
gegenüber einem breiten Spektrum sterisch und elektronisch unterschiedlicher Substrate auf. Allerdings hat dieser Katalysator den Nachteil, dass er sehr luft- und feuchtigkeitsempfindlich ist und bestimmte funktionelle Gruppen nicht toleriert. Demgegenüber ist der von Grubbs et al.<sup>[33]</sup> entwickelte Benzylidenruthenium-Komplex **4** nicht annähernd so aktiv, zeigt aber eine gute Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.

Grubbs et al.<sup>[34]</sup> untersuchten unter Verwendung dieses Ruthenium-Katalysators die Metathese von Oligoethern mit endständigen allylischen Etherfunktionen wie **5**. Die gezielte Änderung der Reaktionsbedingungen zur Beeinflussung der Produktverteilung bei Olefinmetathesen wurde dabei demonstriert (Schema 5).<sup>[35]</sup> Der Diallylether lässt sich durch acyclische Dienmetathese (ADMET) zum Polymer **7** mit niedrigem Molekulargewicht ( $M_n = 11\,200$ ) polymerisieren. Die Reaktionsbedingungen können so gesteuert werden, dass ein Maximum an Polymer gebildet wird (unverdünnte Edukte, verminderter Druck) und sich das flüchtige Kondensationsprodukt Ethylen abtrennen lässt. Führt man die Reaktion in verdünnter Lösung durch (0.02 M), so findet als Hauptreaktion eine Ringschlussmetathese (RCM) statt, die mit 39% Ausbeute zu dem Makrocyclus **6** (*cis/trans* 38:62) führt. In Gegenwart von Lithiumionen lässt sich die Ausbeute des Metall-gebundenen Makrocyclus **6**·Li<sup>+</sup> auf 95% steigern (*cis/trans* 100:0). Zur Erklärung dieses Templateffekts gibt es zwei Ansätze: Zum einen können Lithiumionen an den linearen Polyether binden und das Molekül so für die RCM ausrichten; in diesem Fall handelt es sich um einen kinetischen Templateffekt. Zum anderen kann die Bindung von Metallionen den Makrocyclus stabilisieren und dessen Energie minimieren, sodass auf diese Weise das Gleichgewicht in Richtung des Produkts verschoben wird; in dem Fall liegt ein thermodynamischer Templateffekt vor (siehe Abschnitt 3.2). Den erhaltenen Makrocyclus **6** kann man anschließend nach Entfernen des Metalls und Reinigung in Lösung (1.2 M) über ROMP polymerisieren; Katalysatorzugabe führt zur Bildung des Polymers **7** ( $M_n = 65\,900$ ). Mit anderen Reaktionsbedingungen, die die Bildung von Makrocyclen begünstigen, d. h. in verdünnterer Lösung (0.02 M), bei höherer Temperatur (50 °C) und/oder in Gegenwart eines Templats (Li<sup>+</sup>-Ionen), lässt sich **7** mit > 95% Ausbeute in **6** umwandeln.

Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte die Copolymerisation von **6** mit dem Makrocyclus **8** (Schema 6).<sup>[36]</sup> Nach fünfstündiger Reaktion des Katalysators ([M]/[Kat.] = 100:1) mit dem zugegebenen Monomer (das 25% **8** enthielt) erhielt man **9** ( $M_n = 31\,400$ , Polydispersitätsindex(PDI) = 4.1). Die hohe Polydispersität und die für hochmolekulare Spezies



Schema 5. Template-gesteuerte Metathese von **5**, **6** und **7**. Reaktionsbedingungen: a) Grubbs-Katalysator **4** (5 Mol-%), ohne Templat, 15 mTorr, 50 °C; b) **4** (5 Mol-%), Metalltemplat (5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF, [M]<sub>0</sub> = 0.02 M, 45 °C, 1 h; c) **4** (1 Mol-%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, [M]<sub>0</sub> = 1.2 M, RT; d) **4** (5 mol %), LiClO<sub>4</sub> (5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF, [M]<sub>0</sub> = 0.02 M, 45 °C, 75 min.



Schema 6. Copolymerisation von **6** mit **8** (25 Mol-% im Zulauf) mit Grubbs-Katalysator **4**: a) **4**, [M]/[Kat.] = 100:1, [M] = 1.2 M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 5 h; b) **4**, [Wiederholungseinheit]/[Kat.] = 25, [Wiederholungseinheit] = 2.4 M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 1 Woche.

typische Schulter im GPC-Profil (Abbildung 4) deuten darauf hin, dass die Polymerisation nicht das Gleichgewicht erreicht, was vermuten lässt, dass der Katalysator deaktiviert wurde. Der Verlust der katalytischen Aktivität lässt sich auf eine in geringem Umfang stattfindende Isomerisierung der Allylether zu Vinylethern zurückführen, von denen man weiß, dass sie den Metathese-inaktiven [RuCl<sub>2</sub>(=CHOR)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]-Komplex (Cy = Cyclohexyl) bilden. Das Copolymer kann jedoch in ein thermodynamisch stabiles Produkt umgewandelt werden (Abbildung 4b), das eine engere Molekulargewichtsverteilung ( $M_n = 13\,600$ , PDI = 2.18) aufweist, wenn man während einer Reaktionszeit von einer Woche permanent frischen Katalysator zugibt ([Wiederholungseinheit]/[Kat.] = 25). Diese Bedingungen ermöglichen über Vermischungsprozesse, z. B. Backbiting, eine Äquilibration. Die gleiche Produktverteilung lässt sich auch direkt aus dem monomeren Makrocyclus bei gleicher Katalysatorbelastung und Reaktionszeit erhalten (Abbildung 4c).

Anhand dieses Beispiels erkennt man einige der Nachteile beim Einsatz des Ruthenium-Katalysators **4** in der dynamischen Chemie. Der Katalysator ist nicht so aktiv wie einige der Übergangsmetallkomplexe, die weniger tolerant gegen funktionelle Gruppen sind, und reagiert daher nur mit hochreaktiven oder sterisch ungehinderten Olefinen. Diese Situation kann zu einer kinetisch kontrollierten

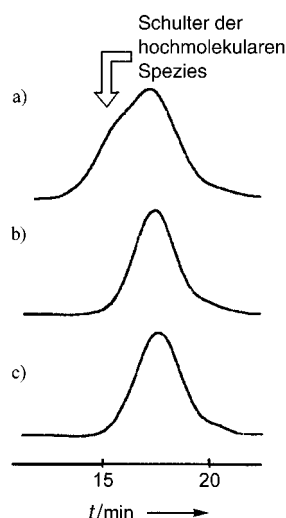
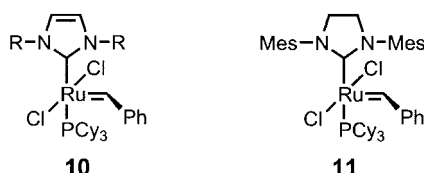


Abbildung 4. GPC-Profil für die Polymere **9a–c**: a) Polymerisation des Monomers (25 Mol-% **8** als Edukt zugegeben) mit **9a** für 5 h; b) setzt man **9a** über den Zeitraum von einer Woche dem Katalysator bei erhöhter Katalysatorbeladung aus ([Wiederholungseinheit]/[Kat.] = 25), erhält man **9b**; c) Polymerisation des Monomers (25 Mol-% **8** als Edukt zugegeben) mit [M]/[Kat.] = 25 über den Zeitraum von einer Woche.

genug für eine reversible Durchführung der Olefinmetathese sind.<sup>[38]</sup> Die ständige Weiterentwicklung<sup>[39]</sup> solcher Katalysatoren unter Beibehaltung der ausgezeichneten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen<sup>[40]</sup> wird einen synthetischen Zugang zu thermodynamisch kontrolliert gebildeten funktionalen Materialien mithilfe der Olefinmetathese eröffnen.



Bei ringöffnenden Polymerisationen (ROPs) ist die hauptsächlichste thermodynamische Triebkraft – zumindest bei kleineren Monomeren – die Aufhebung der Ringspannung. Bei Drei- und Vierringen stammt die Triebkraft von der

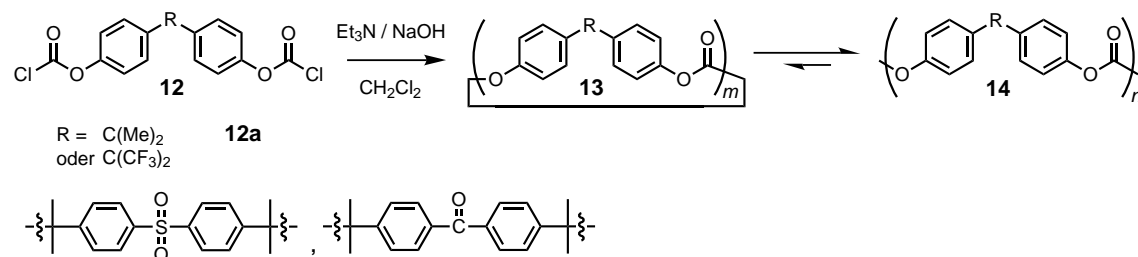
Reaktion führen, wenn die Reaktionszeit nicht zu lang ist (Tage, vorausgesetzt der Katalysator bleibt so lange aktiv) und/oder die entstehenden Produkte leicht zugängliche Doppelbindungen enthalten.

Neuere Entwicklungen bei der Feineinstellung der katalytischen Aktivität des Ruthenium-Komplexes führten zu einer Reihe von Katalysatoren mit höherer katalytischer Aktivität. Ersetzt man die Tricyclohexylphosphan-Liganden durch stärker Lewis-basische, von Imidazol-2-yliden abgeleitete Liganden,<sup>[37]</sup> erhält man Katalysatoren wie **10** und **11**, die nicht nur eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit ermöglichen, sondern auch die Metathese von Olefinen katalysieren können, die wegen zu großer sterischer Hinderung mit **4** nicht reagieren. Man konnte zeigen, dass solche Katalysatoren der zweiten Generation aktiv

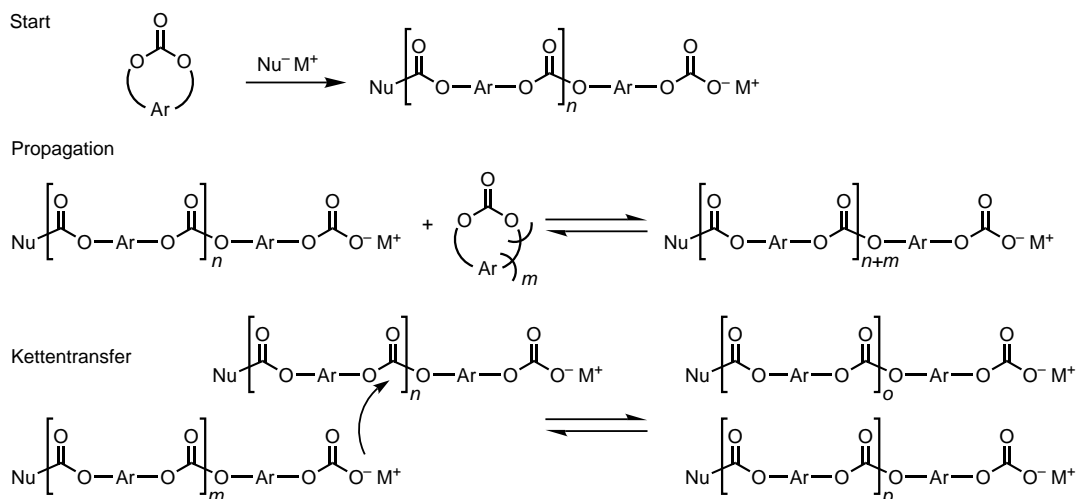
Verzerrung der Bindungswinkel und der Streckung der Bindungen, und in Acht- bis Zehnringen fallen mit der Polymerisation die energetisch ungünstigen transannularen Wechselwirkungen weg. Dass in Fünf- und Siebenringen keine Ringspannung beobachtet wird, liegt an einer sehr feinen Kräftebalance. Diese Ringe reagieren entweder sehr empfindlich auf Polymerisationsbedingungen, oder sie polymerisieren überhaupt nicht. Geht man zu sehr großen, ungespannten Makrocyclen über, wird der enthalpische Term nahezu vernachlässigbar, weil gleiche Arten von Bindungen geknüpft und gebrochen werden. Bei diesen Monomeren kommt es zur Polymerisation wegen der höheren Entropie im Polymer im Vergleich zum Monomer – die entropische Einschränkung eines Makrocyclen kann den entropischen Aufwand für die Verknüpfung zweier Moleküle überwiegen. Polymerisationen mit solchen Monomeren nennt man entropiegetrieben, und im Allgemeinen ist  $\Delta G^\circ$  um so negativer, je größer der Ring des cyclischen Monomers ist. Ein Beispiel für eine entropiegetriebene Polymerisation ist die in Schema 7 gezeigte makrocyclische ROP von Carbonaten.

Brunelle et al.<sup>[41]</sup> entwickelten einen Syntheseweg für eine ganze Reihe von makrocyclischen Carbonaten **13** mit hohen Ausbeuten durch Anwendung einer Pseudoverdünnungstechnik. In diesem kinetisch kontrollierten Prozess wird monomeres Bischlorformiat **12** in wässriger NaOH-Lösung hydrolysiert (in Gegenwart eines Amins als Katalysator);<sup>[42]</sup> nach Kondensation bilden sich die makrocyclischen Produkte **13** ( $m = 2–20$ ) in hohen Ausbeuten von typischerweise 85 %. Die Polymerisation dieser Makrocyclen lässt sich mit einer Anzahl von Katalysatoren (Basen oder Lewis-Säuren) etwa in DMSO/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur oder als Schmelze bei 200–300 °C induzieren.<sup>[43]</sup> Die Polymerisation der makrocyclischen Bisphenol-A(BPA)-Derivate **13a** ( $R = C(Me)_2$ ), z. B. mit [Ti(O-*i*Pr)<sub>2</sub>(acac)<sub>2</sub>] (acac = Acetylacetonat), führt zur Bildung des kommerziell bedeutenden BPA-Polycarbonats **14a** ( $M_w = 248\,000$ , PDI = 2.5).

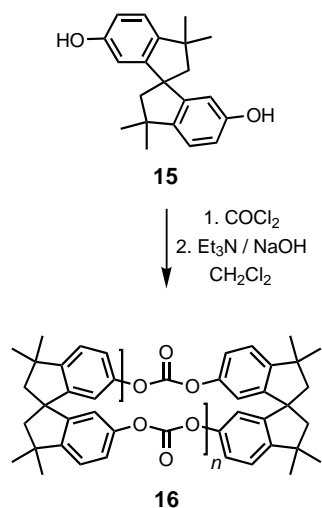
Da bei diesen Reaktionen eine Gleichgewichtseinstellung eintritt, weisen sie einige Merkmale lebender Polymerisationen auf. Der Kettenstart mit einem Nucleophil (z. B. PhO<sup>−</sup>) führt zu einer Ringöffnung, sodass ein lineares Oligomer mit einem reaktiven Kettenende entsteht (Schema 8). Durch Steuern des Monomer/Katalysator-Verhältnisses lässt sich die Zahl der gebildeten Kettenenden variieren und so eine Feineinstellung des Polymer-Molekulargewichts erreichen.<sup>[44]</sup> Kettenübertragungsreagentien wie Phenole oder Diarylcarbonate lassen sich ebenfalls zur Steuerung des Polymer-Molekulargewichts einsetzen.<sup>[45]</sup> Wegen der Größe und Konformation der von BPA abgeleiteten Monomereinheiten ist in



Schema 7. Kinetisch kontrollierte Bildung von **13** ( $m = 2–20$ ) und nachfolgende thermodynamisch kontrollierte Polymerisation zu **14**.

Schema 8. Vorgeschlagener Mechanismus für die dynamische Polymerisation von **13**.

den Ring-Kette-Gleichgewichten die Bildung der Polymerketten bevorzugt; im Gleichgewicht liegt daher nur ein geringer Anteil (0.25 %) an cyclischen Verbindungen vor. Allerdings führt die simultan zur Kettenfortpflanzung ablaufende Kette-Kette-Äquilibration (Kettenspaltung) dazu, dass sich die PDIs der Polymere dem Wert 2.0 nähern, d. h. der wahrscheinlichsten Verteilung. Die Struktur der Monomereinheit hat einen großen Einfluss auf die kinetisch gesteuerte Cyclisierung und die thermodynamisch gesteuerte Polymerisation. Das in Schema 9 gezeigte Spirodi(indanphenol) **15** hat

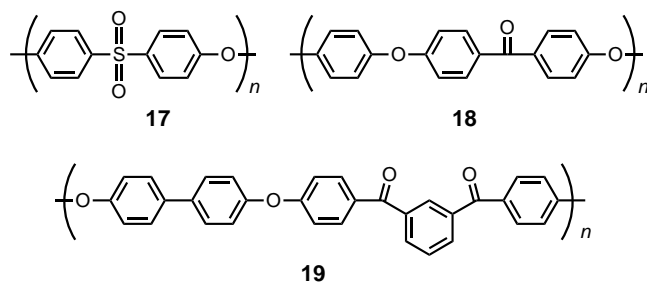
Schema 9. Kinetisch kontrollierte Cyclisierung des Spirodi(indanphenols) **15** zu **16** in hoher Ausbeute (95 %); die Reaktion verläuft wahrscheinlich wegen der starren gebogenen Struktur des Monomers auf diese Weise.

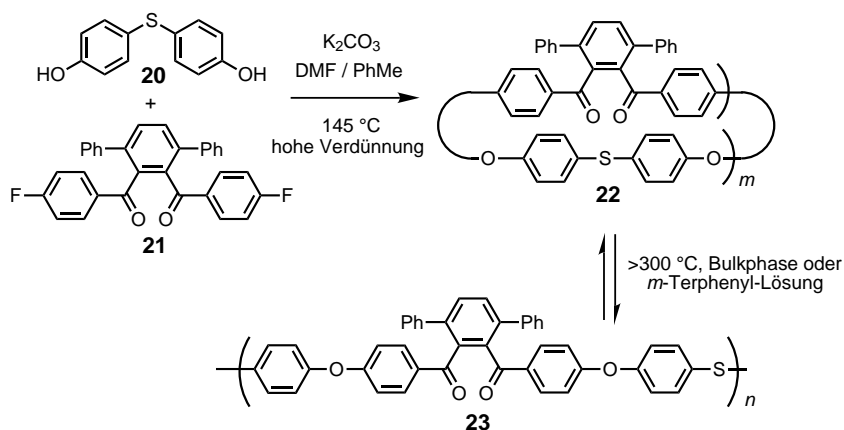
eine starre, gebogene Struktur, sodass die Synthese von makrocyclischen Monomeren vorteilhafter ist und zu Produkten führt, von denen 95 % Makrocyclen sind (hauptsächlich das cyclische Dimer **16** mit  $n=1$ ). Die Mischung enthält im Gleichgewicht einen höheren Anteil an makrocyclischen Monomeren (obwohl diese polymerisiert werden können) als

die BPA-Derivate (9 %). Die ROP von Makrocyclen führt zu einer Reihe attraktiver Möglichkeiten:<sup>[46]</sup>

- 1) Im Unterschied zu normalen Polymerisationen entstehen beim schrittweisen Wachsen des Makromoleküls keine Kondensationsprodukte. Damit ist es möglich, in situ Polymere ohne Nebenprodukte zu erzeugen.
- 2) Die Viskosität von makrocyclischen Monomeren ist im Allgemeinen wesentlich geringer als die von Polymeren mit hohem Molekulargewicht, was die Verarbeitung erleichtert.
- 3) Wegen der Mischung der cyclischen Monomere werden deren Schmelzpunkte erniedrigt, was Schmelzprozesse im Verlauf der ROP bei niedrigeren Temperaturen ermöglicht.
- 4) Da die Reaktionen entropiegetrieben sind, sind die Prozesse thermoneutral und entwickeln damit, anders als bei der ROP von kleinen Ringen, keine großen Wärmemengen.

Die Polymerisation von **13a** (Schema 7) ist nur schwach exotherm ( $-1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ); die Energie wird vor allem durch Aufhebung der Ringspannung im cyclischen Dimer freigesetzt.<sup>[47]</sup> Es wurden auch Monomere mit anderen Funktionalitäten hergestellt, z. B. makrocyclische Ester<sup>[48]</sup> und Diaryl-ether,<sup>[49]</sup> und in der ROP eingesetzt. Die Diaryletherfunktionalität als dynamische Bindung erwies sich als Schlüssel zur Synthese einer Reihe von hochleistungsfähigen aromatischen Polymeren<sup>[50]</sup> aus makrocyclischen Monomeren, z. B. Poly(ethersulfon) **17**,<sup>[51]</sup> Poly(etheretherketon) **18**<sup>[52]</sup> und das Polyetherketon PK99 **19**.<sup>[53]</sup>





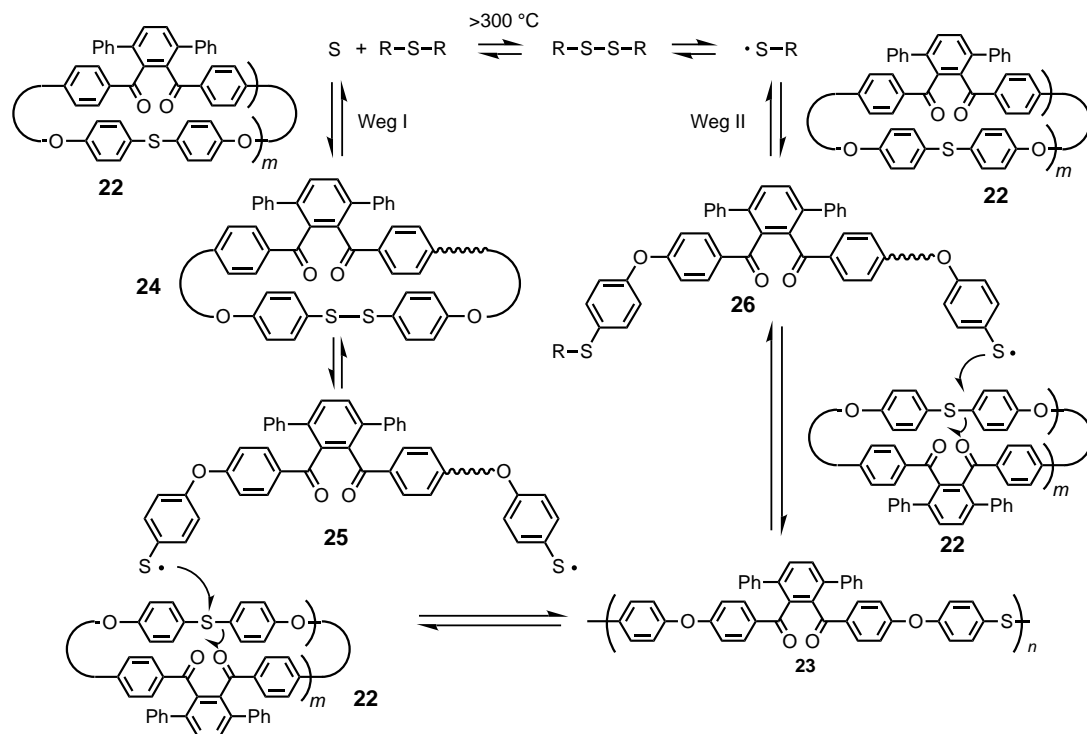
Schema 10. Kinetisch kontrollierte Bildung der makrocyclischen Monomere **22** aus **20** und **21** und anschließende thermodynamisch kontrollierte Polymerisation bei hohen Temperaturen zum Polymer **23**.

Ein interessanter Diarylether (Schema 10) wurde 1996 von Hay et al. beschrieben.<sup>[54]</sup> Der Makrocyclus wurde durch Knüpfung einer Etherbindung zwischen Di(4-hydroxybenzyl)sulfid **20** und 1,2-Bis(4-fluorobenzoyl)-3,6-diphenylbenzol **21** bei hoher Verdünnung erhalten. Die auf diese Weise gebildeten Makrocyclen **22** polymerisieren bei hohen Temperaturen (z. B. in *m*-Terphenyl bei 380 °C) unter Erhaltung der Etherfunktion. Zunächst findet dabei unter Bildung eines Aryl- und eines Sulfanylradikals eine thermisch induzierte homolytische Spaltung der Arylkohlenstoff-Schwefel-Bindung statt.<sup>[55]</sup> Die Kettenfortpflanzung wird durch eine anschließende radikalische aromatische Substitution angetrieben, die zu dem Polymer **23** ( $M_n = 18300$ ) führt. Die Reaktion

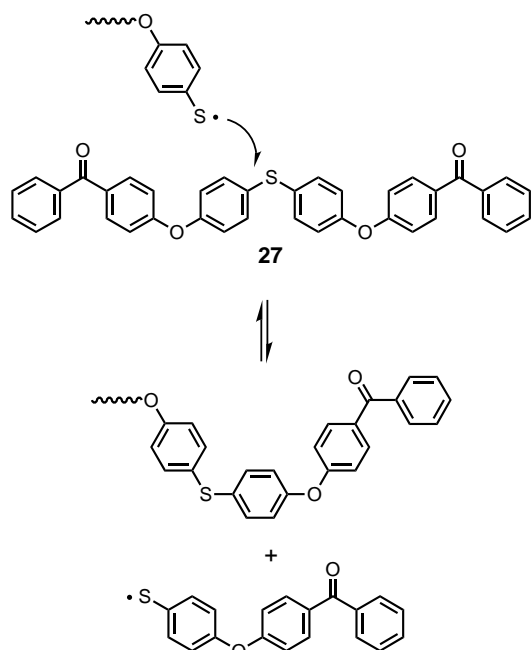
lässt sich durch Zugabe von elementarem Schwefel oder einem Diaryldisulfid katalysieren, wodurch ein zweiter Äquilibrierungsprozess, die Umsetzung des Diaryldisulfids mit Schwefel und einem Diarylsulfid, stattfindet. Diese Austauschreaktion liefert zwei Wege für eine Polymerisation (Schema 11). Dabei wird entweder das makrocyclische Disulfid **24** gebildet (Weg I) oder das Arylsulfanylradikal greift das makrocyclische Monomer **22** an (Weg II). In beiden Fällen ergibt die homolytische Spaltung einer Disulfidbindung ein Sulfanylradikal (**25** bzw. **26**), das jeweils zur Polymerisation benötigt wird. Während der Reaktion treten Kette-Kette- und Ring-Kette-Gleichgewichte auf. Durch Zusatz des Thioethers **27** kann damit, wie in Schema 12 gezeigt, das

Molekulargewicht des Polymers gesteuert werden. Im Zusammenhang mit Diarylthioethern wurden auch Phenolat-katalysierte ROPs beschrieben.<sup>[56]</sup>

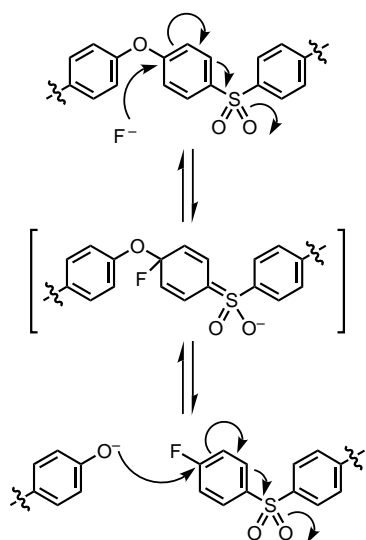
Die Umkehrreaktion der makrocyclischen ROP ist die Ringschluss- oder Cyclodepolymerisation (CDP), die wegen der Reversibilität der Reaktionen dann abläuft, wenn die Äquilibrierung unter Bedingungen ausgeführt wird (hohe Verdünnung), die die Bildung cyclischer Verbindungen begünstigen. Die CDP wurde an einer Reihe von Diaryletherpolymeren ausgeführt. Bei hohen Temperaturen und in Gegenwart starker, aber kinetisch labiler Nucleophile wie Fluorid- oder Phenolationen, kann die Umetherung ablaufen (Schema 13). Die Umkehrreaktion ist eine nucleophile aro-



Schema 11. Vorgeschlagener Mechanismus der thermodynamisch kontrollierten Polymerisation von **22** zu **23**. Die reversible Umwandlung eines Diaryldisulfids mit Schwefel zu einem Diaryldisulfid kann auf zwei Wegen ablaufen: über die Bildung von **24** (Weg I) und/oder über einen Angriff des Arylsulfanylradikals auf **22** (Weg II).

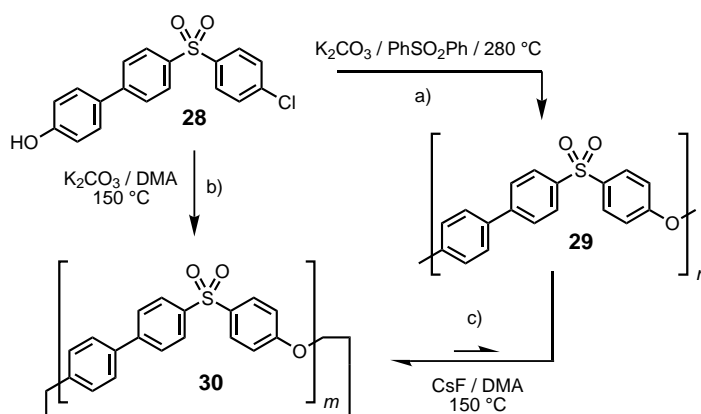


Schema 12. Durch Zusatz des Kettenübertragungsreagens **27** kann bei der Hochtemperaturpolymerisation von **22** (Schema 10) das Molekulargewicht von **23** reguliert werden.



Schema 13. Fluorid-katalysierte Umetherung von Poly(ethersulfonen).

matistische Substitution, die durch elektronenziehende Gruppen stark erleichtert wird (üblicherweise  $\text{SO}_2$ - oder  $\text{C}=\text{O}$ -Substituenten in *ortho*- oder *para*-Stellung zum Ort des nucleophilen Angriffs). Colquhoun et al.<sup>[57]</sup> beschrieben eine Reihe solcher Systeme. Das Monomer **28** lässt sich durch Standardpolymerisationen mit schrittweisem Kettenwachstum zu **29** polymerisieren (Schema 14). Setzt man **29** ( $M_n = 8500$ ,  $M_w = 29000$ ) bei einer Monomer-Äquivalentkonzentration von 0.03 M Äquilibrierungsbedingungen aus (CsF in Dimethylacetamid bei 150 °C), dann tritt CDP ein, bei der die Makrocyclen **30** ( $m = 3-9$ ) entstehen. Abbildung 5 zeigt das GPC-Profil des Polymers vor Zugabe des Katalysators ( $t = 0$  h) und eines geringen Anteils an Makrocyclen, die sich während der Synthese des Polymers gebildet haben. Nach



Schema 14. a) Schrittweise Polymerisation von **28** zu **29**; b) kinetisch kontrollierte Cyclisierung von **28**; c) Fluorid-katalysierte CDP von **29**.

Zugabe des Katalysators nimmt die Konzentration der Makrocyclen zu ( $t = 5$  h) und erreicht nach 48 h einen Gleichgewichtswert. Die Produkte waren laut GPC und HPLC identisch mit Makrocyclen, die sich bei der Cyclisierung von **28** unter ähnlichen Bedingungen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  in DMF bei 150 °C unter hoher Verdünnung) bildeten. Das Potential dieser hochleistungsfähigen aromatischen Polymere zur Depolymerisation (CDP) und Repolymerisation (ROP) bietet eine Perspektive für Recyclinganwendungen.

Allgemein bietet die CDP die Möglichkeit zum Recycling von Polymeren, die eine dynamische Bindung enthalten. Wegen der Reversibilität der Esterbildung und der Spannbreite möglicher Katalysatoren<sup>[58]</sup> für eine Umesterung sind Polyester attraktive Verbindungen für diese Art dynamischer Chemie. Die Reversibilität der Bil-

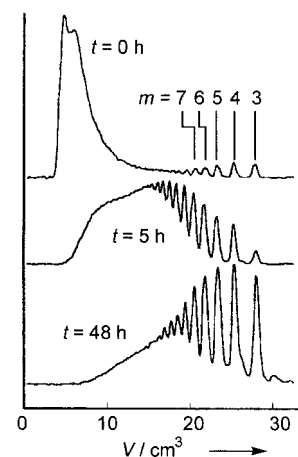
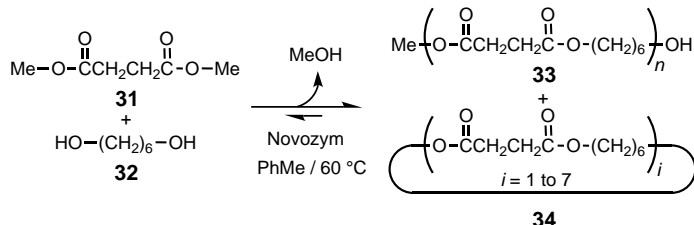


Abbildung 5. GPC-Profil von **29**, das nach Polymerisation von **28** ohne Katalysator aufgenommen wurde ( $t = 0$  h); die GPC-Profile nach der Fluorid-katalysierten CDP nach 5 h und 48 h zeigen die Zunahme der Konzentration von **30** ( $m$  = Zahl der Wiederholungseinheiten in den Makrocyclen).

dung und der Spaltung von Polyestern ist schon lange bekannt und seit Jahren Gegenstand der Forschung.<sup>[59]</sup> Neuere Untersuchungen zur CDP von Polyestern konzentrierten sich auf das thermodynamische Recycling von natürlichem Poly((*R*)-3-hydroxybutyrat),<sup>[60]</sup> auf die Verwendung von Polyestern als Ausgangsstoffe für Makrocyclen<sup>[61]</sup> und/oder kombinatorische Bibliotheken (siehe Abschnitt 4) sowie auf den Einsatz von Enzymen als Katalysatoren für die Esterpolymerisation und -depolymerisation.<sup>[62]</sup>

Brigodiot, Lalot, Maréchal et al. beschrieben Untersuchungen von enzymkatalysierten Ring-Kette-Äquilibrierungen bei einer Reihe von Polyestern.<sup>[63]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung von Novozym (ein enzymatischer Zweikomponenten-Katalysator aus zwei Lipasen, die an einem

makroporösen Acrylharz immobilisiert sind) als Katalysator die Polymerisation eines Diesters mit einem Diol bei vielen dieser Verbindungen in einem dynamischen Prozess abläuft.<sup>[64]</sup> Erhitzt man beispielsweise Bernsteinsäuredimethylester **31** mit 1,6-Hexandiol **32** in Toluol bei 60 °C und entfernt das gebildete Methanol im Stickstoffstrom, wird die Bildung des Polyesters **33** und des cyclischen Esters **34** (Ringe  $i = 1-7$  mit  $M_n \leq 3000$ ) beobachtet (Schema 15). Die gleiche Arbeitsgruppe führte auch eine Reihe von Untersuchungen zur



Schema 15. Enzymkatalysierte Umesterung von **31** mit **32**.

Reversibilität der enzymkatalysierten Polymerisation durch. Erwartungsgemäß führt Verdünnung des Reaktionsgemischs zu einer Zunahme des Anteils der Ring-Spezies und zu einer Abnahme des Molekulargewichts des Polymers. In Abbildung 6 a und c sind die GPC-Profile von Reaktionen gezeigt, die bei 0.05 M bzw. 0.4 M Ausgangskonzentration der Reaktanten durchgeführt wurden. Eine Erhöhung der Konzentration führt zu größeren Anteilen an höheren cyclischen Oligomeren und Polymer. Das aus dem Experiment mit 0.05 M Anfangskonzentration erhaltene Gemisch wurde ein weiteres Mal den für die höher konzentrierte Probe (0.4 M) verwendeten Äquilibrierungsbedingungen ausgesetzt. Dabei stellten sich ähnliche Produktverteilungen ein (Abbildung 6 b, c). Es wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, dem zufolge im Kettenfortpflanzungsschritt eine Hydroxygruppe am aktiven Zentrum der Lipase mit der Esterfunktion des Monomers eine Umesterung unter Bildung des acylierten Enzyms als Zwischenstufe eingeht (Schema 16). Der zweite Schritt ist eine weitere Umesterung zwischen einem Alkohol und dem acylierten Enzym. Obwohl es eine Reihe möglicher Zwischenstufen gibt, kann nur das  $\omega$ -Hydroxyacylenzym zur Ringbildung führen. Man fand, dass die Verteilung der Ringgrößen für  $i > 1$  der J-S-Beziehung folgt (Abbildung 7). Es gibt allerdings eine Abweichung zwischen dem berechneten Anteil des kleinsten Makrocyclus ( $i = 1$ ) und dem tatsächlich gebildeten. Diese Abweichung könnte von einem geringen enthalpischen Beitrag der Ringspannung herrühren, die in der J-S-Theo-

rie nicht berücksichtigt wird. Bei der gleichen Reaktion mit  $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4]$  statt Enzym als Katalysator findet man eine kleinere Abweichung. Anhand des Anteils an gebildetem Makrocyclus wurden für die  $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4]$ - und die enzymkatalysierte Reaktion  $K_1$ -Werte von ca. 25 bzw.  $9.7 \text{ mm}^{-1}$  berechnet. Da beide Reaktionen unter sonst sehr ähnlichen Bedingungen durchgeführt wurden, wurde vorgeschlagen, dass notwendige Konformationsänderungen bei der Bindung des Enzyms an den Makrocyclus eine zusätzliche Ringspannung induzieren. Wenn diese Konformationsänderungen den Ring destabilisieren, dann sollte der Anteil an Ringen mit  $i = 1$  in der Reaktionsmischung abnehmen.

Endo et al.<sup>[65]</sup> konnten zeigen, dass die Polymerisation von Spiroorthoestern wie **35** thermodynamisch kontrolliert ist. Die Ringöffnung kann, je nach Reaktionsbedingungen, zu unterschiedlichen Struktureinheiten in den Polymeren führen (Schema 17). Der stärker gespannte Siebenring kann

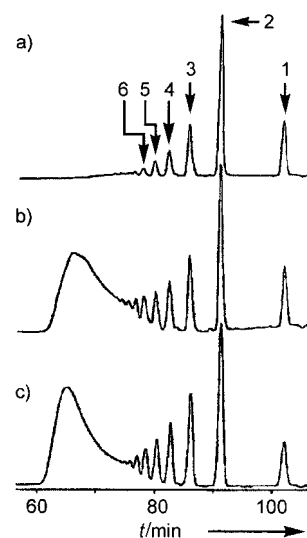
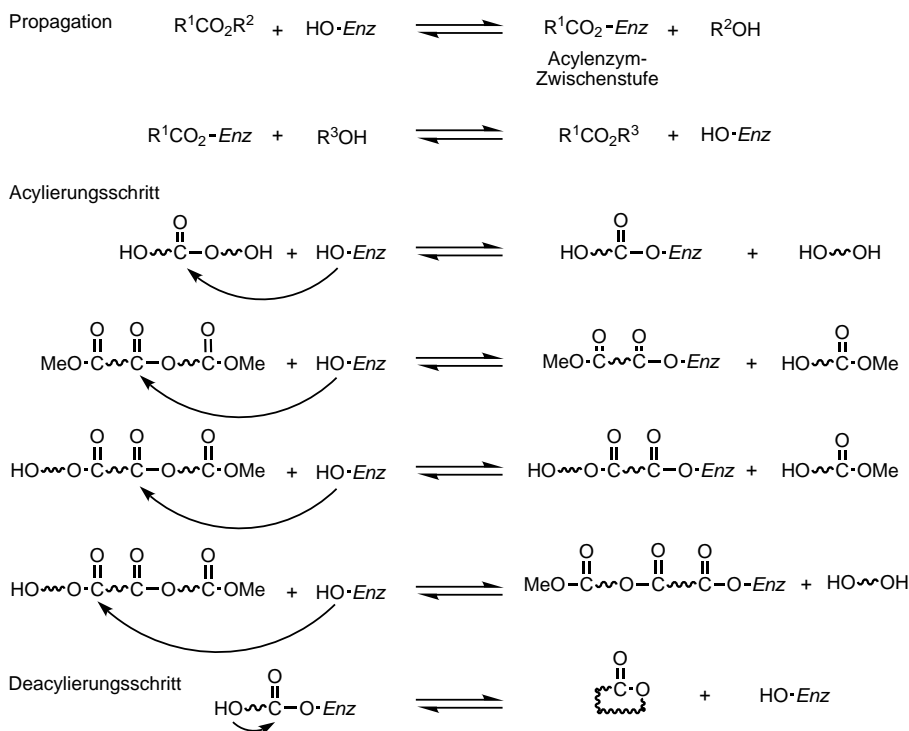


Abbildung 6. GPC-Profile von a) dem Produktgemisch der Umsetzung von **31** mit **32** (Anfangskonzentration der reaktiven Funktionen  $c_0 = 0.05 \text{ M}$ ), b) derselben Probe gelöst in Toluol ( $40 \text{ g L}^{-1}$ ) nach eintägigem Aufbewahren bei 60 °C in Gegenwart des Enzyms und c) dem Produktgemisch der Umsetzung von **31** mit **32** ( $c_0 = 0.4 \text{ M}^{-1}$ ). Die indizierten Banden werden Ringen mit  $i = 1-6$  zugeordnet ( $i$  = Zahl der Wiederholungseinheiten innerhalb der Ringe).



Schema 16. Vorgeschlagener Mechanismus der enzymkatalysierten Umesterung (Schema 15).

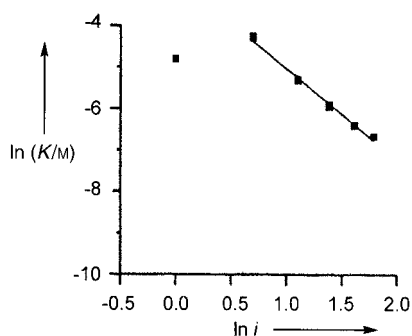
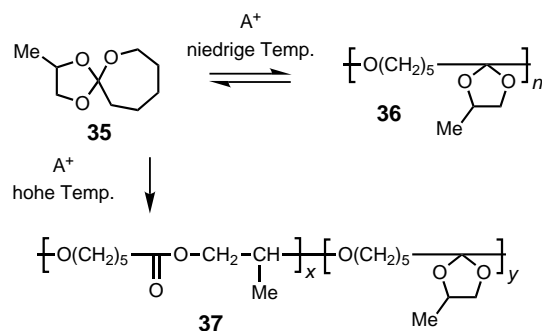


Abbildung 7. Experimentell erhaltene molare Gleichgewichtskonstanten der Cyclisierung in einer Lösung von **33** in Toluol ( $c_0 = 0.4$  M) bei  $60^\circ\text{C}$  in Abhängigkeit von  $i$ .



Schema 17. Die kationische ROP von **35** kann entweder bei niedrigen Temperaturen über eine reversible Öffnung eines einzelnen Siebenrings zur Bildung von **36** führen oder bei höheren Temperaturen über eine irreversible Tandem-Ringöffnung mit anschließender Isomerisierung zur Bildung von **37**.

mit kationischen Initiatoren wie  $\text{SnCl}_4$  zum cyclischen Poly-(orthoester) **36** reagieren. Diese Polymerisation, bei der nur einer der beiden Ringe geöffnet wird, verläuft bei Temperaturen unterhalb  $0^\circ\text{C}$ . Bei höheren Temperaturen beobachtet man die Bildung des Polymers **37**, das aus einer Mischung zweier Wiederholungseinheiten besteht, der cyclischen Poly-(orthoester)-Einheit und der durch Öffnung beider Ringe gebildeten Poly(etherester)-Einheit.<sup>[66]</sup> Das Verhältnis von Poly(etherester)- zu cyclischer Poly(orthoester)-Einheit nimmt mit steigender Reaktionstemperatur zu. Die kationische Polymerisation von **35** zu **36** (2 M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-50^\circ\text{C}$ ,  $M_n = 9770$ ,  $M_w/M_n = 1.89$ ) weist Merkmale eines Äquilibrierungsprozesses auf (Abbildung 8).<sup>[65b]</sup> 1) Bei Zugabe von HCl zu einer verdünnten Lösung (58 mM) des Polymers bilden sich Monomerspezies, 2) das Molekulargewicht des Polymers sinkt mit steigender Temperatur, d.h., man erhält in Übereinstimmung mit Gleichung (2) eine lineare Abhängigkeit von  $\ln[M]_e$  gegen

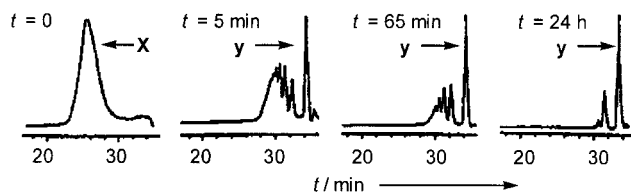


Abbildung 8. Zeitliche Änderung des GPC-Profiles für die Depolymerisation von **36** (58 mM, x) mit HCl (2 Mol-%) bei  $25^\circ\text{C}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und die Zunahme der Konzentration von **35** (y).

$T^{-1}$  (Abbildung 9), aus der sich durch Extrapolation  $\Delta H^\circ = -8.0$  kJ mol $^{-1}$ ,  $\Delta S^\circ = -30.7$  J mol $^{-1}$  K $^{-1}$  und  $T_c = 254$  K bestimmen lässt, und 4) die Molekulargewichtsverteilung ist um den wahrscheinlichsten (theoretischen) Wert 2 zentriert.

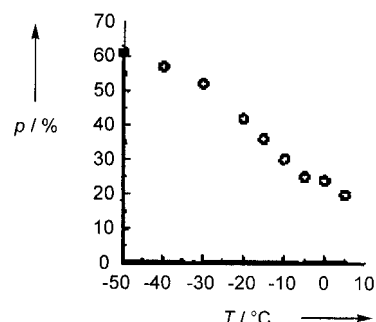
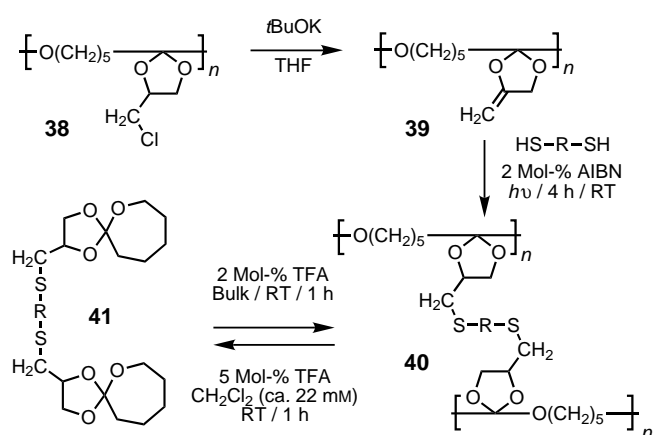


Abbildung 9. Umsatz  $p$  in Abhängigkeit von der Temperatur  $T$  für die Polymerisation einer Lösung von **35** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 M) mit  $\text{SnCl}_4$  (2 Mol-%) über den Zeitraum von einer Stunde.

Endo et al.<sup>[67]</sup> untersuchten, ob sich diese Reaktion zur Synthese reversibler Netzwerke einsetzen lässt. Hierzu wurde der durch Dehydrochlorierung des cyclischen Poly(chlormethylorthoesters) **38** mit  $t\text{BuOK}$  erhaltene cyclische Poly-(orthoester) **39**<sup>[68]</sup> ( $M_n = 4900$ ,  $M_w/M_n = 2.13$ ), der eine *exo*-ständige Methylengruppe trägt, durch radikalische Addition eines Dithiols (z.B. 1,3-Propandithiol) über die Doppelbindung quervernetzt (Schema 18).<sup>[69]</sup> Das Netzpolymer **40** entsteht in 67 % Ausbeute und kann als Suspension in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mM) mit Trifluoressigsäure (TFA; 5 Mol-%) zu dem



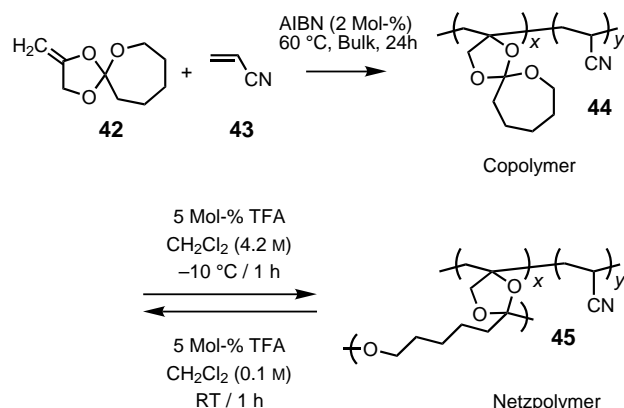
Schema 18. Synthese von **40** durch radikalische Addition von Dithiolen an **39**. Das Netzpolymer bildet in Gegenwart von Säure ein Gleichgewicht mit **41**.

bifunktionellen Monomer **41** mit 60 % Ausbeute depolymerisiert werden. **41** konnte auch durch radikalische Addition von 1,3-Propandithiol an die *exo*-ständige Methylengruppe des Spiroorthoesters **42** synthetisiert werden. **41** lässt sich mit 2 Mol-% TFA zum Netzpolymer **40** polymerisieren. Wie bei den meisten gleichgewichtskontrollierten Polymerisationen spielt die Temperatur eine entscheidende Rolle für die Ausbeute von **40**. Bei  $0^\circ\text{C}$  wurde das Polymer in 52 % Ausbeute isoliert, bei höheren Temperaturen, etwa bei  $30^\circ\text{C}$ , verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite des Monomers



(19 % Ausbeute an Polymer). Damit gelang das Recycling des Netzpolymers zum bifunktionellen Monomer.<sup>[70]</sup>

Endo et al.<sup>[71]</sup> untersuchten auch die gegenseitige Umwandlung eines Netzpolymers und eines linearen Polymers (Schema 19). **42** wurde mit einem Äquivalent des Acrylnitrils **43** copolymerisiert. Die Reaktion wurde bei 60 °C mit Azobisisobutyronitril (AIBN) gestartet und führte mit 85 % Ausbeute zu dem Copolymer **44** ( $M_n = 46\,000$ ,  $M_w/M_n = 2.27$ ,  $x/y = 44:56$ ). Die Quervernetzung wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  für eine



Schema 19. Radikalische Copolymerisation von **42** mit **43** unter Bildung des Polymers **44**. Das Netzpolymer **45** kann man bei hoher Konzentration (4.2M) durch Säurekatalyse erhalten. Bei niedriger Konzentration (0.1M) lässt sich **44** durch Behandlung mit TFA zurückgewinnen.

Reihe von Konzentrationen mit jeweils 5 Mol-% TFA ausgeführt. Bei 0 °C konnte man nur für Konzentrationen > 4 M eine signifikante Quervernetzung (> 50 % Ausbeute an Netzpolymer) beobachten. Bei kleineren Konzentrationen (0.1M) bildet sich aus **45** bei Raumtemperatur wieder **44**. Die Quervernetzung wird mit steigender Temperatur zerstört. Bei Temperaturen über 30 °C tritt eine irreversible Öffnung beider Ringe unter Bildung des Esters ein.

Da die Bildung der Iminbindung reversibel ist,<sup>[72]</sup> ist diese Reaktion für den Einsatz in der dynamischen Synthesechemie interessant. Es gibt drei reversible Reaktionen, an denen Imine beteiligt sein können (Abbildung 10): 1) Bildung/Hydrolyse der Iminbindung – ein Aldehyd oder Keton und ein

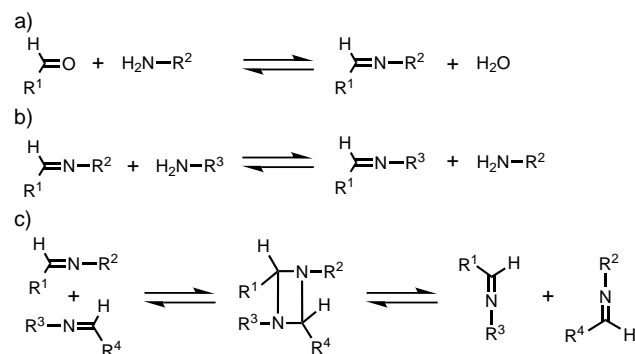


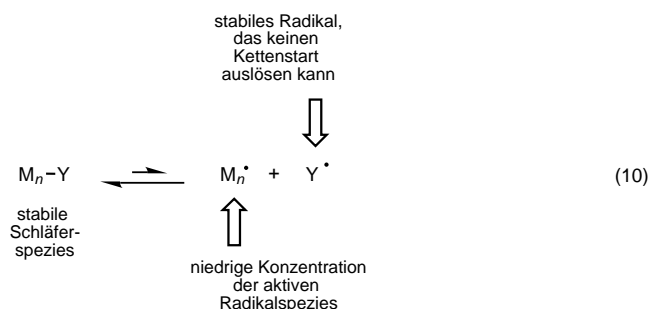
Abbildung 10. Drei mögliche reversible Reaktion unter Beteiligung der Iminbindung: a) Iminhydrolyse/-bildung, b) Imin austausch und c) Iminmetathese.

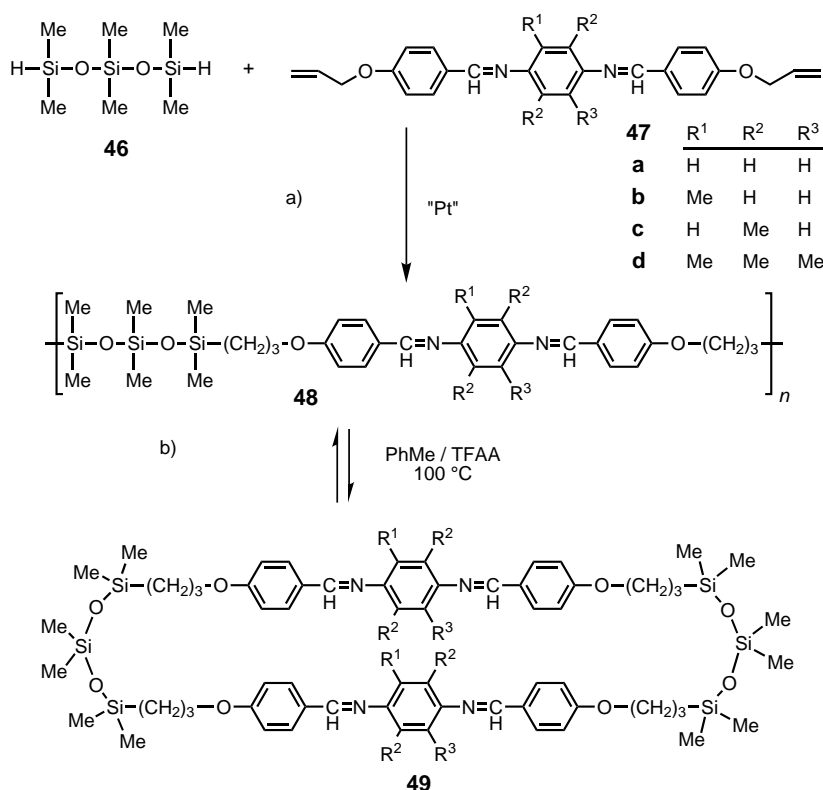
Amin werden in ein Imin und Wasser umgewandelt und umgekehrt; 2) Imin austausch – im Prinzip die gleiche Reaktion wie unter Punkt 1, statt Wasser wirkt lediglich ein zweites Amin als Nucleophil; 3) Iminmetathese – zwar hatten Tóth et al. bereits in den 70er Jahren einen Transaminierungsmechanismus für diese Reaktion vorgeschlagen,<sup>[73]</sup> doch erst in jüngerer Zeit widmet man sich im Zusammenhang mit der Entwicklung spezifischer metallorganischer Katalysatoren für die Iminmetathese (analog zu Katalysatoren für die Olefinmetathese) intensiv dieser Reaktion.<sup>[74]</sup>

Dynamisches Verhalten bei der Bildung der Iminbindung konnte man in Polymersystemen anhand von Ring-Kette-Gleichgewichten demonstrieren. Solche Gleichgewichte konnten etwa in der Hauptkette von thermotropen aromatischen Polyazomethinen mit flexiblen Siloxan-Spacern beobachtet werden.<sup>[75]</sup> Man konnte zeigen, dass der Anteil an makrocyclischen Spezies von einer Reihe von Faktoren abhängt, z.B. Konzentration, Temperatur, Lösungsmittel und Länge des Siloxan-Spacers. Der Anteil wird geringer, wenn mehr als drei Si-O-Gruppierungen vorliegen. Die Synthese des Polymers gelang durch eine Polyhydrosilylierung, bei der Hexamethyltrisiloxan **46** mit den Diallyloxyazomethinen **47a–d** in Gegenwart eines Pt-Katalysators zu einem Gemisch aus dem Polymer **48** und dem Makrocyclus **49** umgesetzt wurde (Schema 20). In Abbildung 11 sind die GPC-Profile für die Polymerisation und Makrocyclenbildung für eine Reihe von Verbindungen gezeigt, die sich im Methylsubstitutionsgrad am zentralen aromatischen Ring unterscheiden.<sup>[76]</sup> Die Reaktionsgemische ließen sich in Toluol in Gegenwart einer Säure bei 100 °C äquilibrieren, wobei der Anteil an **49** zunahm. Der Substitutionsgrad am zentralen aromatischen Ring beeinflusst das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Makrocyclenbildung: je höher die Substitution, um so langsamer ist die Austauschreaktion und um so niedriger ist die Ausbeute an **49**. Nach einiger Zeit fallen die Makrocyclen aus und werden damit dem Ring-Kette-Gleichgewicht mit der Polymerspezies entzogen.

## 2.2. Reversibler Kettenstart/Kettenabbruch

Das Konzept des reversiblen Kettenstarts/Kettenabbruchs führte zu einer Revolution bei kationischen<sup>[77]</sup> und radikalischen<sup>[78]</sup> Polymerisationen von Olefinen. Die reversible Chemie ermöglicht die Steuerung des Polymerisationsprozesses, der dadurch ein zu lebenden Polymerisationen analoges Verhalten aufweist. In Gleichung (10) ist dargestellt, wie sich





Schema 20. a) Polyhydrosilylierung von **47a–d** mit **46** in Gegenwart eines Pt-Katalysators; b) Äquilibrierung der Polymere bei 100 °C mit einem acidischen Katalysator führt zur verstärkten Bildung von **49**. Für **47b** wird außer dem gezeigten Kopf-Schwanz-Isomer auch ein Kopf-Kopf-Isomer beobachtet.

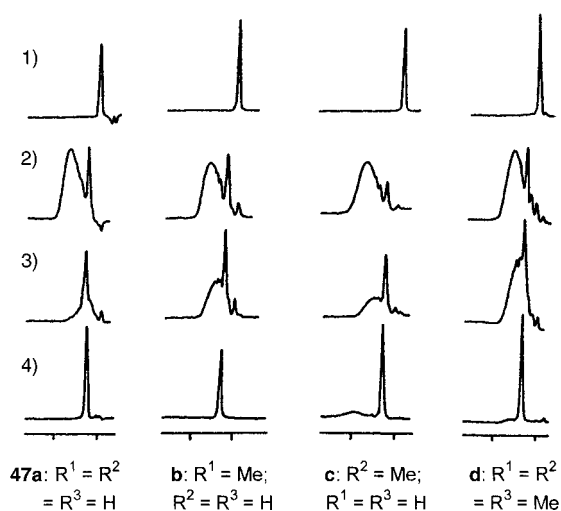
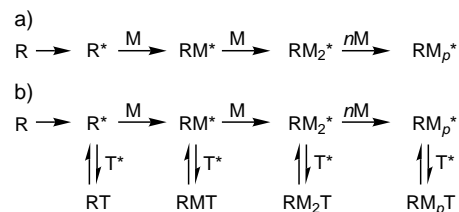


Abbildung 11. GPC-Profil für 1) die Diallyloxyverbindungen **47a–d**, 2) durch Polyhydrosilylierung gebildetes **48**, 3) das Reaktionsgemisch nach Äquilibrierung und 4) die nach Bildung des ersten Niederschlags erhaltenen Makrocyclen.

eine an der Kettenpropagation beteiligte Verbindung in einer Gleichgewichtsreaktion teilweise in eine kovalente „Schläferspezies“ umwandelt. Liegt das Gleichgewicht auf der Seite der Schläferspezies, dann ist die Konzentration der reaktiven Spezies im System limitiert. Auf diese Weise lässt sich die Reaktion durch Einschränkung der irreversiblen Kettenabbrüche und Kettenübertragungen steuern. Die Äquilibrie-

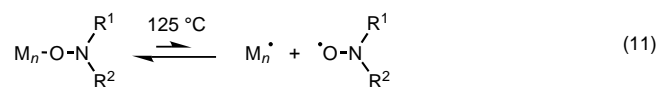
rung sollte schneller sein als die irreversible Kettenpropagation, die zur kinetisch kontrollierten Bildung des Polymers führt. Tatsächlich handelt es sich bei solchen kontrollierten Polymerisationen nicht wirklich um lebende Systeme (Schema 21),<sup>[79]</sup> da Kettenabbruch und -übertragung in Wirklichkeit sehr wohl stattfin-



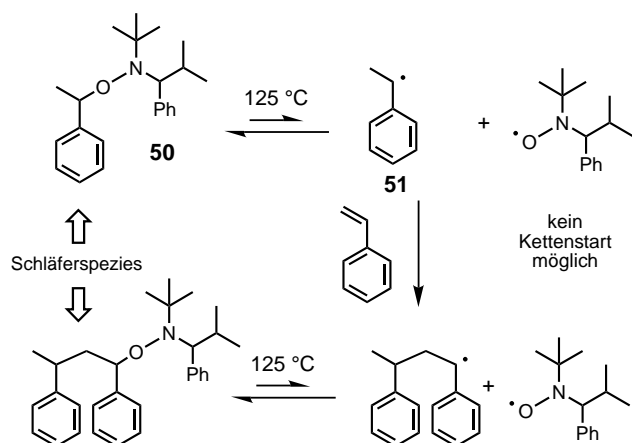
Schema 21. Bei lebenden Polymerisationen (a) treten weder Kettenabbrüche noch Kettenübertragungen auf. Bei einer kontrollierten Polymerisation (b) macht man sich reversible Kettenabbrüche zunutze, um die Zahl der aktiven Spezies zu steuern. R = Radikalstarter, M = Monomer, T = „dynamische“ terminierende Gruppe.

den, wenn auch mit stark verminderter Geschwindigkeit. Allerdings kann die Tatsache, dass die Start-/Abbruchreaktion reversibel ist, zu Polymerisationen führen, die ein zu lebenden Polymerisationen analoges Verhalten zeigen und die eine Steuerung des Molekulargewichts und der Molekulargewichtsverteilung sowie die Bildung von Blockpolymeren ermöglichen.

Ein Beispiel für einen reversiblen Kettenstart/Kettenabbruch, der zu einem pseudo-lebenden System führt, ist die thermisch induzierte homolytische Spaltung von Alkoxyaminen, bei der reversibel ein Nitroxid sowie ein Radikal als Kettenträger entstehen.<sup>[78a]</sup> Bei 125 °C wird ein Teil der C-O-Bindungen im Alkoxyamin in einer Startreaktion homolytisch gespalten, wobei nach Gleichung (11) ein Nitroxid und



ein Benzylradikal entstehen. Anhand des in Schema 22 gezeigten Beispiels kann man erkennen, wie die Radikale unter Rückbildung des Alkoxyamins **50** rekombinieren können oder wie alternativ das Benzylradikal **51** mit Styrol in einem Kettenfortpflanzungsschritt reagiert. Das Nitroxid kann mit der neu gebildeten Benzylradikalspezies in einem Kettenabbruchschritt zu einem Alkoxyamin mit „verlängerter Kette“ reagieren. Diese Reaktion kann sich unter Bildung des Polymers wiederholen. Die geringe Konzentration des kettenübertragenden Radikals verringert die Wahrscheinlichkeit, dass der Kettenabbruch durch Rekombination erfolgt, womit das System Merkmale einer lebenden Polymerisation zeigt.



Schema 22. Kontrollierte Polymerisation von Styrol mit **50** als Polymerisationsstarter.

### 3. (Dynamische) Gleichgewichtsreaktionen

Die Selbstorganisation diskreter wohldefinierter supramolekularer Architekturen umfasst eine thermodynamisch kontrollierte spontane nichtkovalente Aggregation von Molekülen.<sup>[7]</sup> Eine Reihe von Arbeitsgruppen befasst sich weltweit mit der dynamischen kovalenten Chemie als einer Methode zum Aufbau präziser molekularer Architekturen. Ähnlich wie in der Supramolekularen Chemie verlaufen Reaktionen im Bereich der dynamischen kovalenten Chemie thermodynamisch kontrolliert. Die thermodynamische Kontrolle beruht auf einem fortlaufenden Prozess von Bildung und Spaltung kovalenter Bindungen während einer chemischen Reaktion. Die dynamische kovalente Chemie kann als Hilfsmittel zur effizienten Synthese von Molekülen dienen, deren Synthese sich mit den herkömmlichen Methoden der irreversiblen, kinetisch kontrollierten Chemie zur Bildung kovalenter Bindungen oft als schwierig erweist – vorausgesetzt, die Verbindungen sind einigermaßen thermodynamisch stabil.<sup>[80]</sup> In diesem Abschnitt werden wir skizzieren, wie auf diese Weise molekulare Verbindungen mit und ohne Beteiligung von Templaten effizient hergestellt wurden.

#### 3.1. Cyclische Verbindungen

In der von einem der Autoren dieses Aufsatzes, J. F. Stoddart, vor mehr als 30 Jahren verfassten Monographie „Stereochemistry of Carbohydrates“<sup>[81]</sup> findet sich am Ende des letzten Kapitels folgende abschließende Feststellung: „The fact that constitutional, configurational, and conformational isomerisms are often superimposed on each other would almost seem to confer on carbohydrates a unique status amongst organic compounds.“ Tatsächlich ergibt sich durch die einfache Isomerisierung dieser hauptsächlich aus Fünf- und Sechsringen aufgebauten Verbindungen eine riesige, fruchtbare Spielwiese für die dynamische kovalente Chemie. Viele experimentelle Befunde, die für die Forscher vor einem Jahrhundert und davor recht überraschend und verblüffend gewesen sein müssen, sind heute durch einfache stereoche-

mische Untersuchungen oder durch Rechnungen leicht einzuordnen. Die einfache Tatsache, dass in der klassischen Kohlenhydratchemie<sup>[82]</sup> einige täuschend einfach aussehende Reaktionen von Aldohexosen (z.B. die Bildung eines Methylglycosids in Methanol in Gegenwart einer Säure als Katalysator) eine Gleichgewichtsmischung von mindestens vier cyclischen, thermodynamisch kontrollierten Produkten ergeben (Furanoside und Pyranoside mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Konfiguration), während andere Reaktionen (z.B. die Bildung von Phenylsazonen, die bei der Bestimmung der Konfiguration der Kohlenhydrate durch Fischer so bedeutend waren) mit den gleichen Aldohexosen bei Behandlung in wässriger Lösung mit Phenylhydrazin nur zu einem einzigen acyclischen, kinetisch kontrollierten Produkt führen (wasserunlösliches Phenylsazon), zeigt mehr als deutlich das dynamische Verhalten bei der Bildung kovalenter Bindungen am anomeren Zentrum freier Zucker.

Die säurekatalysierte Bildung cyclischer Acetale ist ein schönes Beispiel für eine wohlbekannte Reaktion, bei der kovalente Bindungen thermodynamisch kontrolliert geknüpft und gebrochen werden.<sup>[82]</sup> Ein weiteres Beispiel ist die säurekatalysierte Reaktion von Glycerin mit Isobutyraldehyd.<sup>[83]</sup> Da die Aktivierungsenergie für die Bildung der Fünfringe (Dioxolane; *cis*- und *trans*-Isomere) kleiner ist als für die Bildung der Sechsringe ( $k_5 > k_6$ ), werden bei kinetisch kontrollierter Reaktionsführung erstere bevorzugt gebildet (Abbildung 12). Da die Reaktion jedoch reversibel ist und die

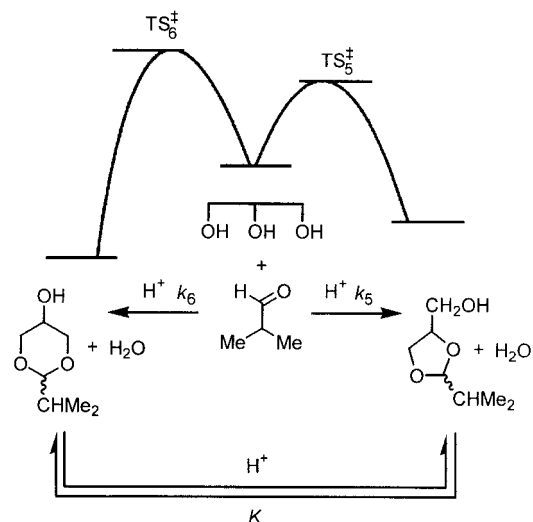


Abbildung 12. Verlauf der Freien Energie für die säurekatalysierte Reaktion von Glycerin mit Isobutyraldehyd. Die Dioxane bilden sich thermodynamisch, die Dioxolane kinetisch kontrolliert.

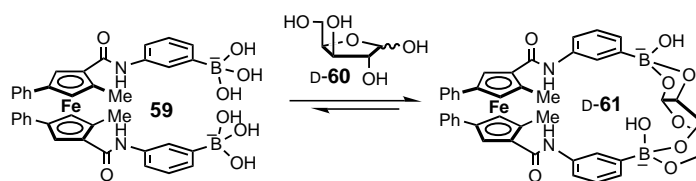
Sechsringe (Dioxane; *cis*- und *trans*-Isomere) thermodynamisch stabiler sind ( $K > 1$ ), findet man sie nach einiger Zeit als Hauptprodukte. Die säurekatalysierte Äquilibrierung der Dioxolan/Dioxan-Mischung verläuft über ein Oxycarbenium-Ion. Das Gleichgewicht verschiebt sich mit sinkender Temperatur zu den Sechsringen, da der Entropieterm, der den flexibleren Fünfring begünstigt, bei niedrigeren Temperaturen weniger ins Gewicht fällt. Die Bildung cyclischer Acetale aus Monosacchariden und Aldehyden oder Ketonen in

saurem Medium ist wegen der Reversibilität eine geradezu „akrobatische“ Übung. So bildet sich bei der säurekatalysierten Reaktion von Aceton mit D-Glucose 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucopyranose, während die im Prinzip gleiche Reaktion mit D-Galactose zu 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-galactopyranose führt.

Ein aktuelleres Beispiel ist die Fähigkeit von Boronsäuren, durch Reaktion mit Diolen reversibel cyclische Ester zu bilden, ein Prozess, der bereits vielfach angewendet und beschrieben wurde.<sup>[84, 85]</sup> Am bemerkenswertesten ist die Fähigkeit von Boronsäuren, zwischen verschiedenen Kohlenhydraten und deren Derivaten zu unterscheiden. Dies führte zur Entwicklung zahlreicher neuartiger Sensoren für Zucker auf der Grundlage des photoinduzierten Elektronentransfers<sup>[86]</sup> und anderer Messverfahren.<sup>[87]</sup> James et al.<sup>[88]</sup> beschrieben den Einfluss der Lewis-Acidität von Boronsäuren/Boronsäureestern auf die Hydrolysegeschwindigkeit bei einfachen Iminen (Schema 23). Die Hydrolyse des Imins **52** bei pH 7.77 ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ) hängt merklich von der Gegenwart von Monosaccharid in der Lösung ab. Man findet eine Korrelation zwischen der Hydrolysegeschwindigkeit und der Stabilitätskonstanten der Boratesterbildung: Je stärker die Wechselwirkung zwischen dem Kohlenhydrat und der Boronsäure, um so schneller ist die Hydrolyse. James et al.<sup>[88]</sup> erklärten den beobachteten Trend anhand des in Schema 23 gezeigten Mechanismus. Nach Bildung des Boronsäure-Saccharid-Esters **53** (die Bildung ist gegenüber der Bildung des 1,3-Propandiolesters bevorzugt) bindet ein Wassermolekül an das Lewis-acidische Boratom unter Bildung des Zwischenprodukts **54**. Bei pH 7.77 kann das gebundene Wasser als Katalysatorsäure für die Hydrolyse wirken, wobei sich unter Protonenübertragung das Iminium-Ion **55** bildet, das anschließend von Wasser nucleophil angegriffen wird. Die

Hydrolyse führt über das Zwischenprodukt **56** zu dem Anilinderivat **57** und Benzaldehyd **58**. Isotopenaustauschexperimente mit Deuterium bestätigten, dass am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein Protonentransfer beteiligt ist. Die Autoren schließen, dass die Säurestärke des gebundenen Wassermoleküls in der Zwischenstufe **54** durch die Wechselwirkung mit dem Boronsäureester erhöht wird. Der Ester wiederum wird von der Art des Saccharids beeinflusst. Die Hydrolyse des Imins ist um so schneller, je stärker die Wechselwirkung zwischen Boronsäure und Saccharid ist.

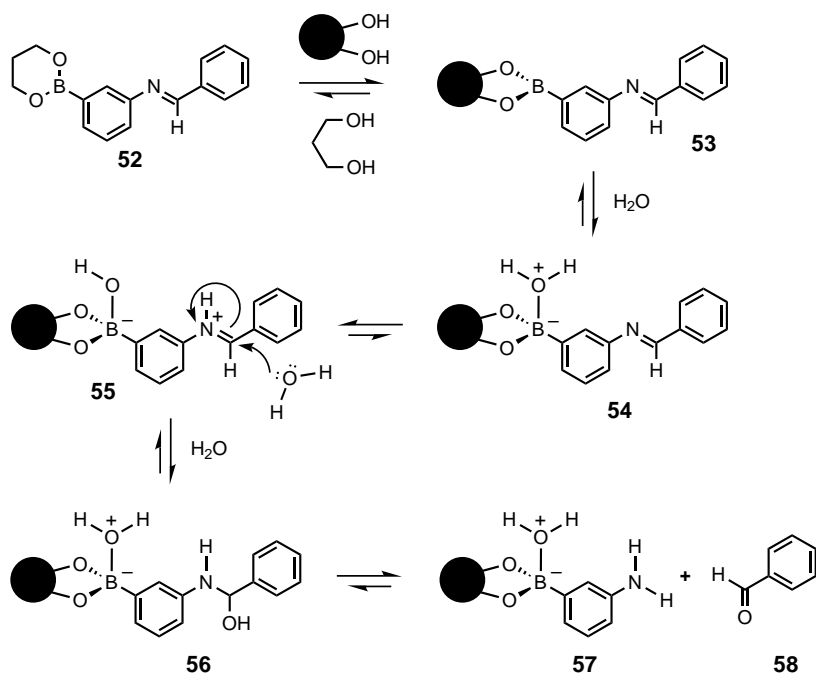
Shinkai et al.<sup>[89]</sup> entwarfen und synthetisierten das chirale Ferrocenderivat **59**, das zwei Boronsäurereste enthält, und das als chiroselektiver Sensor für Zucker wirkt (Schema 24).



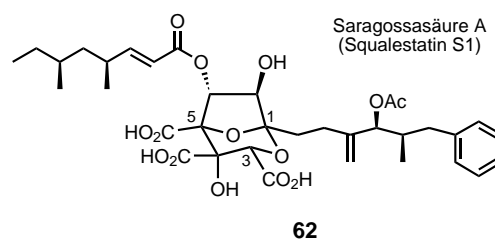
Schema 24. Vorgeschlagene Bindungsweise von **D-60** an die Diboronsäuregruppe in **59** unter Bildung von **D-61**.

**59** zeigte eine moderate Selektivität bei der Bindung von D- und L-Monosacchariden. Die Bildung von **D-61** bei Verwendung von D-Xylose **D-60** ist in Schema 24 gezeigt. Die Assoziationskonstanten  $K_D$  und  $K_L$  in Abhängigkeit von der Saccharid-Konzentration wurden mithilfe von Circular dichroismus bestimmt. Das größte  $K_L/K_D$ -Verhältnis erhielt man für Mannose (ca. 2.6). In Verbindung mit der dynamischen kovalenten Chemie ist es durch Verwendung eines chiralen Gerüsts gelungen, einen Sensor zu entwerfen und zu synthetisieren, der unterschiedliche Monosaccharide enantioselektiv binden kann.

Ein Beispiel aus der Naturstoffsynthese, bei der die dynamische Chemie eine bedeutende Rolle spielte, ist die Synthese der Saragossasäuren **62** (Squalestatine).<sup>[90]</sup> Die Saragossasäuren boten sich als vielversprechende, potente Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthase an, welches den ersten spezifischen Schritt in der Biosynthese von Cholesterin katalysiert, und kommen damit als potentielle Therapeutika zur Behandlung von erhöhtem Cholesterinspiegel infrage. Ein Schlüsselstrukturelement der Saragossasäuren ist ein hochoxygener Kern mit einer Ketalfunktion, drei Carboxy- und zwei Hydroxygruppen. Diese funktionellen Gruppen

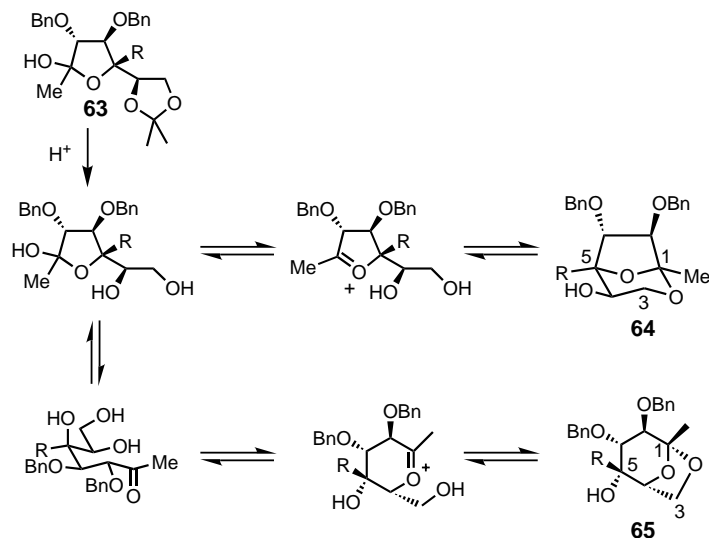


Schema 23. Vorgeschlagener Mechanismus der Iminhydrolyse, der den Einfluss der Lewis-Acidität von Boronsäuren/Boronsäureestern auf die Hydrolysegeschwindigkeit berücksichtigt.



ermöglichen den Aufbau der komplexen bicyclischen Struktur von **62** durch Umketalisierung.

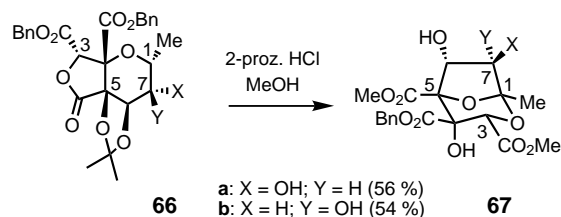
Einige Voruntersuchungen zur dynamischen Synthese der Saragossasäuren wurden von Heathcock et al. durchgeführt (Schema 25).<sup>[91]</sup> Behandelt man die Lactole **63** mit Säure (2N HCl, THF) und erhitzt zum Rückfluss bis das gesamte Edukt



Schema 25. Umketalisierung von **63**: Zugabe von 2N HCl zu **63** in THF führt zunächst zur Bildung von **64** (kinetisch kontrolliertes Produkt), das sich bei längerer Reaktionszeit in **65** (thermodynamisch kontrolliertes Produkt) umwandeln lässt.

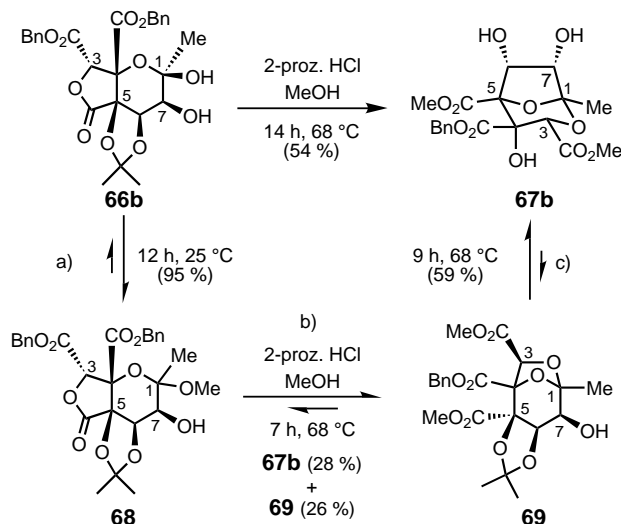
umgesetzt ist, erhält man 1,5-Dialkyl-1,6-anhydrofuranose **64** in hoher Ausbeute. Die Selektivität ist kinetisch kontrolliert. Mit längerer Reaktionszeit nimmt der Anteil des 1,6-Anhydropyranosederivats **65** zu. Das Verhältnis **64:65** hängt dabei vom Substituenten R ab. Im Allgemeinen wird um so mehr **65** gebildet, je größer R ist. Dass das System reversibel ist, konnte bestätigt werden, indem man beide Verbindungen nochmals Äquilibrationsbedingungen aussetzte. Dabei erhielt man konstante **64:65**-Verhältnisse. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass **64** das kinetisch kontrollierte Produkt ist, das unter gegebenen Reaktionsbedingungen langsam zu **65** äquilibriert.

Nicolaou et al. nutzten die dynamische Synthese des Kerns als Schlüsselschritt in der Totalsynthese der Saragossasäure.<sup>[92]</sup> Beim 18-stündigen Erhitzen von **66a** oder dem C-7-Epimer **66b** mit 2-proz. HCl in MeOH bei 68 °C entstehen die gewünschten bicyclischen Ketale **67a** bzw. **67b** in guten Ausbeuten (Schema 26). Behandelt man **66b** mit 2-proz. HCl



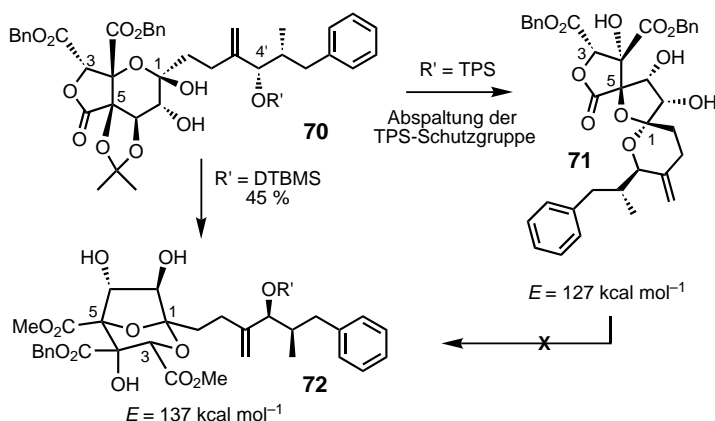
Schema 26. Umwandlung von **66** in **67** durch Behandlung mit 2-proz. HCl in Methanol.

in MeOH 12 h bei Raumtemperatur, entsteht das Methylglycosid **68** (Schema 27). Nach 7 h bei 68 °C konnten zwei Hauptprodukte isoliert werden: die gewünschte bicyclische Verbindung **67b** und das [3.2.1]-Analogon **69**. Sowohl **68** als auch **69** lassen sich durch nochmaliges Behandeln unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in das gewünschte Produkt



Schema 27. Reaktionswege bei der säurekatalysierten Umwandlung von **66b** zu **67b**.

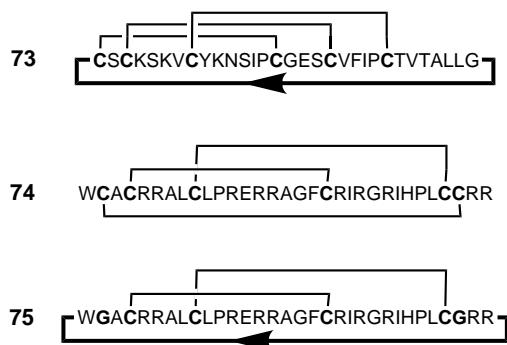
**67b** umwandeln. Diese Beobachtungen legen nahe, dass in diesem System **67b** das thermodynamisch stabilere Produkt ist. Die Bildung von **67** ist vor dem Hintergrund der Ergebnisse von Heathcock et al. interessant,<sup>[91]</sup> denen zufolge das Pyranosederivat **65** das thermodynamisch stabilere Produkt ist. Die unterschiedliche Produktverteilung in diesen beiden Systemen ist wahrscheinlich eine Folge der unterschiedlichen Substitutionsmuster in den Ausgangsverbindungen und damit auch in den isolierten Produkten. Will man daher die Naturstoffsynthese der Saragossasäure A zu Ende bringen, muss man die Methylgruppe an C-1 durch eine geeignete Alkylseitenkette ersetzen (z.B. die in **70**, Schema 28). Die Seitenkette an C-1 des Naturstoffs enthält eine an



Schema 28. Die säurekatalysierte Umlagerung der Zwischenstufe **70** hängt von der Art der Schutzgruppe an der C-4'-Position ab (siehe Text).

C-4' acetylierte Hydroxygruppe. *tert*-Butyldiphenylsilyl (TPS) als Schutzgruppe für diese Hydroxygruppe wird unter sauren Äquilibrierungsbedingungen unter Bildung des Spiroketals **71** abgespalten. Mit Molecular Modeling konnte gezeigt werden, dass **71** thermodynamisch stabiler ist als **72**. Die Rechnungen wurden durch den Befund gestützt, dass **71** sich unter Äquilibrierungsbedingungen nicht wieder in **72** umlagern lässt. Eine Di-*tert*-butylmethylsilyl (DTBMS)-Schutzgruppe wird dagegen nicht abgespalten, und die Reaktion führt zur Bildung des gewünschten Bicyclus **72**.

Das natürliche cyclische Peptid Cyclopsychotrid **73** und das cyclische Analogon **75** des im Hasen vorkommenden  $\alpha$ -Defensin **74**, in dem die native Disulfidbindung zwischen den

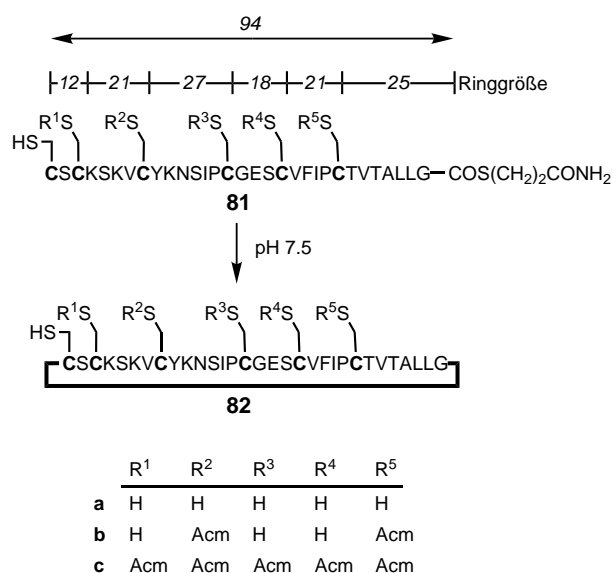


beiden Enden ersetzt ist, wurden durch eine Reißverschlussreaktion (zip-reaction) synthetisiert, bei der reversible Chemie beteiligt ist.<sup>[93]</sup> Schema 29 zeigt den für diese Reaktion vorgeschlagenen Mechanismus. Am Molekülgerüst findet eine Reihe dynamischer Austauschreaktionen statt, wobei sich verschiedene makrocyclische Produkte bilden. Eines dieser Produkte, **79**, kann eine irreversible Reaktion eingehen, mit deren Hilfe sich das gewünschte Produkt dem Reaktionsgemisch entziehen lässt. Die Dynamik steuert in diesem System damit nicht die Produktverteilung der Endprodukte, sie erleichtert jedoch die Bildung des kinetisch stabilen Makrocyclus. In diesem besonderen Fall bilden Thiole von Cystein-Seitenketten am Peptidgerüst von **76** durch schrittweise Ringerweiterung nacheinander eine Reihe von Thiolacton-Zwischenstufen **77** und **78**. Die reversiblen Äquilibrierungen über Thiol-Thiolacton-Austausch führen schließlich zu einer teilweisen Bildung eines  $N^{\alpha}$ -Aminothiolactons **79**. Diese Zwischenstufe kann durch einen Acyltrans-

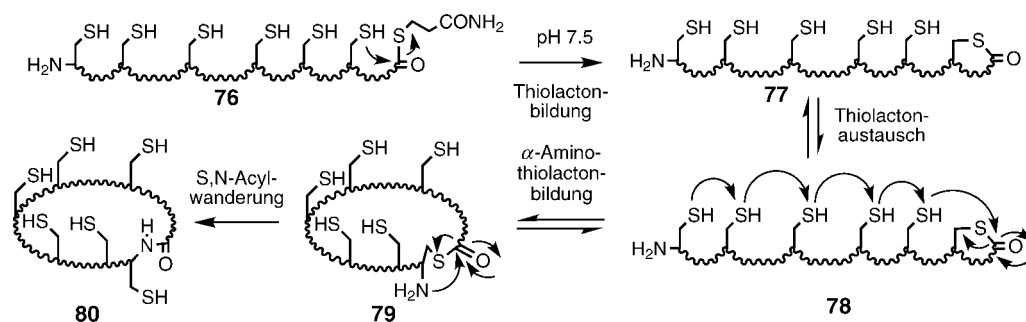
fer von S auf N eine irreversible Ringkontraktion eingehen. Diese Reaktion ist letztendlich die Triebkraft für den gesamten Prozess, der schließlich zur Bildung des Lactams **80** führt.

Die Reißverschlussreaktion unterscheidet sich von vielen herkömmlichen Makrocyclisierungen, die wegen der Beteiligung großer Ringe im Allgemeinen entropisch ungünstig sind. Bei der Reißverschlussreaktion bilden sich über eine Reihe von intramolekularen Umlagerungen kleinere Ringe, wobei in einem abschließenden Schritt der gewünschte Makrocyclus durch irreversible S,N-Acylwanderung am  $\alpha$ -Aminoterminus entsteht. Als Folge davon ist die Cyclisierung entropisch effizienter als eine entsprechende einstufige Cyclisierung. Außerdem reduziert der Reißverschlussmechanismus wegen der intrinsisch hohen effektiven Molarität intramolekularer Reaktionen die Wahrscheinlichkeit für Oligomerisierungen.

Das lineare Analogon von **73** enthält fünf interne Thioleinheiten, über die Thiolactone als Zwischenprodukte gebildet werden können. Um die Funktion dieser Thiolreste zu beleuchten, wurde eine Reihe von Cyclisierungen linearer Peptide mit unterschiedlicher Zahl von Acetamidomethyl-(Acm)-geschützten Thiolgruppen untersucht (Schema 30). Die Cyclisierungsgeschwindigkeiten der drei Derivate wur-



Schema 30. Die Cyclisierung der linearen Peptide **81a–c** mit unterschiedlicher Zahl von Acm-geschützten Thiolgruppen ergibt die cyclischen Peptide **82a–c**.



Schema 29. Vorgeschlagener Mechanismus der Reißverschlussreaktion **76**  $\rightarrow$  **80**.

den unter physiologischen Bedingungen (0.2 M Phosphatpuffer) bestimmt (Tabelle 3). Die Geschwindigkeit der Cyclisierung von **81a**, die über die Reißverschlussreaktion abläuft ( $t_{1/2} = 0.3$  h), ist etwa siebenmal höher als die Geschwindigkeit der Cyclisierung von **81c**, die über eine direkte Cyclisierung

Tabelle 3. Cyclisierung von CT **81a** und CT-2Acm **81b** durch Reißverschlussreaktion und direkte Cyclisierung von CT-5Acm **81c** unter Nichtdenaturierungs- und Denaturierungsbedingungen (8 M Harnstoff).

Peptid	interne freie Thiolgruppen	Ringatome		$t_{1/2}$ [h]	
		Thiolacton (Intermediat)	Lactam (Produkt)	wässrige Lösung	8 M Harnstoff
<b>81a</b>	5	12–27	93 ( <b>82a</b> )	0.3	0.6
<b>81b</b>	3	18–40	93 ( <b>82b</b> )	0.9	2.6
<b>81c</b>	0	94	93 ( <b>82c</b> )	2.0	120.0

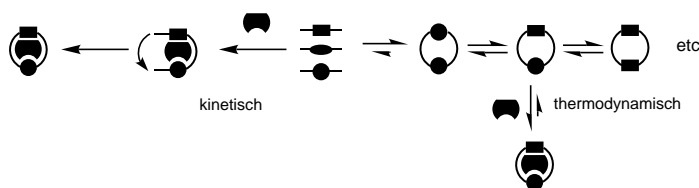
abläuft ( $t_{1/2} = 2.0$  h), da alle fünf internen Thiolgruppen geschützt sind. Für eine Reaktion, die zur Bildung eines Makrocyclus mit 93 Atomen führt, ist die direkte Cyclisierung dennoch schnell, vermutlich weil die linearen Peptidketten Konformationen einnehmen, bei denen die N- und C-Termini angenähert sind. Um diese günstigen Konformationen zu stören, wurden die Cyclisierungen unter Denaturierungsbedingungen (8 M Harnstofflösung) durchgeführt. Für die über die Reißverschlussreaktion ablaufenden Cyclisierungen von **81a** (fünf interne Thiole) und **81b** (drei interne Thiole) zu **82a** bzw. **82b** wurden Halbwertszeiten von 0.6 bzw. 2.6 h beobachtet. Die Cyclisierung von **81c** ist dagegen mit einer Halbwertszeit von 120 h 200-mal langsamer als die von **81a**. Im letzten Schritt der Synthese von **73** erfolgt die stufenweise Bildung von zwei Disulfidbindungen. Die entsprechende Reaktion von **82b** (vier ungeschützte Thiolgruppen) in einem DMSO/Wasser-Lösungsmittelgemisch (1:10) ergibt alle drei möglichen Isomere in etwa äquimolaren Mengen. Nach Isolierung des gewünschten Isomers konnte das cyclische Peptid **73** nach Abspaltung der Acm-Schutzgruppen und der Disulfidbildung mit  $I_2$  in Methanol bei pH 4 mit einer Gesamtausbeute von 15 % bezogen auf die Ausgangsverbindung **82b** erhalten werden.

Die Umesterung kann ebenfalls bei der Synthese von Naturstoffen eingesetzt werden. So beschrieben beispielsweise Gutierrez et al.<sup>[94]</sup> eine verbesserte Synthese für Enterobactin und Enantioenterobactin, bei der eine Umesterung den Schlüsselschritt der Reaktionsfolge bildet.

### 3.2. Makrocyclische Verbindungen

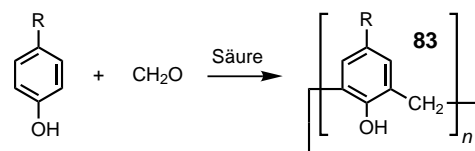
Da man bei kinetisch kontrollierten Makrocyclisierungen im Allgemeinen niedrige Ausbeuten und ein breites Spektrum von cyclischen Oligomeren und/oder Polymeren erhält,<sup>[95]</sup> ist die Aussicht auf eine Möglichkeit zur effizienten, thermodynamisch kontrollierten Selbstorganisation von Makrocyclen äußerst verlockend. Im Allgemeinen greifen Synthesechemiker bei kinetisch kontrollierten Makrocyclisierungen auf die verschiedensten Hilfsmittel zurück, z. B. auf Template oder Verdünnungstechniken, um die Bildung bestimmter Makrocyclen zu fördern. Verdünnungstechniken

(siehe auch Abschnitt 2.2) und/oder Templatverfahren lassen sich jedoch auch bei der thermodynamisch kontrollierten Bildung von Makrocyclen anwenden. Man muss allerdings einen bedeutenden Unterschied zwischen der kinetisch und thermodynamisch kontrollierten Anwendung von Templaten bei der Makrocyclensynthese beachten (Schema 31): Bei einer kinetischen Kontrolle bindet das Templat an eine lineare Spezies und bringt die beiden Kettenenden nahe zusammen, was die Ringbildungsgeschwindigkeit eines bestimmten Makrocyclus erhöht. Bei einer thermodynamischen Kontrolle dagegen bindet das Templat direkt an den Makrocyclus und bildet einen Komplex, der den Makrocyclus stabilisiert. Dabei stellt sich ein Gleichgewicht unter Beteiligung einer Reihe von Makrocyclen ein, die jeweils zur Bildung eines bestimmten Makrocyclus neigen.



Schema 31. Unterschied zwischen der kinetisch und thermodynamisch kontrollierten Templatreaktion bei der Bildung von Makrocyclen.

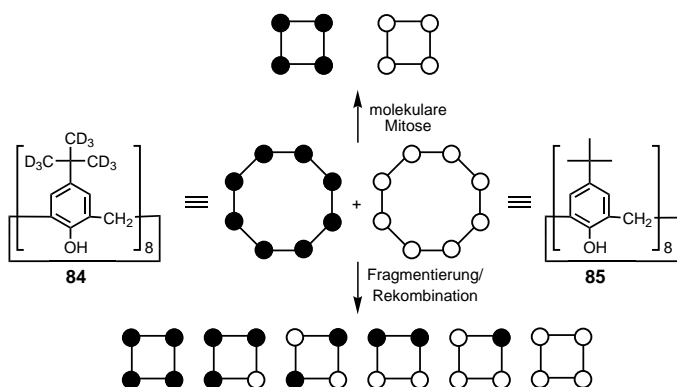
Der Einsatz der dynamischen Chemie zur Synthese von Makrocyclen ist keineswegs neu. Man konnte zeigen, dass die Synthese von Makrocyclen aus aromatischen Verbindungen mit hoher  $\pi$ -Elektronendichte und Aldehyden oder Ketonen reversible Züge aufweist. So ergibt beispielsweise die Reaktion von *p*-substituierten Phenolderivaten mit Formaldehyd in Gegenwart von Säure oder Base die korbformigen Moleküle, die wir als Calix[*n*]arene **83** kennen (Schema 32).<sup>[96, 97]</sup> Experimentell konnte gezeigt werden, dass sich das cyclische



Schema 32. Synthese von Calix[*n*]arenen **83** aus *p*-substituierten Phenolen und Formaldehyd.

Octamer Calix[8]aren, das sich als kinetisch kontrolliertes Produkt unter relativ milden Reaktionsbedingungen bildet, mit mehr als 75 % Ausbeute in das thermodynamisch kontrollierte Produkt Calix[4]aren umwandeln lässt, wenn das cyclische Octamer hohen Temperaturen ausgesetzt wird. Unter den gleichen Bedingungen entsteht Calix[4]aren auch direkt aus Formaldehyd und Phenolderivat. Zwei Reaktionsmechanismen wurden vorgeschlagen: 1) In einem als „molekulare Mitose“<sup>[98]</sup> bezeichneten Mechanismus spaltet sich das Calix[8]aren in zwei Tetramere, die unabhängig voneinander unter Bildung von Calix[4]aren cyclisieren. 2) Nach einem anderen Vorschlag wird das Calix[8]aren in kleinere Oligomere fragmentiert, die unter Bildung des thermodynamisch

stabileren Calix[4]arens rekombinieren. In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschreiben Gutsche et al.<sup>[99]</sup> Untersuchungen zu dieser „reversiblen Reaktion“ mithilfe von deuteriertem (**84**) und nichtdeuteriertem *p*-*tert*-Butylcalix[8]aren **85** (Schema 33). Wie das Massenspektrum (Abbildung 13) zeigt, bilden sich bei Behandlung eines Gemisches dieser beiden Calix[8]arene mit Natriumhydroxid in kochendem Diphenylether alle sechs möglichen Calix[4]arene. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Fragmentierung/Rekombination die vorherrschende reversible Reaktion ist.



Schema 33. Zwei mögliche Reaktionswege für die Bildung von *p*-*tert*-Butylcalix[4]aren aus **84/85**.

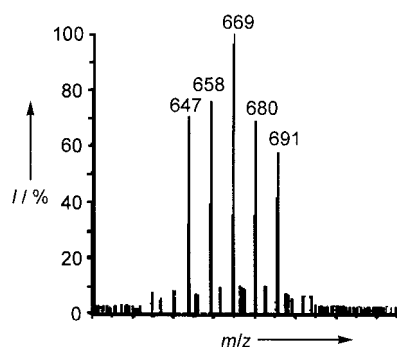
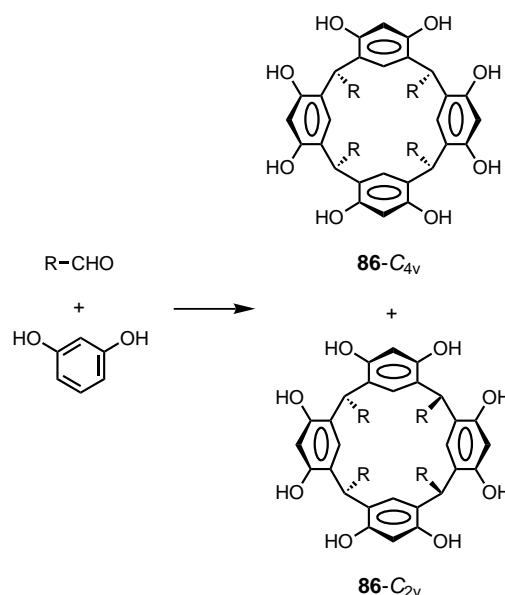


Abbildung 13. Massenspektrum von *p*-*tert*-Butylcalix[4]aren, das man nach Äquilibration einer 1:1-Mischung aus **84** und **85** unter reversiblen Reaktionsbedingungen erhält.

Eine ähnlich reversible Chemie konnte auch bei der Synthese der verwandten Resorcin-haltigen Makrocyclen **86** beobachtet werden. Obwohl die Reaktion von Aldehyden mit Resorcin zu einer Reihe von Produkten führen kann, beobachtet man im Verlauf der Reaktion in saurer Ethanollösung nur zwei Produkte (Schema 34): **86**-*C*<sub>4v</sub> (R = Ph) und **86**-*C*<sub>2v</sub> (R = Ph). Das *C*<sub>2v</sub>-Isomer ist das kinetisch kontrollierte Produkt und bildet sich schneller als das thermodynamisch kontrollierte *C*<sub>4v</sub>-Isomer. Mit der Zeit wandelt sich das zunächst gebildete *C*<sub>2v</sub>-Isomer dann langsam in das *C*<sub>4v</sub>-Isomer um (Abbildung 14). Cram und Cram<sup>[100]</sup> untersuchten die Synthesen einer großen Zahl von Resorcinderivaten. Die dabei beobachtete Stereoselektivität wurde mehreren Faktoren zugeschrieben: 1) Das *C*<sub>4v</sub>-Isomer weist die geringste Löslichkeit der bei dieser Reaktion gebildeten Produkte auf und kristallisiert daher bevorzugt aus; dadurch



Schema 34. Die Reaktion von Resorcin mit Aldehyden führt unter sauren Bedingungen hauptsächlich zu den *C*<sub>4v</sub>- und *C*<sub>2v</sub>-Isomeren von **86**.

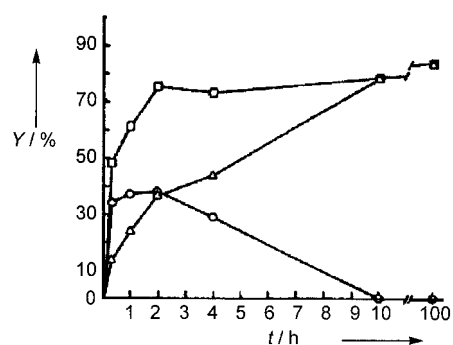


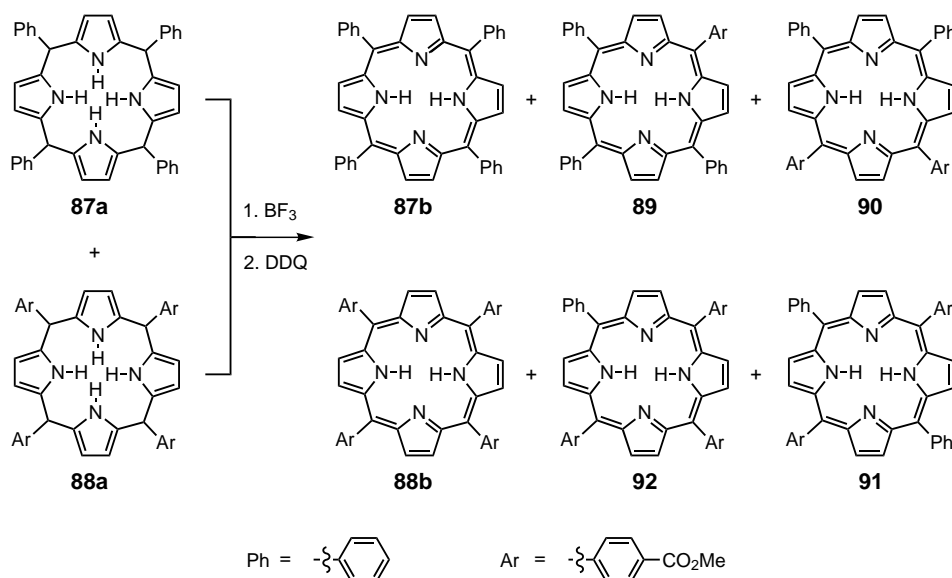
Abbildung 14. Zeitlicher Verlauf der Produktverteilung bei der Reaktion von Resorcin (1.0M) mit Benzaldehyd (1.0M) in einem Ethanol/konz.-HCl-Lösungsmittelgemisch (4:1) bei 75 °C. □: Gesamtausbeute, △: Ausbeute *C*<sub>4v</sub>-Isomer, ○: Ausbeute *C*<sub>2v</sub>-Isomer.

wird die Reaktion zur Bildung dieses Isomers getrieben. 2) Wenn das verwendete Lösungsmittel hydrophil und R eine lange aliphatische Kette ist (z. B. R = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), können die lipophilen Reste nur in der *C*<sub>4v</sub>-Konfiguration – mit allen vier R-Gruppen in axialer Position – stabilisierend miteinander wechselwirken.

Porphyriogene, gebildet durch Reaktion von Aldehyden mit Pyrrolen, lassen sich ebenfalls thermodynamisch kontrolliert herstellen. Die Synthese von *meso*-Tetraarylporphyrin verläuft über zwei Stufen: 1) reversible Reaktion der Benzaldehyde mit Pyrrol unter Bildung eines Porphyrinogens und 2) anschließende Oxidation des Porphyrinogens (z. B. mit *p*-Chloranil oder DDQ (Dicyandichlorbenzochinon)), bei der sich der kinetisch stabile Porphyrinmakrocyclus bildet (man kann diesen Schritt als Fixierungsschritt auffassen).

Lindsey et al.<sup>[101]</sup> untersuchten die reversiblen Schritte in Porphyrin-Synthesen mit dem Ziel, die Produktausbeuten bei dieser Reaktion zu optimieren. Die Reversibilität der Porphyrinogen-Synthesen konnte durch Austauschexperimente belegt werden. In einem Fall wurden das Tetraphenylporphyrinogen **87a** und das Tetrakis[4-(methoxycarbonyl)phe-





Schema 35. Bildung der sechs Porphyrine **87b–92** durch Umsetzung von **87a** mit **88a** in Gegenwart von  $\text{BF}_3$  und anschließende Oxidation mit DDQ.

nyl]porphyrinogen **88a** separat hergestellt und anschließend in Gegenwart einer Säure als Katalysator zwei Stunden miteinander umgesetzt (Schema 35). Das Produktverteilung entspricht ungefähr dem statistisch erwarteten Verhältnis der sechs Produkte (Tabelle 4). Die gleiche Verteilung erhält man, wenn man äquimolare Mengen Benzaldehyd und Methyl-4-formylbenzoat mit einer stöchiometrischen Menge Pyrrol kondensiert. Interessanterweise zeigt die Bildung von Tetraalkylporphyrinogenen kein reversibles Verhalten, was darauf hindeutet, dass diese Reaktion kinetisch und nicht thermodynamisch kontrolliert abläuft.

Wie kürzlich gezeigt werden konnte,<sup>[102]</sup> bilden sich auch

Tabelle 4. Ausbeuten [%] der durch Umsetzung von **87a** mit **88a** gebildeten Porphyrine **87b**, **88b** und **89–92**.

	<b>87b</b>	<b>89</b>	<b>90</b>	<b>91</b>	<b>61</b>	<b>88b</b>
vor Austausch	42.0					48.8
nach Austausch <sup>[a]</sup>	7.3	24.6	23.2	11.6	20.5	12.8
gemischte Kondensation <sup>[b]</sup>	6.8	22.4	24.6	13.0	25.8	7.4
statistisch erwartet	6.25	25	25	12.5	25	6.25

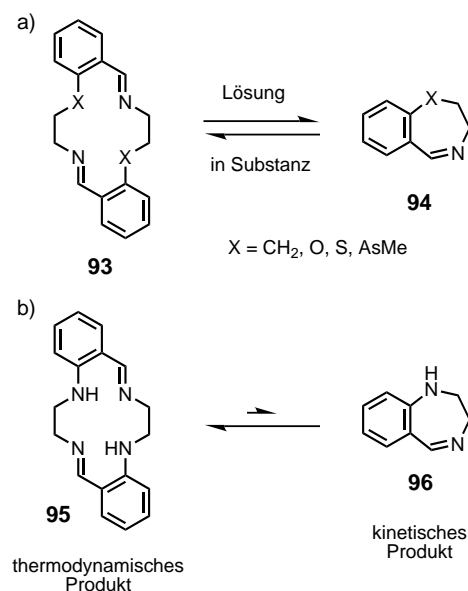
[a] „Nach Austausch“ bedeutet die Verteilung, die 2 h nach Mischen von getrennt hergestelltem **87a** und **88a** vorliegt. [b] „Gemischte Kondensation“ bedeutet die Verteilung, die sich nach Umsetzung von äquimolaren Mengen Benzaldehyd und Methyl-4-formylbenzoat mit einer stöchiometrischen Menge Pyrrol einstellt.

Methylen-verbrückte Glycoluril-Dimere in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion mit guter Ausbeute.

In Abschnitt 2.2 stellten wir die reversible Imin-Chemie vor, einschließlich der Reaktion von Aldehyden mit Aminen, und zeigten, wie man Imin-Austauschreaktionen zum Aufbau von Polymeren und Makrocyclen einsetzen kann. Die Fähigkeit des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom zur Bindung von Metallionen führte nun zur Entwicklung einer großen Zahl von makrocyclischen Schiff-Basen, die als Liganden für viele Metallionen dienen können.<sup>[103]</sup> Eine

Vielzahl von Imin-haltigen Makrocyclen wurde unter diesem Gesichtspunkt untersucht und in der Literatur beschrieben.<sup>[104]</sup> Einige von ihnen ergaben selbst in Abwesenheit eines Metallions selektive Produktverteilungen. Da es bisher allerdings keine eindeutigen Beweise gibt, dass sich diese Makrocyclen tatsächlich thermodynamisch kontrolliert bilden, wird dieses Thema hier nicht weiter behandelt.

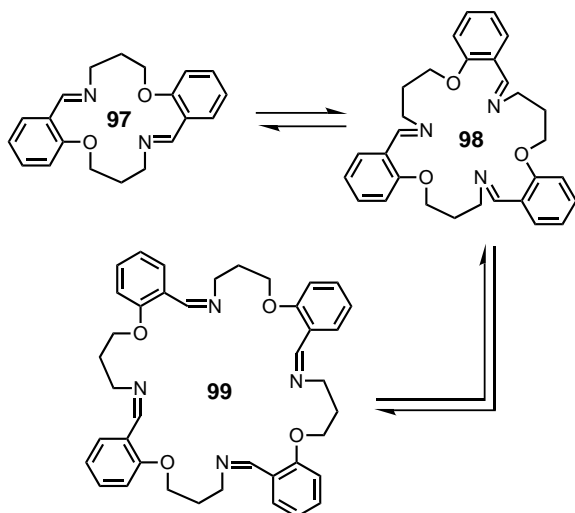
Wild und Mitarbeiter<sup>[105]</sup> untersuchten eine Reihe von Imin-Systemen mit reversiblen Eigenschaften (Schema 36). Die 14-gliedrigen Diimin-Makrocyclen **93** lassen sich in hoher Ausbeute ohne Metallionen als Template



Schema 36. a) Der 14-gliedrige Diiminmakrocyclus **93** und das Monomer **94** wandeln sich unter sauren Bedingungen ineinander um. In Lösung (z. B. in  $\text{CHCl}_3$ ) überwiegt **94**, unverdünnt hingegen **93**. b) Das Monomer **96** lässt sich als kinetisches Produkt isolieren, in DMSO-Lösung bildet sich dagegen der thermodynamisch stabilere 14-gliedrige Diiminmakrocyclus **95** zurück.

herstellen. Man konnte zeigen, dass für  $\text{X} = \text{CH}_2$ , O, S oder AsMe in Lösung das Monomer **94** begünstigt ist, während das Dimer **93** nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert wird; dabei erhält man **93** als kristallinen Feststoff. Für  $\text{X} = \text{NH}$  erwies sich jedoch in Lösung das Dimer **95** als das thermodynamisch kontrollierte Produkt. Das Monomer **96** lässt sich als das kinetische kontrollierte Produkt isolieren; dies konnte anhand der langsamen Umwandlung von **96** in **95** in DMSO belegt werden. Führt man in das Monomer eine weitere Methylengruppe zwischen den Heteroatomen ein und erhöht damit die Flexibilität, erhält man ein breiteres Spektrum großer Makrocyclen unter Bildung von Dimeren ( $n=2$ ),

Trimeren ( $n=3$ ) und Tetrameren ( $n=4$ ). Das entsprechende Monomer wurde nicht beobachtet, vermutlich weil die Bildung eines achtegliedrigen Rings thermodynamisch ungünstig ist. Der Austauschprozess der O-haltigen Imin-Makrocyclen **97** (Dimer), **98** (Trimer) und **99** (Tetramer; Schema 37) in  $\text{CDCl}_3$  wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt. Die



Schema 37. Gegenseitige Umwandlung der Imin-Makrocyclen **97**, **98** und **99**.

Halbwertszeiten für die Umwandlung des Dimers und des Tetramers in die Gleichgewichtsmischung aus Dimer, Trimer und Tetramer betragen 7 bzw. 10 Minuten. Die Verteilung der drei Makrocyclen in  $\text{CDCl}_3$  erwies sich als konzentrationsabhängig (Abbildung 15). Bei niedrigen Konzentrationen überwiegt **97** deutlich (bei  $0.006\text{ M}$  gilt  $97:98:99 = 72:23:5$ ), während bei höheren Konzentrationen der Anteil von **97** bei

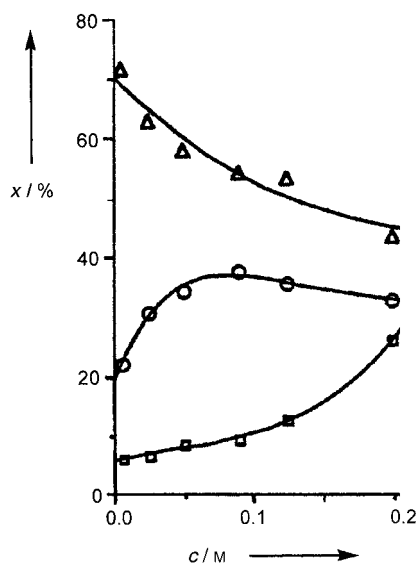
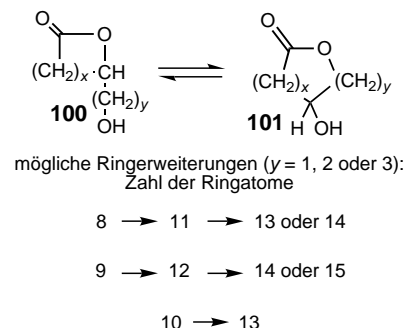


Abbildung 15. Relative Anteile  $x$  der Imin-Makrocyclen **97**, **98** und **99** im Gleichgewicht in einer  $\text{CDCl}_3$ -Lösung in Abhängigkeit von der Äquivalentkonzentration  $c$  des Imins ( $\Delta$ : **97**,  $\circ$ : **98**,  $\square$ : **99**).

gleichzeitig steigendem Anteil des Tetramers **99** sinkt (bei  $0.2\text{ M}$  gilt  $97:98:99 = 44:31:25$ ).

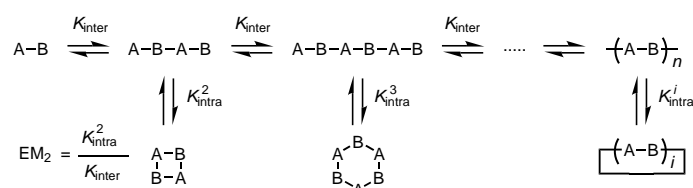
Corey und Mitarbeiter<sup>[106]</sup> untersuchten eine reversible Umesterung mit Ringerweiterung für die Synthese makrocyclischer Lactone (Schema 38). Aus dem „kleineren“ Lacton **100** wurde unter Äquilibrierungsbedingungen (1–3% *p*-Toluolsulfonsäure in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei Raumtemperatur) das



Schema 38. Synthese der makrocyclischen Lactone **101** durch Ringerweiterung.

„größere“ Lacton **101** erhalten. Die Untersuchungen ergaben, dass sich gespannte Lactonringe mittlerer Größe in größere, weniger gespannte Makrocyclen umwandeln lassen. Achtegliedrige Lactonringe (**100**;  $x=5$ ) kann man in elf- (**101**;  $y=3$ ), 13- (**101**;  $y=5$ ) und 14-gliedrige (**101**;  $y=6$ ) Lactonringe umwandeln, neungliedrige (**100**;  $x=6$ ) in zwölf- (**101**;  $y=3$ ), 14- (**101**;  $y=5$ ) und 15-gliedrige (**101**;  $y=6$ ) und zehngliedrige (**100**;  $x=7$ ) in 13-gliedrige (**101**;  $y=3$ ). Die kleineren, thermodynamisch günstigeren siebengliedrigen Lactonringe (**100**;  $x=4$ ) bilden nicht die entsprechenden zehngliedrigen Ringe, sondern wandeln sich unter Äquilibrierungsbedingungen nur teilweise (65%) in elfgliedrige Ringe um.

Die Makrocyclisierung kann man im Prinzip als eine in verdünnter Lösung durchgeführte Polymerisation auffassen. Eine theoretische Behandlung thermodynamisch kontrollierter Cyclisierungen auf der Grundlage der J-S-Theorie für Gleichgewichtspolymerisationen (siehe Abschnitt 2) wurde von Ercolani et al. beschrieben.<sup>[107]</sup> Die Theorie sagt voraus, dass die Verteilung der cyclischen Oligomere bei der thermodynamisch kontrollierten Cyclisierung von flexiblen Monomeren hauptsächlich von zwei Faktoren abhängt (Schema 39): 1) von der Monomerkonzentration, ausgedrückt durch die intermolekulare Gleichgewichtskonstante  $K_{\text{inter}}$ , und 2) von der effektiven Molarität der Cyclisierung  $K_{\text{intra}}^i/K_{\text{inter}}$ .<sup>[108]</sup> Mit zunehmender Monomerkonzentration ist eine Vergrößerung der gebildeten Ringe zu erwarten, solange bis die kritische

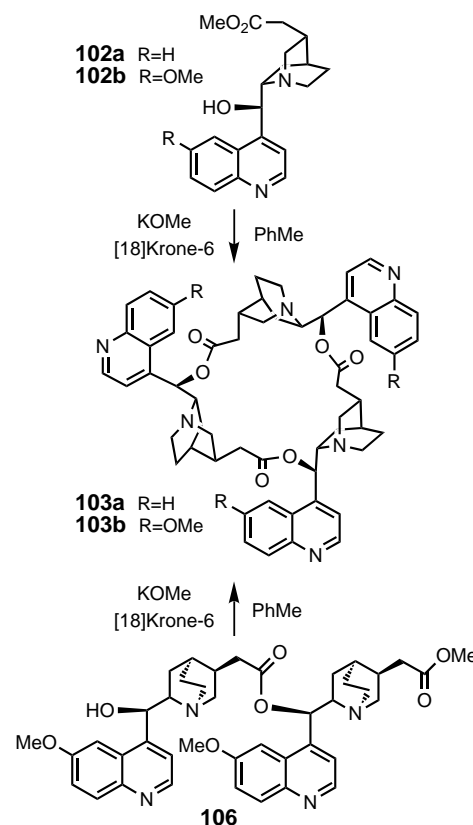


Schema 39. Gleichgewichtsreaktionen bei der Synthese dynamischer Makrocyclen.

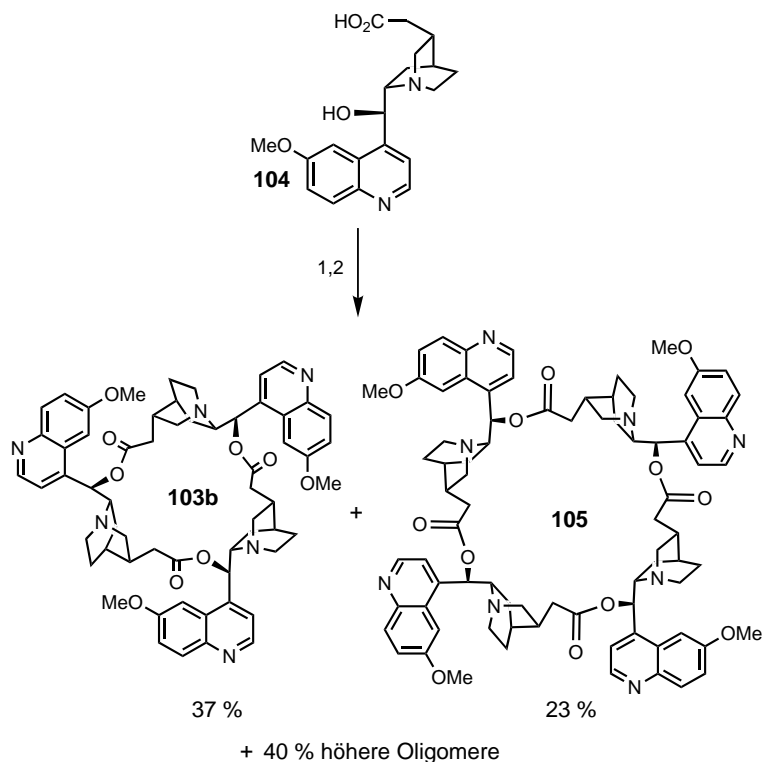
Monomerkonzentration erreicht ist, ab der die Bildung der Polymere einsetzt. Allerdings liegt nach der Theorie eine kritische Monomerkonzentration nur dann vor, wenn die intermolekulare Gleichgewichtskonstante  $K_{\text{inter}}$  groß ist, was zur Bildung von Polymeren ohnehin erforderlich ist. Ist  $K_{\text{inter}}$  klein, beobachtet man für alle Konzentrationen die Bildung acyclischer Verbindungen. Daraus folgt als wichtige Konsequenz, dass für eine effiziente Bildung von Makrocyclen und Polymeren  $K_{\text{inter}}$  groß sein muss.

Ercolani erweiterte kürzlich diese Theorie auf die Selbstorganisation von Makrocyclen aus starren Monomeren.<sup>[109]</sup> Soll die Selbstorganisation eines präorganisierten Bausteins zu einem bestimmten cyclischen Hauptprodukt führen (z. B. zum Dimer), dann müssen zwei Hauptkriterien erfüllt sein: 1) Die Bildung des cyclischen Dimers muss eine viel größere effektive Molarität  $EM_2$  erfordern als die Bildung sämtlicher anderer Makrocyclen, d. h., die Geschwindigkeit der Bildung des Dimers muss viel größer sein als die sämtlicher anderer Verbindungen. 2) Das Produkt  $EM_2 K_{\text{inter}}$  darf nicht kleiner sein als 185 $r$ , wobei  $r$  die Zahl der dynamischen Bindungen angibt, die bei der Cyclisierung geknüpft werden (für ein cyclisches Dimer gilt  $r = 2$ ). Im Allgemeinen lassen sich diese beiden Bedingungen dadurch erfüllen, dass man in das Monomer eine starre Gruppe einbaut, die die Bildung des Dimers begünstigt (durch Zunahme von  $EM_2$ ) und die Bildung von anderen cyclischen Oligomeren unterdrückt.

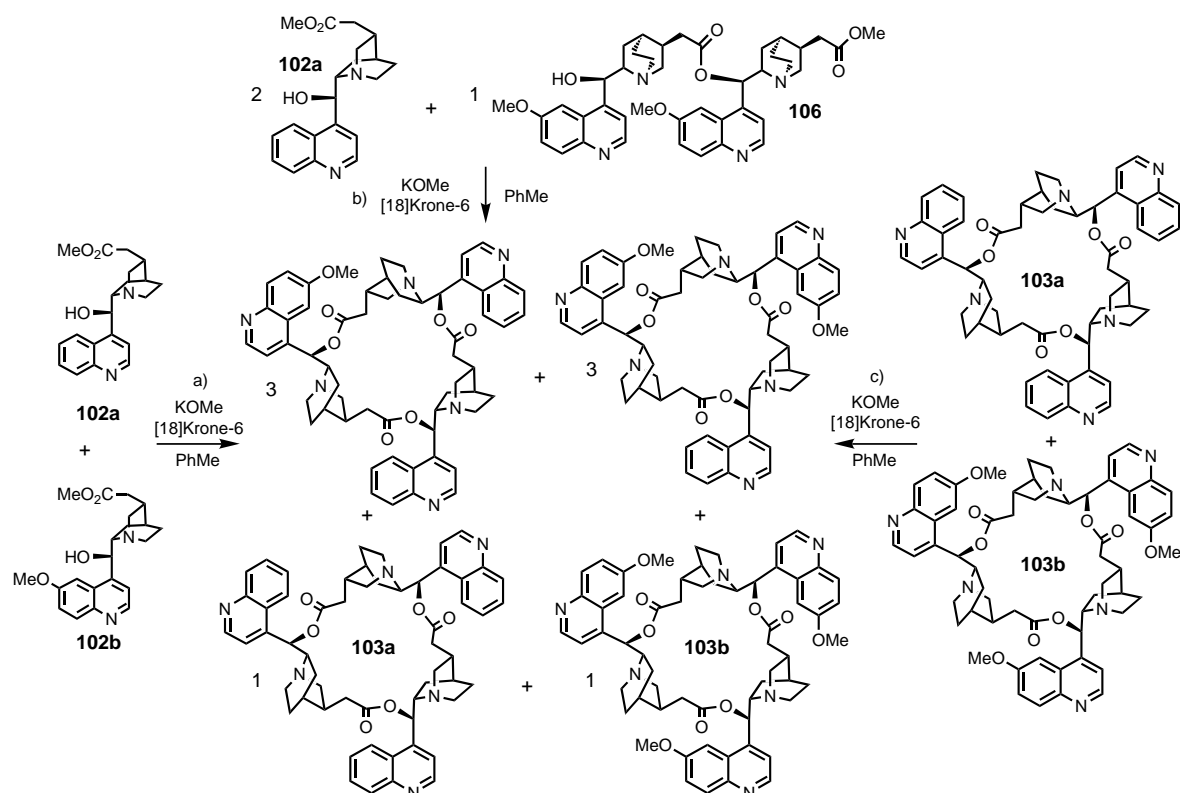
Die thermodynamisch kontrollierte selektive Bildung eines einzigen Makrocyclus wurde kürzlich an einer Reihe von Hydroxy- und Ester-funktionalisierten Monomeren durchgeführt. Unter Anwendung einer Umesterung als reversiblen Reaktionsschritt zur Bildung kovalenter Bindungen wurden die Hydroxyestermomere thermodynamisch kontrollierten Cyclisierungsbedingungen ausgesetzt (5 mM Monomerkonzentration, 5 % KOMe/[18]Krone-6/PhMe, Rückfluss). Sowohl das von Cinchonidin als auch das von Chinin abgeleitete Monomer (**102a** und **102b**) bilden selektiv ein cyclisches Trimer (**103a** bzw. **103b**) mit >90 % Ausbeute (Schema 40).<sup>[110]</sup> Um zu demonstrieren, wie wichtig die Reversibilität der Reaktion für die Selektivität ist, wurde eine analoge, kinetisch kontrollierte Cyclisierung durchgeführt. Dazu wurde die Hydroxysäure **104** (5 mM) irreversibel makrolactonisiert (Schema 41).<sup>[111]</sup> Bei dieser kinetisch kontrollierten Reaktion erhielt man eine breitere Produktverteilung. Das Hauptprodukt bildete zwar wie bei der thermodynamisch kontrollierten Reaktion das cyclische Trimer **103b**, allerdings in geringerem Ausmaß (37 % bezogen auf das Monomer). Weitere 23 % des Monomers bildeten das Tetramer **105**, und aus dem Rest entstanden laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum höhere Oligomere. Natürlich sollte die Produktverteilung für den Fall einer echten dynamischen Reaktion jeweils gleich sein, unabhängig davon, welches Oligomer als Ausgangsverbindung einsetzt wird. Um dies zu prüfen, wurde das lineare Dimer **106** Reaktionsbedingungen für eine thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung ausgesetzt. Auch hier erhielt man das cyclische Trimer **103b** in hoher Ausbeute (Schema 40).



Schema 40. Die thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung der Monomere **102a** und **102b** (5 mM Monomerkonzentration) ergibt nahezu ausschließlich die cyclischen Trimere **103a** bzw. **103b**. Die thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung des linear aufgebauten Dimers **106** (5 mM) führt ebenfalls zur Bildung von **103b**.



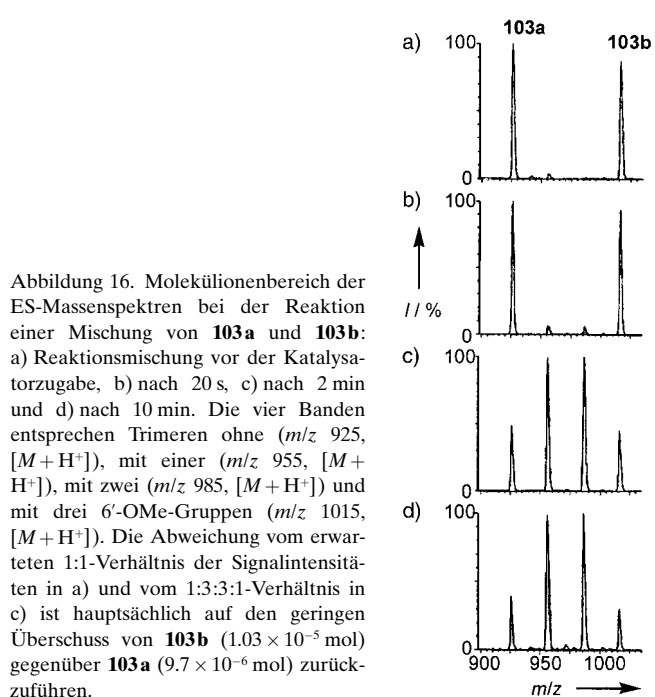
Schema 41. Die kinetisch kontrollierte Cyclisierung des Monomers **104** (5 mM) ergibt eine Mischung aus cyclischen Oligomeren. 1) 2,6-Dichlorbenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, DMF; 2) DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT.



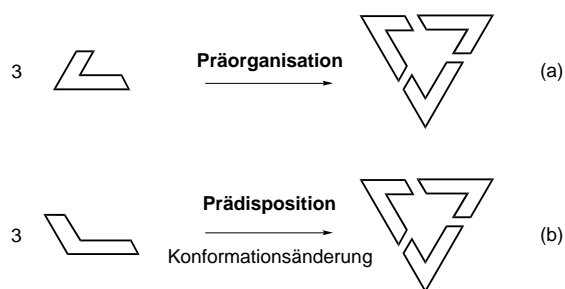
Schema 42. Mischungsexperimente zu Überprüfung der Reversibilität der Makrolactonisierung. a) Mischung der beiden Monomere **102a** und **102b**; b) Mischung von zwei Äquivalenten **102a** und einem Äquivalent **106**; c) Mischung von **103a** und **103b**. Alle drei bei 5 mm ausgeführten Reaktionen ergaben die gleiche Produktverteilung (1:3:3:1) der vier möglichen cyclischen Trimere.

Weitere Belege für die Reversibilität der Cyclisierung ergaben sich aus einer Reihe von Mischungsexperimenten mit Oligomeren aus Cinchonidin und Chinin. Bei der Reaktion der Monomere **102a** und **102b** (Schema 42a) oder **102a** und **106** (Schema 42b) können sich vier Trimere im statistischen Verhältnis 1:3:3:1 bilden, die keine, eine, zwei oder drei Methoxygruppen enthalten (laut Elektrospray-Massenspektrometrie (ES-MS)). Die Experimente bestätigen, dass die cyclischen Trimere die thermodynamisch bevorzugten Produkte sind. Um zu klären, wie thermodynamisch stabil die cyclischen Trimere sind und zu zeigen, dass man diese öffnen und dann in kleinere Einheiten spalten kann, wurden die zunächst gebildeten Trimere **103a** und **103b** thermodynamischen Reaktionsbedingungen ausgesetzt (Schema 42c). Es ergibt sich eine zu den zuvor beschriebenen Mischungsexperimenten identische 1:3:3:1-Produktverteilung (ES-MS; Abbildung 16). Dieses Ergebnis lässt sich nur mit einer reversiblen Spaltung der zunächst gebildeten Homotrimere und der anschließenden Bildung der Heterotrimere in Einklang bringen. Die Heterotrimere lassen sich bereits nach 20 s nachweisen, und nach nur 2 min liegt bereits ein Heterotrimer/Homotrimer-Verhältnis von ca. 2:1 vor. Das statistisch erwartete Verhältnis von 3:1 wird innerhalb von 10 min erreicht und bleibt danach unverändert bestehen.

Dass sich das cyclische Trimer thermodynamisch bevorzugt bildet, wurde einer Eigenschaft zugeschrieben, die als „Prädisposition“ (predisposition) des Monomers bezeichnet wird. Dieser Begriff muss sorgfältig von der „Präorganisation“ (preorganization) unterschieden werden. Präorganisation be-



zieht sich im Allgemeinen auf den Grundzustand des Monomers, in dem eine bestimmte Konformation die reaktiven Gruppen nahe beieinander hält und damit einen bestimmten Reaktionsweg begünstigt (Schema 43a). Eine Präorganisation kann man im Zusammenhang mit der



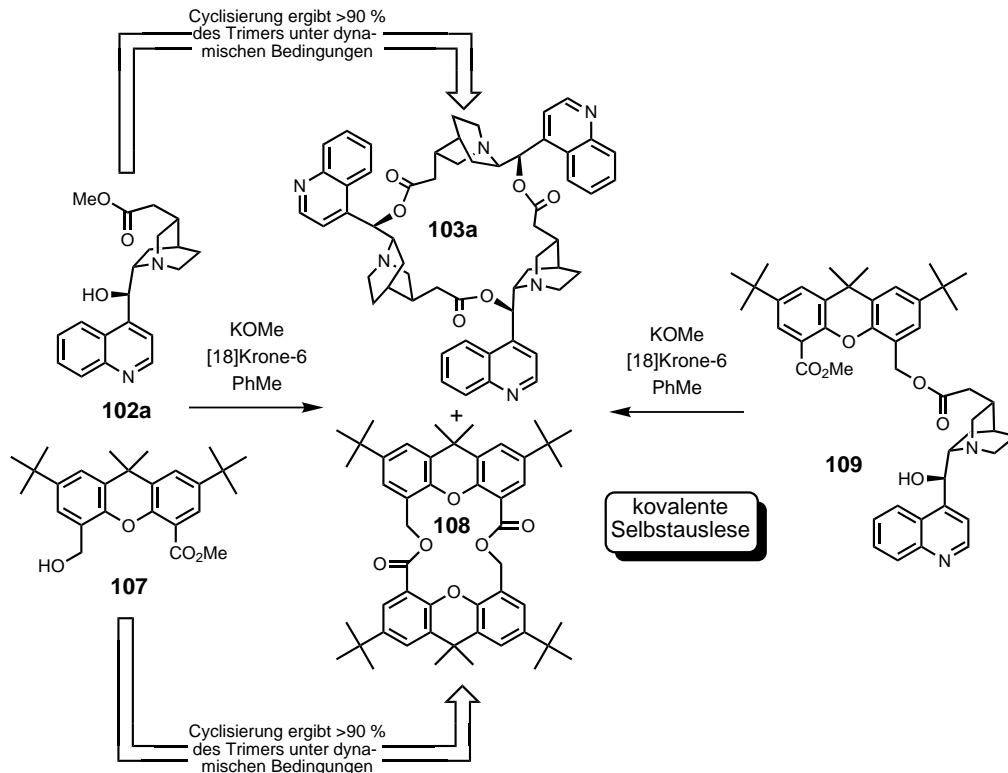
Schema 43. Darstellung des Unterschieds von Präorganisation (a) und Prädisposition (b) eines Monomers zur Bildung eines cyclischen Trimers.

Knüpfung kovalenter Bindungen am besten als kinetischen Prozess beschreiben. Eine Prädisposition sollte dagegen als eine starke Bevorzugung einer bestimmten Konformation oder Struktur eines *bereits in eine größere Struktur eingebetteten* Bausteins aufgefasst werden, wodurch die Bildung eines bestimmten Produkts thermodynamisch bevorzugt wird (Schema 43b). Aus dieser Definition ergibt sich, dass die endgültige Konformation des Oligomers (im vorliegenden Fall des cyclischen Trimers) nicht der Struktur des freien Monomers entspricht oder von dieser bestimmt wird.

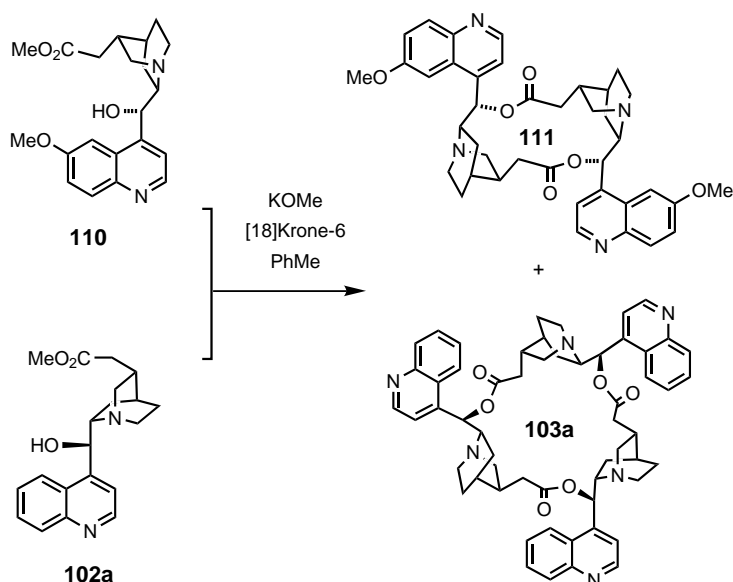
Um den Einfluss der Prädisposition am Beispiel des Cinchona-Alkaloids **102** zu prüfen, untersuchten wir dessen thermodynamisch kontrollierte Cyclisierung in Gegenwart des präorganisierten Xanthen-Monomers **107** (Schema 44);<sup>[112]</sup> **107** bildet unter Äquilibrierungsbedingungen ein cyclisches Dimer **108** in >90 % Ausbeute. Cyclisiert man

unter thermodynamischer Kontrolle eine Mischung aus **102a** und **107**, bildet sich das Oligomergemisch nur in geringem Ausmaß. Hauptprodukte sind das Homotrimer **103a** und das Homodimer **108**. Diese Reaktion ist ein Beispiel für eine kovalente „Selbstausslese“, bei der die relative Stabilität der Homo- gegenüber der Heteroverbindung die thermodynamische Triebkraft ist. Zur weiteren Untersuchung wurde das lineare Dimer **109** ebenfalls dynamischen Reaktionsbedingungen ausgesetzt. Wie für eine reversible Reaktion zu erwarten ist, konnte man die gleiche Produktverteilung beobachten wie bei Verwendung des Monomers als Ausgangsverbindung. Anhand dieser Reaktion wird das Potential demonstriert, mithilfe der dynamischen Chemie „korrektur-zulesen“: Falls die Reaktanten in einer „falschen“, thermodynamisch ungünstigen Weise zusammenkommen, kann und wird sich das System neu ausrichten und die thermodynamisch bevorzugten Produkte bilden.

Es wurde untersucht, wie sich eine größere Änderung der Stereostruktur der Cinchona-Alkaloide auf die thermodynamisch kontrollierte Makrolactonisierung auswirkt.<sup>[113]</sup> Der Methylester von Chinidin mit invertierter Konfiguration an C8 und C9 (bezogen auf das Chininderivat), nicht jedoch an C3, sollte eine andere Produktverteilung bei der Makrocyclisierung ergeben. Das Monomer **110** wurde unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen cyclisiert und ergab nahezu ausschließlich das cyclische Dimer **111** sowie bis zu 5 % des cyclischen Trimers (ES-MS und HPLC; Schema 45). Das Experiment zeigt, dass durch „Programmierung“ der Monomerkonfiguration die effiziente Synthese eines makrocyclischen Oligomers initiiert werden kann. Cyclisiert



Schema 44. Selbstauslese bei der Knüpfung kovalenter Bindungen: **102a** und **107** (je 5 mM) ergeben unter thermodynamisch kontrollierten Cyclisierungsbedingungen selektiv das cyclische Homotrimer **103a** bzw. das Homodimer **108**. Eine Mischung der beiden Monomere führt zu den gleichen Hauptprodukten. Die gleiche Produktverteilung beobachtet man nach Äquilibrieren des linearen Heterodimers **109**.



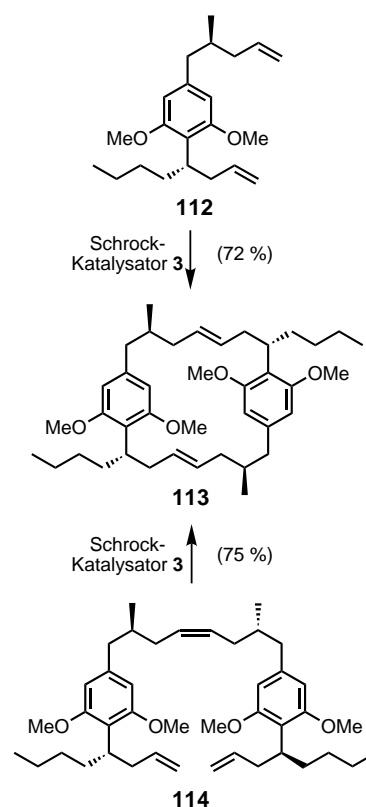
Schema 45. Selbstaussortierung von Diastereomeren bei der Knüpfung kovalenter Bindungen: Unterwirft man die Monomere **110** und **102a** Reaktionsbedingungen für eine dynamische Reaktion, bildet sich das Homodimer **111** bzw. das Homotrimer **103a**.

man die Monomere **102a** und **110** gemeinsam, erfolgt eine Selbstaussortierung, und es bildet sich das cyclische Trimer **103a** sowie das Dimer **111**. Dieses Experiment ist ein weiteres Beispiel für einen Ausleseprozess bei der Knüpfung kovalenter Bindungen; man kann es aber auch als ein Beispiel für die Selbstaussortierung von Diastereomeren ansehen, das die Bedeutung der Stereostruktur in der thermodynamisch kontrollierten Chemie aufzeigt.

Smith und Mitarbeiter konnten kürzlich anhand einer reversiblen Olefinmetathese die selektive Bildung eines bestimmten makrocyclischen Produkts aus mehreren möglichen Produkten demonstrieren.<sup>[114]</sup> Bei der Cyclisierung des Diolefins **112** mit dem aktiven Schrock-Katalysator **3** entsteht selektiv das makrocyclische Dimer **113** in 72 % Ausbeute, obwohl bei der Cyclisierung von **112** sieben verschiedene cyclische Dimere vorstellbar sind (Schema 46). Mithilfe von Molecular Modeling wurde bestätigt, dass das [7,7]-*E,E*-Paracyclophan **113** unter allen möglichen Isomeren die Struktur mit der geringsten Energie aufweist, was nahelegt, dass diese Reaktion tatsächlich thermodynamisch kontrolliert abläuft. Zur Bestätigung der Reversibilität dieser Olefinmetathese wurde das Trien **114**, das an sich für die Bildung von [8,6]-Paracyclophan präorganisiert ist, umgesetzt. Setzt man **114** Äquilibrierungsbedingungen aus, beobachtet man jedoch die Bildung des cyclischen Dimers **113** in hoher Ausbeute. Vermutlich führt eine Kaskade reversibler Olefinmetathesen zur Bildung dieses thermodynamisch stabilsten Produkts.

### 3.3. Molekulare Kapseln

Design und Synthese von Containermolekülen und Supermolekülen fanden in den letzten Jahren beträchtliches Interesse.<sup>[115]</sup> Bei den meisten Beispielen handelt es sich entweder um nichtkovalent gebundene Aggregate (Supermoleküle)

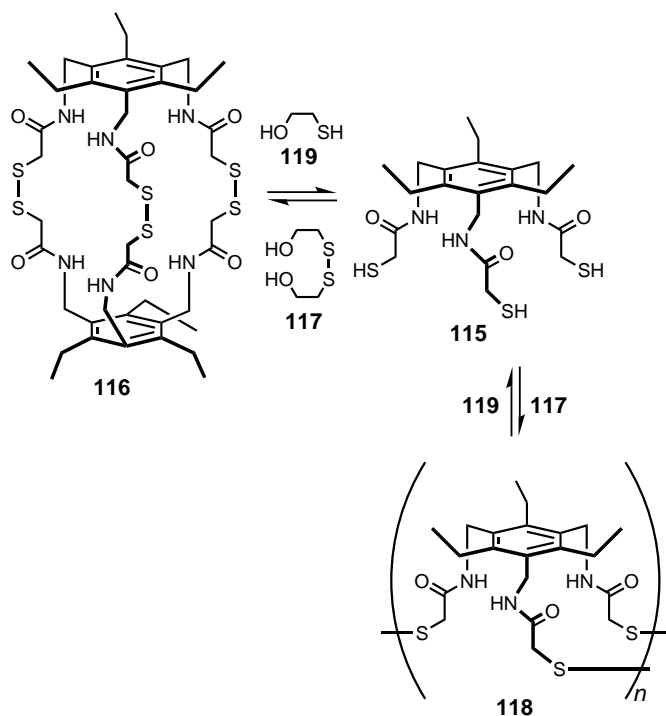


Schema 46. Selektive Bildung des Makrocyclus **113** aus **112** oder **114** durch reversible Olefinmetathese.

komplementärer Komponenten<sup>[116]</sup> oder um vollständig über kovalente Bindungen verknüpfte Strukturen (Moleküle),<sup>[117]</sup> die durch kinetisch kontrollierte Reaktionen synthetisiert wurden.<sup>[118]</sup>

Auch die dynamische kovalente Chemie beginnt sich auf diesem Forschungsgebiet bemerkbar zu machen. 1999 beschrieben Tam-Chang und Mitarbeiter die gleichgewichtskontrollierte Dimerisierung des Trithiols **115** unter Bildung des käfigartigen makrobicyclischen Tris(disulfids) **116** (Schema 47).<sup>[119]</sup> In Gegenwart von Bis(2-hydroxyethyl)disulfid **117** stellt sich ein Gleichgewicht ein zwischen **115**, **116** und einer nichtidentifizierten oligomeren Spezies **118**. Durch Zusatz von 2-Hydroxyethanthiol **119** zu dieser Mischung bildet sich **115** wieder zurück. Während frühere Versuche<sup>[120]</sup> zur Bildung makrocyclischer Bis- und Tris(disulfide) wegen der ungünstigen Enthalpieterme (hervorgerufen durch die C-S-S-C-Torsionswinkelspannung) nicht erfolgreich waren, ermöglichte dieses Monomer die Bildung relativ spannungsfreier Disulfidbrücken. Eine Untersuchung des Effekts von Templaten als Gastmolekülen auf das dynamische Disulfid-Gleichgewicht wäre interessant. Nach dem derzeitigen Stand ist der dimere Käfig **116** nur zu 30 % an der Gleichgewichtsmischung beteiligt. Es kann erwartet werden, dass das Gleichgewicht durch Zusatz von Templat-Gästen in Richtung **116** verschoben wird.

Die dynamische Synthese eines größeren Containermoleküls wurde kürzlich beschrieben.<sup>[121]</sup> Gibt man zwei Äquivalente des aromatischen *m*-Phenylendiamins **A** zu dem Tetraformyl-Cavitanden **120**, entsteht nahezu quantitativ der



Schema 47. Das Trithiol **115** kann in Gegenwart von **117** eine Gleichgewichtsmischung bilden, die aus dem makrobicyclischen **116** und nicht-identifizierten Oligomeren **118** besteht.

Octamin-Hemicarcerand **HC-A<sub>4</sub>** (Schema 48). Darüber hinaus zeigte sich die Dynamik dieses Systems bei Zusatz eines in 5-Stellung substituierten *m*-Phenylendiamins **B** als Linker, wobei sich eine Gleichgewichtsmischung aus sechs Hemicarceranden bildete: **HC-A<sub>4</sub>**, **HC-A<sub>3</sub>B**, **HC-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>** (*C<sub>2v</sub>*- und *D<sub>2h</sub>*-Isomer), **HC-AB<sub>3</sub>** und **HC-B<sub>4</sub>**. Zur kontrollierten Freisetzung von Ferrocen (Fc) aus dem entsprechenden Fc-haltigen Hemicarceplex wurde der Hemicarcerand durch schrittweise Hydrolyse/Iminaustausch und anschließende Iminbildung geöffnet und geschlossen.<sup>[122]</sup> Die Halbwertszeit für die Freisetzung von Fc aus Fc@**HC-B<sub>4</sub>** betrug in CDCl<sub>3</sub>-Lösung > 4000 h. Durch Zusatz von 4–8 Äquivalenten TFA ließ sich die Geschwindigkeit der Freisetzung vergrößern (Halbwerts-

zeit ca. 1500 h). Zugabe von *m*-Phenylendiamin (zusätzlich zur Säure) führte zu einer weiteren Beschleunigung der Fc-Freisetzung (Halbwertszeit 180 h). Bei der nur mit TFA katalysierten Freisetzung von Fc hydrolysieren vermutlich Spuren von H<sub>2</sub>O im System eine oder mehr Iminbindungen und öffnen so eine „Tür“ in der Hülle des Hemicarceplex, durch die Fc entkommen kann. In Gegenwart von *m*-Phenylendiamin kann noch ein zusätzlicher Mechanismus, ein Imin austausch, wirksam werden. Folglich kann man die Dynamik dieses Systems zur kontrollierten Freisetzung eines eingesperrten Moleküls einsetzen, ohne die als „Gefängnis-mauer“ fungierende kovalente Hülle irreversibel zu zerstören.

### 3.4. Mechanisch verknüpfte molekulare Verbindungen

Mechanisch verknüpfte Moleküle bestehen aus zwei oder mehr Komponenten, die sich gegenseitig durchdringen.<sup>[123]</sup> In Abbildung 17 sind schematisch zwei der einfachsten Beispiele

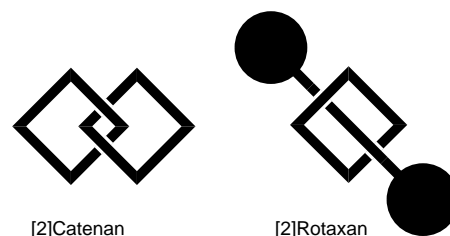
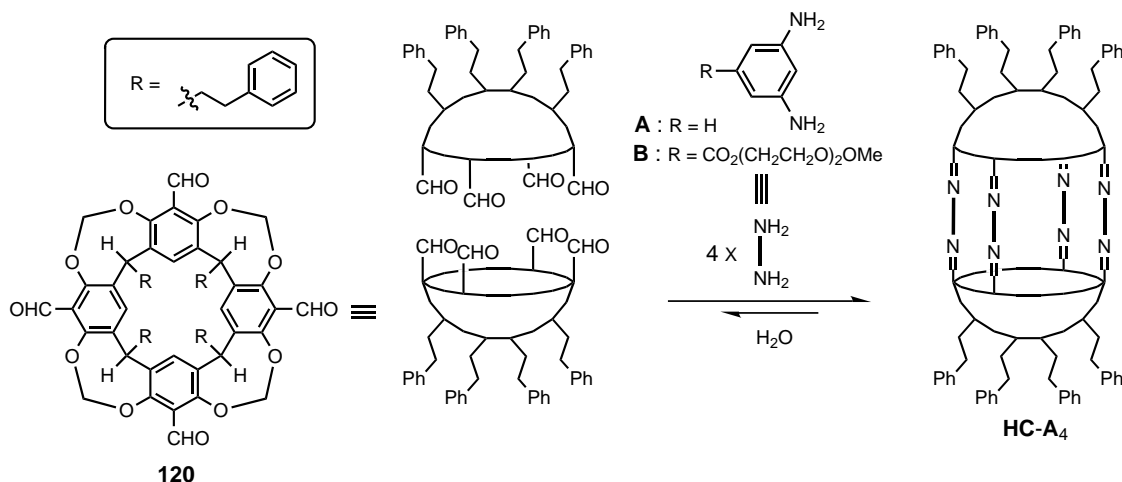


Abbildung 17. Schematische Darstellung eines [2]Catenans und eines [2]Rotaxans.

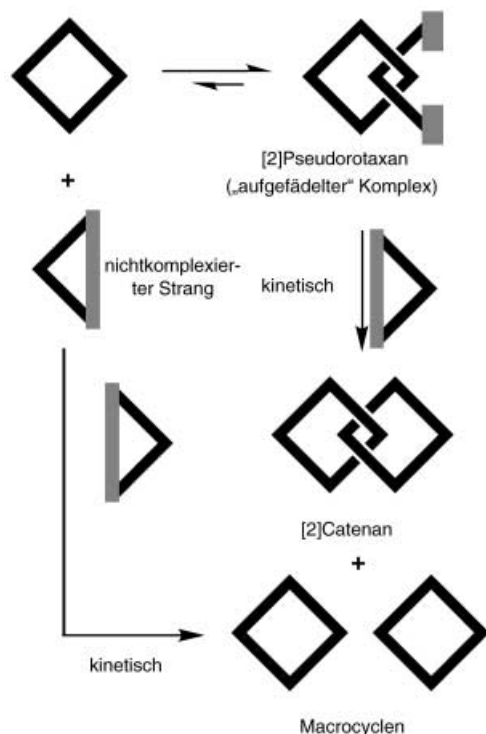
dargestellt: Ein [2]Catenan<sup>[124]</sup> besteht aus zwei ineinander greifenden Ringen, die nur durch Spaltung einer (oder mehrerer) kovalenter Bindungen innerhalb der Makrocyclen getrennt werden können. Ein [2]Rotaxan<sup>[125]</sup> besteht aus einer hantelförmigen Komponente und einem Ring, der durch voluminöse Gruppen an den Hantelenden eingesperrt ist. Die beiden Komponenten können sich nicht voneinander lösen, ohne dass eine kovalente Bindung in der Hantel oder im Ring gebrochen wird. Anfänglich galten mechanisch verknüpfte



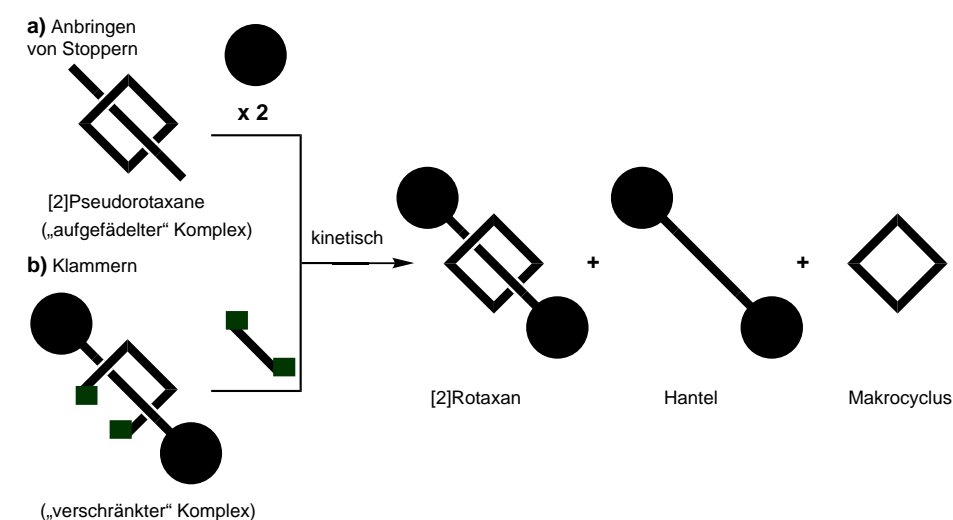
Schema 48. Die reversible Knüpfung von Iminbindungen zwischen dem Tetraformyl-Cavitanden **120** und kleinen Diaminlinkern (hier *m*-Phenylendiamin<sup>[121]</sup>) führt zur Bildung von Octamin-Carceranden.

molekulare Verbindungen als exotisch, inzwischen haben sie sich jedoch auf dem Gebiet der molekularen Maschinen<sup>[126]</sup> und molekularen Computer<sup>[127]</sup> etabliert.

Die Entwicklung der Synthesemethoden zum Aufbau mechanisch verknüpfter Moleküle seit dem Erscheinen der ersten Veröffentlichung<sup>[124a]</sup> zu einem [2]Catenan im Jahr 1960 ist bemerkenswert. Allerdings ist bis heute der überwiegenden Zahl der vielen Catenan- und Rotaxan-Synthesen eines gemeinsamen:<sup>[123–125]</sup> Der nach der mechanischen Verknüpfung erfolgende, abschließende Modifizierungsschritt ist kinetisch kontrolliert. Folglich führen diese Strategien oft zur irreversiblen Bildung unerwünschter, nichtverknüpfter Nebenprodukte, was die Gesamtausbeuten schmälert (Schema 49 und 50). So tritt bei der Bildung des [2]Catenans aus einem [2]Pseudorotaxan<sup>[128]</sup> durch „Klammern“ (clipping)<sup>[129]</sup> eine Konkurrenzreaktion auf, bei der die nichtkomplexierten „Fäden“ (oder „Stäbe“) freie Makrocyclen bilden (Schema 49). Nach Schema 50 werden neben Rotaxanen außerdem freie Hanteln und freie Makrocyclen



Schema 49. Kinetisch kontrollierte Synthese eines [2]Catenans aus dem entsprechenden [2]Pseudorotaxan durch Klammern. Die Bildung des freien Makrocyclus erfolgt in einer Konkurrenzreaktion durch Makrocyclisierung fadenförmiger Moleküle.<sup>[129]</sup>



Schema 50. Die kinetisch kontrollierte Synthese eines [2]Rotaxans kann durch Anbringen von Stoppern (a) oder durch Klammern (b) erreicht werden.<sup>[129]</sup>

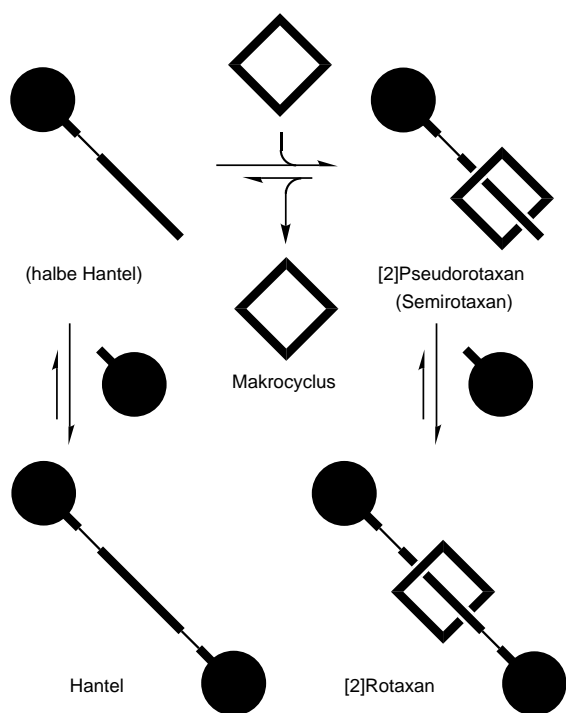
gebildet. Die Rotaxanbildung verläuft dabei im abschließenden, kinetisch kontrollierten Schritt entweder über Anbringen von Stoppern (stoppering; a) oder Klammern (b).<sup>[129]</sup>

Im Unterschied zu diesen kinetisch kontrollierten Reaktionen ermöglicht ein reversibler, thermodynamisch kontrollierter Ansatz ein „Korrekturlesen“, bei denen „falsche“ Strukturen zerlegt und ihre Komponenten erneut der Gleichgewichtsmischung zugeführt werden. So führt die Bildung der freien Hantel (d.h. ohne eingesperren Ring) durch Anbringen von Stoppern<sup>[129]</sup> mit reversibler Knüpfung kovalenter Bindungen nicht in die Sackgasse, wie es bei einer kinetisch kontrollierten Reaktion der Fall wäre (Schema 51). In einem thermodynamisch kontrollierten System kann ein solches unerwünschtes Produkt auf einfache Weise mit der Ringkomponente erneut ins Gleichgewicht gesetzt werden und das gewünschte [2]Rotaxan bilden.<sup>[80]</sup> Auch die thermodynamisch kontrollierte Synthese von [2]Rotaxanen durch Klammern (hier wird der Makrocyclus wie eine Heftklammer um ein vorgeformtes hantelförmiges Molekül gelegt) sollte man ins Auge fassen (Schema 52).

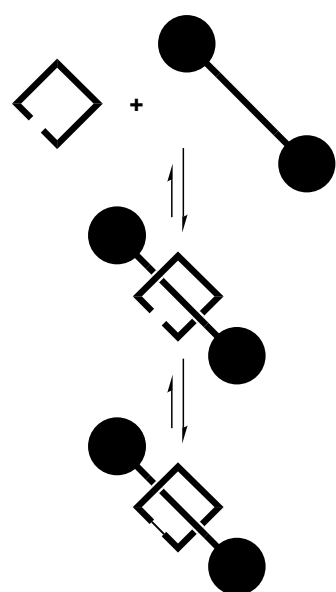
Es gibt mehrere Wege, über die sich dynamische [2]Catenane und [2]Rotaxane aufbauen lassen. Man kann sich verschiedene Strategien ausdenken, je nachdem ob nur eine oder beide Komponenten Bindungen aufweisen, die reversibel geknüpft und gebrochen werden können (z.B. I–V; Abbildung 18). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, mechanisch verknüpfte Moleküle direkt aus den Grundbausteinen aufzubauen (Schema 53). So können zwei Makrocyclen über eine thermodynamisch kontrollierte Reaktion, die an den Zaubertrick mit den „magischen Ringen“ erinnert (zwei scheinbar geschlossene Ringe werden verkettet), ein dynamisches [2]Catenan bilden, vorausgesetzt, mindestens einer der Makrocyclen enthält eine dynamische kovalente Bindung. Analog hierzu wurde die entsprechende Reaktion zur Bildung eines [2]Rotaxans mit dem Trick der „magischen Stäbe“ verglichen.<sup>[130]</sup>

An dieser Stelle soll das „Schlüpfen“ (slippage) kommentiert werden, eine thermodynamisch kontrollierte Bildung





Schema 51. Thermodynamisch kontrollierte Synthese eines [2]Rotaxans durch Anbringen von Stoppern. Die dünneren Striche markieren, ebenso in allen nachfolgenden Darstellungen, die reversibel gebildeten kovalenten Bindungen.



Schema 52. Thermodynamisch kontrollierte Synthese eines dynamischen [2]Rotaxans durch Klammern.

von „Rotaxanen“ (wir setzen Anführungszeichen, da eine Beschreibung als rotaxanartige Komplexe besser ist), die ohne dynamische kovalente Bindungen auskommt.<sup>[131]</sup> Das Schlüpfen ähnelt zunächst dem Anbringen von Stoppern, indem ein Makrocyclus durch eine lineare Komponente aufgefädelt wird. Während beim Anbringen von Stoppern im Anschluss an die Bildung einer kinetisch stabilen Verbindung (eines Rotaxans) Bindungen geknüpft werden müssen, stützt sich das Schlüpfen auf eine subtile Balance der Komplexierungs- und De-

komplexierungsgeschwindigkeiten, um den entstehenden Produkten (d.h. den rotaxanartigen Komplexen) kinetische Stabilität zu verleihen. Die Größe der Endgruppen der linearen Komponente im Verhältnis zum Durchmesser des Makrocyclus beeinflusst die Geschwindigkeit, mit der sich ein

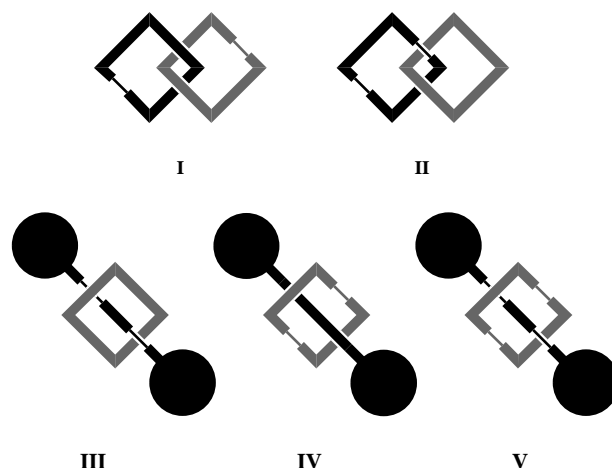
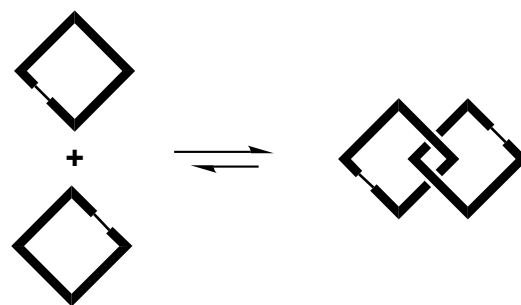
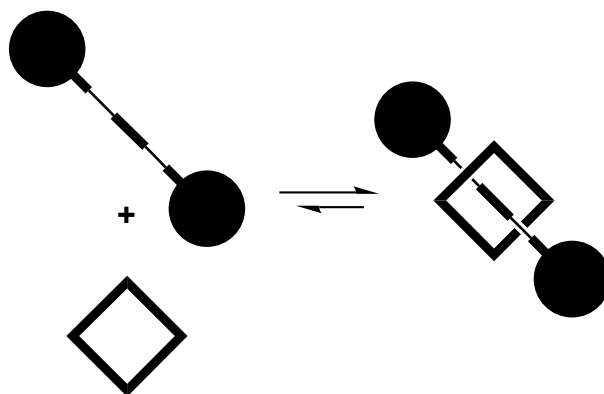


Abbildung 18. Ausgewählte Beispiele dynamischer [2]Catenane (I und II) und dynamischer [2]Rotaxane (III–V). Dünne Striche markieren dynamische kovalente Bindungen.

a) „magische Ringe“

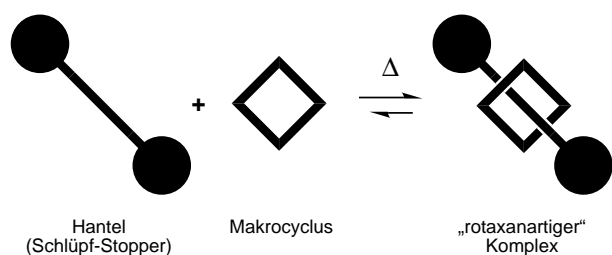


b) „magische Stäbe“



Schema 53. „Magische“ mechanisch verknüpfte Moleküle und ihre entsprechenden freien Komponenten; a) „magische Ringe“, b) „magische Stäbe“.

rotaxanartiger Komplex anordnet/auftrennt. Darum kann man beim Schlüpfen durch geschickte Wahl des Stoppers und des Makrocyclus eine Situation erreichen, bei der sich über einen einfach zugänglichen Temperaturbereich die Geschwindigkeiten für das Einfädeln und das Entfädeln beträchtlich unterscheiden (Schema 54).<sup>[132]</sup> Die unterschiedlichen Geschwindigkeiten lassen sich einsetzen, indem man



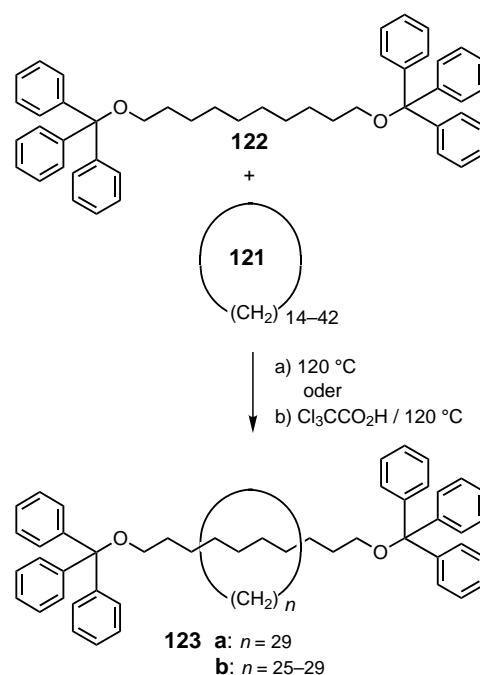
Schema 54. Die Synthese eines rotaxanartigen Komplexes durch Schlüpfen beruht darauf, dass die Größe der Stopper (Endgruppen der Hantel) und der Durchmesser des Makrocyclus aufeinander abgestimmt sind.<sup>[131]</sup>

bei einer bestimmten Temperatur einen Ring über den Stopper einer Hantel fädelt und das Entfädeln durch Temperaturerniedrigung verhindert.<sup>[133]</sup> Dadurch ist es möglich, durch Erhitzen einer Lösung zweier passender Komponenten das thermodynamische Gleichgewicht zu erreichen. Nachfolgendes Abkühlen der Lösung führt zu einem kinetisch stabilen, rotaxanartigen Komplex, sofern das Gleichgewicht auf dessen Seite liegt. Allerdings ist die Anwendbarkeit dieses Ansatzes dadurch eingeschränkt, dass die rotaxanartigen Komplexe nur unter bestimmten Bedingungen stabil sind und eine Zunahme der Temperatur, der Lösungsmittelpolarität und/oder -acidität oft fatale Auswirkungen auf die Stabilität der Komplexe hat.<sup>[134]</sup>

Soweit uns bekannt ist, wurde der erstmalige Einsatz der dynamischen kovalenten Chemie für die Synthese einer Verbindung aus zwei mechanisch verknüpften Molekülen 1972 von Harrison beschrieben.<sup>[133a]</sup> In einem statistischen Ansatz wurde eine Mischung aus cyclischen Kohlenwasserstoffen **121** (mit Ringgrößen von C<sub>14</sub> bis C<sub>42</sub>) und dem hantelförmigen 1,10-Bis(triphenylmethoxy)decan **122** auf 120 °C erhitzt (Schema 55). Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ließ sich chromatographisch das [2]Rotaxan **123a** isolieren, das aus dem C<sub>29</sub>-Makrocyclus und der hantelförmigen Komponente besteht. Bei Raumtemperatur kann der C<sub>29</sub>-Makrocyclus nicht über die voluminösen Triaryl-Endgruppen gleiten. Bei 120 °C hat der Makrocyclus allerdings genügend Energie, um sich zu dehnen und über die Endgruppen zu gleiten. Nach Einstellen des Gleichgewichts und anschließendem Abkühlen auf Raumtemperatur lässt sich daher kinetisch stabiles [2]Rotaxan **123a** isolieren.

Dieses Experiment führt zu zwei weiteren wichtigen Erkenntnissen: 1) Makrocyclische Kohlenwasserstoffe mit mehr als 30 Ringgliedern können selbst bei Raumtemperatur über die Triaryl-Endgruppen gleiten. Daher handelt es sich bei den eingefädelten Strukturen um einfache Pseudorotaxane, die beim Versuch der chromatographischen Trennung in ihre Komponenten dissoziieren. 2) Da sich mit Makrocyclen mit weniger als 29 Ringgliedern keine Rotaxane synthetisieren lassen, ist festzuhalten, dass diese zumindest bei Temperaturen bis 120 °C nicht über die Triaryl-Endgruppen gleiten können.

Harrison führte ein weiteres Experiment mit den gleichen Komponenten und bei der gleichen Temperatur durch, setzte jedoch eine geringe Menge Trichloressigsäure als Katalysator zu (Schema 55b). In diesem Fall konnte, nach Abkühlen auf

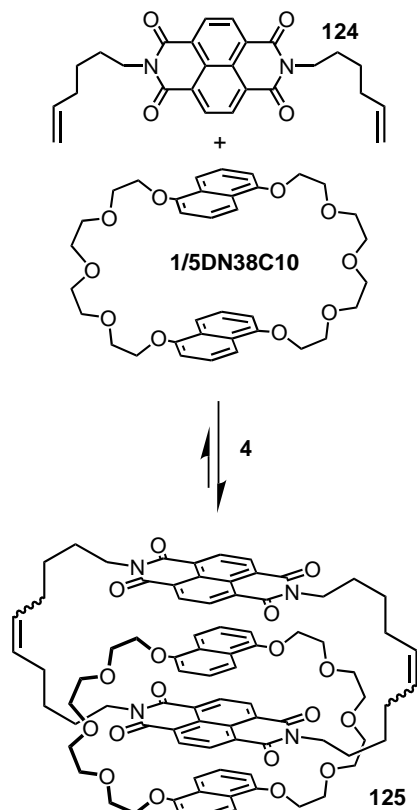


Schema 55. Thermodynamisch kontrollierte Synthese von [2]Rotaxanen aus Ringen (**121**) und Hanteln (**122**) durch Schlüpfen (a) oder durch Einfädeln und anschließendes Anbringen von Stoppern (b).<sup>[133a]</sup>

Raumtemperatur und chromatographischer Trennung, eine Mischung der [2]Rotaxane **123b** isoliert werden, in der makrocyclische Komponenten mit 25–29 C-Ringatomen vorlagen. Die Beobachtung wurde dadurch bestätigt, dass bei der sauren Hydrolyse der Rotaxanmischung die fünf Makrocyclen mit  $n = 25–29$  (Cyclopentacosan–Cyclononacosan) erhalten wurden. Daher postulierte Harrison, dass die Bildung der [2]Rotaxane mit Ringen, die bereits zu klein sind, um über die Endgruppen auf die Decankette zu gleiten (d. h.  $n = 25–28$ ), nach einem Mechanismus abläuft, bei dem zumindest eine der Triphenylmethylgruppen der Hantel reversibel abgespalten wird (säurekatalysiert) und dass es sich bei der Spezies, die durch diese kleineren Makrocyclen gefädelt wird, um den Monotriphenylmethylether handelt; nach dem Auffädeln wird die Etherbindung wieder geknüpft. Abgesehen von einer ähnlichen Untersuchung durch Schill et al. (1986),<sup>[133c]</sup> bei der Thioether statt Ether eingesetzt wurden, wurde die reversible Bildung kovalenter Bindungen bis Ende der 90er Jahre nicht angewendet.

Erst 1998 beschrieben Sanders et al.<sup>[135]</sup> die Anwendung der dynamischen kovalenten Chemie zur thermodynamisch kontrollierten Synthese eines rein organischen [2]Catenans.<sup>[136]</sup> Mithilfe eines Systems, in dem eine molekulare Erkennung zwischen  $\pi$ -elektronenreichen aromatischen Diethern und  $\pi$ -elektronenarmen aromatischen Diimiden auftritt, untersuchten ebenfalls Sanders et al.<sup>[137]</sup> die reversible Olefinmetathese<sup>[138]</sup> für einen Einsatz bei der thermodynamisch kontrollierten Synthese von [2]Catenanen.<sup>[139]</sup> Bei der Behandlung einer Lösung von 1,5-Dinaphtho[38]Krone-10 **1/5DN38C10** und dem Diolefin **124** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit dem Grubbs-Katalysator **4** bildete sich eine Mischung isomerer [2]Catenane **125**, welche sich durch katalytische Hydrierung (Pd/C) der iso-

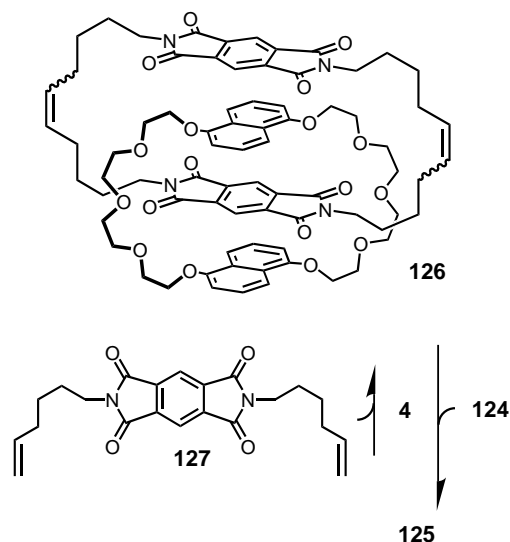
meren Alkengruppen quantitativ in eine einzige Verbindung umwandeln ließen (Schema 56).<sup>[135]</sup> Durch Ringschlussmetathese von **124** in Abwesenheit eines Kronenethers erhielt man einen weißen Niederschlag, vermutlich ein Oligomerenmisch, das sich nach Zugabe von **1/5DN38C10** äquilibrieren ließ. Es stellte sich die gleiche Produktverteilung wie im ersten Experiment ein. Die Ergebnisse dieser beiden Versuche deuten sehr darauf hin, dass die Olefinmetathese unter diesen Bedingungen reversibel ist und dass sich die thermodynamisch stabilsten Produkte bilden.



Schema 56. Bildung des  $\pi$ -elektronenarmen/ $\pi$ -elektronenreichen gestapelten [2]Catenans **125** durch RCM.

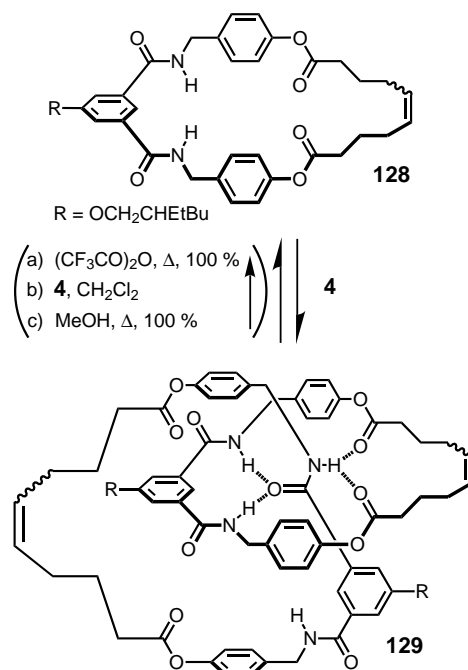
Um diese Hypothese zu untermauern, wurde ein Austauschexperiment durchgeführt, bei dem das Diolefin[2]catenan **126** in Gegenwart des Grubbs-Katalysators **4** mit **124** umgesetzt wurde (Schema 57). Da **1/5DN38C10** mit Naphthalinbis(carboximiden) stärker wechselwirkt als mit Benzolbis(carboximiden),<sup>[137a]</sup> erwartete man die Bildung des thermodynamisch stabileren [2]Catenans **125**. Man konnte zwar die Bildung dieses Produkts beobachten, allerdings erst nach längeren Reaktionszeiten. Die niedrigen Reaktionsgeschwindigkeiten verhinderten, dass das System den Gleichgewichtszustand erreichte. Trotz dieser Schwierigkeiten konnte man bei der Synthese rein organischer Catenane belegen, dass hier das Prinzip der Reversibilität gilt und dass mit der Olefinmetathese eine vielversprechende Reaktion zur Bildung dynamischer kovalenter Bindungen zur Verfügung steht.

Ebenfalls eine Olefinmetathese setzten Leigh und Mitarbeiter bei der Synthese von „magischen Ringen“ in Form rein



Schema 57. Austausch der Benzolbis(carboximid)- gegen thermodynamisch bevorzugte Naphthalinbis(carboximid)-Komponenten in den [2]Catenanen **125** und **126**.<sup>[135]</sup>

organischer [2]Catenane ein.<sup>[140]</sup> Unter geeigneten Bedingungen führt die Behandlung des Makrocyclus **128**, der zwei Benzylamidgruppen und eine Olefingruppe enthält, mit dem Grubbs-Katalysator **4** durch Selbstorganisation zur Bildung des [2]Catenans **129** (Schema 58). Außerdem weist die Produktverteilung im Gleichgewicht (d. h. das Verhältnis Makrocyclus:Catenan) eine deutliche Abhängigkeit von der Anfangskonzentration des Makrocyclus auf. Bei sehr niedrigen Anfangskonzentrationen ( $\leq 0.2$  mM) ließ sich in den Gleichgewichtsmischungen nur der freie Makrocyclus nachweisen.



Schema 58. Einsatz der reversiblen Olefinmetathese zur thermodynamisch kontrollierten Synthese von [2]Catenanen.<sup>[140]</sup> Eine vollständige Trennung der beiden Komponenten erreicht man durch Schützung der Amidgruppen, Umsetzung mit **4** und anschließende Entschützung.

Führt man die Reaktion dagegen mit einer Anfangskonzentration von 200 mM Makrocyclus aus, besteht die resultierende Gleichgewichtsmischung zu mehr als 95 % aus einem Gemisch der drei isomeren Diolefin[2]catenane (*E,E*, *E,Z* und *Z,Z*). Bei Konzentrationen dazwischen findet man sowohl freie Makrocyclen als auch isomere [2]Catenane. Ausschlaggebend ist Folgendes: Setzt man ein mit einer bestimmten Anfangskonzentration erhaltenes Produktgemisch erneut dem Metathesekatalysator aus (es herrschen jetzt andere Konzentrationen) ergibt sich eine Verteilung, die derjenigen entspricht, die man erhält, wenn man nur den Makrocyclus (oder nur das [2]Catenan) einer Metathese unterzogen hätte. Dies belegt, dass das System thermodynamisch kontrolliert ist. Auch hier erhält man bei der Reduktion (Pd/C) der Isomerenmischung der mechanisch verknüpften Moleküle quantitativ die kinetisch stabilen gesättigten Analoga.

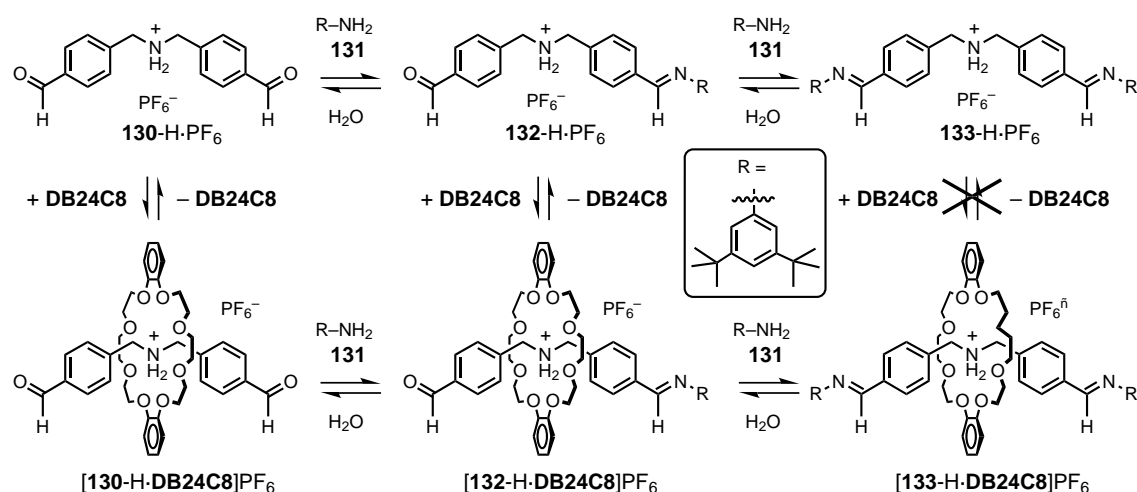
Leigh et al.<sup>[140]</sup> demonstrierten die kontrollierte Entwindung des Catenans **129** durch eine Reihe einfacher chemischer Umwandlungen (Schema 58). Behandelt man die nach Trifluoracetylierung der Amidgruppen erhaltene Reaktionsmischung mit dem Grubbs-Katalysator **4**, erhält man – unabhängig von der Konzentration, bei der die Reaktion ausgeführt wird – den freien Makrocyclus, da die Möglichkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen den beiden (prä)makrocyclischen Komponenten wegen der Schützung der Amidgruppen nicht mehr besteht.<sup>[141]</sup> Nach anschließendem Entfernen des Metathesekatalysators und Entschützungen erhält man den ursprünglichen Makrocyclus **128** zurück. Durch Bildung von H-Brücken zwischen Amidgruppen und einer reversiblen Olefinmetathese konnte damit erstmalig die thermodynamisch kontrollierte Selbstorganisation von [2]Catenanen über eine Strategie der „magischen Ringe“ durchgeführt werden.

Als wir mit Untersuchungen begannen, die auf die Nutzung der Iminbindung als reversiblen Bindeglied bei der Bildung dynamischer mechanisch verknüpfter Strukturen zielten, war die thermodynamisch kontrollierte Synthese rein organischer Rotaxane, abgesehen von den frühen Experimenten von Harrison et al. und Schill et al.,<sup>[142]</sup> ein weitgehend unerforschtes Gebiet. Gestützt auf die gut untersuchte und bewährte<sup>[125b, 143]</sup> Erkennung von sekundären Ammoniumio-

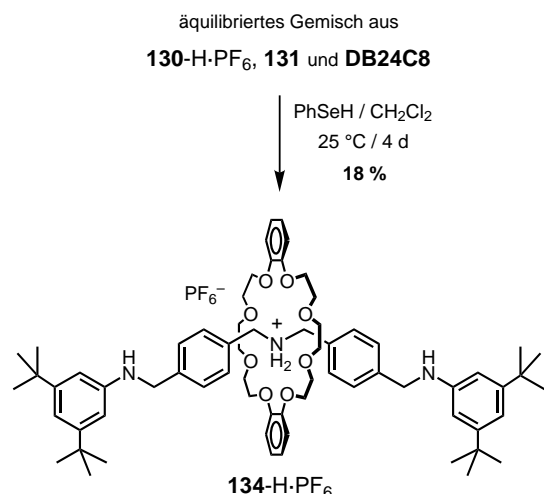
nen und Kronenethern, entwarfen wir ein System für eine thermodynamisch kontrollierte Selbstorganisation eines [2]Rotaxans auf der Basis der reversiblen Iminbildung.<sup>[144]</sup> Behandelt man das Bis(4-formylbenzyl)ammoniumsalz **130**-H·PF<sub>6</sub> mit zwei Äquivalenten 3,5-Di-*tert*-butylanilin **131**, erhält man eine Gleichgewichtsmischung, die nichtumgesetztes **130**-H·PF<sub>6</sub> (4 %), Monoimin **132**-H·PF<sub>6</sub> (23 %) und hantelförmiges Diimin **133**-H·PF<sub>6</sub> (73 %) enthält (Schema 59, oben). Wäre das System nicht dynamisch, erhielte man bei Zusatz eines Äquivalents Dibenzo[24]Krone-8 **DB24C8** zu dieser Mischung maximal 4 + 23 = 27 % an Rotaxanspezies. Die restlichen 73 % der Ammoniumgruppen auf der Achse der Diimin-Hantel sollten unzugänglich sein, da **DB24C8** nicht über die 3,5-Di-*tert*-butylphenylgruppen gleiten kann. Tatsächlich aber findet man nach Zusatz des Kronenethers und Gleichgewichtseinstellung (nach ca. fünf Tagen), dass das Gemisch zu 77 % aus Spezies besteht, bei denen die NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-Gruppen durch **DB24C8** umringt sind. Neben dem Hauptprodukt Diimin[2]rotaxan **[133-H·DB24C8]PF<sub>6</sub>** (47 %) bilden sich das [2]Semirotaxan **[132-H·DB24C8]PF<sub>6</sub>** (26 %) und das [2]Pseudorotaxan **[130-H·DB24C8]PF<sub>6</sub>** (4 %; Schema 59, unten). Eine schnellere Gleichgewichtseinstellung (1.5 Tage) erzielte man, wenn **DB24C8** zuerst mit dem Dialdehydsalz **130**-H·PF<sub>6</sub> umgesetzt und anschließend **131** zugegeben wurde. Die Beobachtung, dass sich unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Komponenten die gleiche Gleichgewichtszusammensetzung einstellt, legt nahe, dass dieses System thermodynamisch kontrolliert reagiert.

Natürlich ist in einem äquilibrierenden System üblicherweise eine kinetisch kontrollierte „Fixierung“ nötig, damit einzelne Produkte zur Charakterisierung isoliert werden können. Im Fall der Imine lässt sich dies durch Reduktion der C=N-Bindung zur entsprechenden Einfachbindung erreichen, wodurch eine dynamische in eine statische Aminbrücke überführt wird. So führt die Behandlung der Gleichgewichtsmischung aus der Reaktion von **130**-H·PF<sub>6</sub> mit **131/DB24C8** mit Benzolselenol zu dem „fixierten“ Diamin[2]rotaxan **134**-H·PF<sub>6</sub>, das sich in 18 % Ausbeute isolieren lässt (Schema 60).<sup>[145]</sup>

Die Iminbindung ist nicht nur wegen ihrer reversiblen Natur (Bildung/Hydrolyse) vorteilhaft, sondern auch wegen

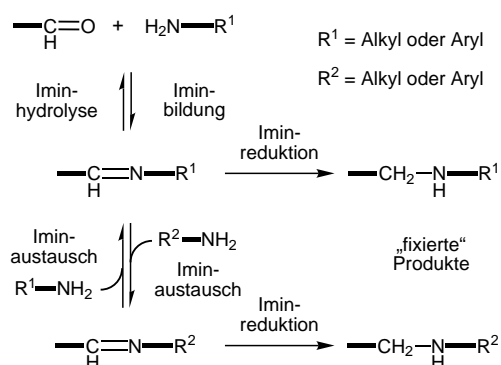


Schema 59. Dynamische Gleichgewichte im System **130**-H·PF<sub>6</sub>/**131/DB24C8** (1:2:1).<sup>[144]</sup>



Schema 60. „Fixierung“ eines dynamischen Systems durch Reduktion mit PhSeH.<sup>[144]</sup>

ihrer Fähigkeit, Austauschreaktionen mit anderen Aminen unter Bildung neuer Imine einzugehen (Schema 61). Diese Eigenschaft nutzten Rowan und Stoddart<sup>[146]</sup> zur dynamischen

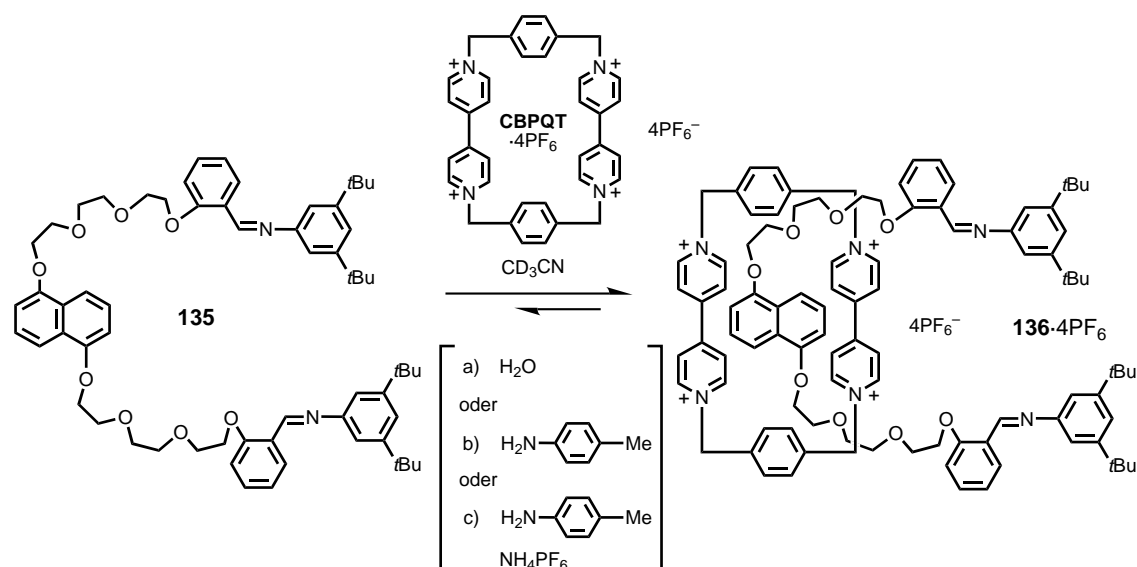


Schema 61. Einige wichtige Reaktionen mit Iminen.

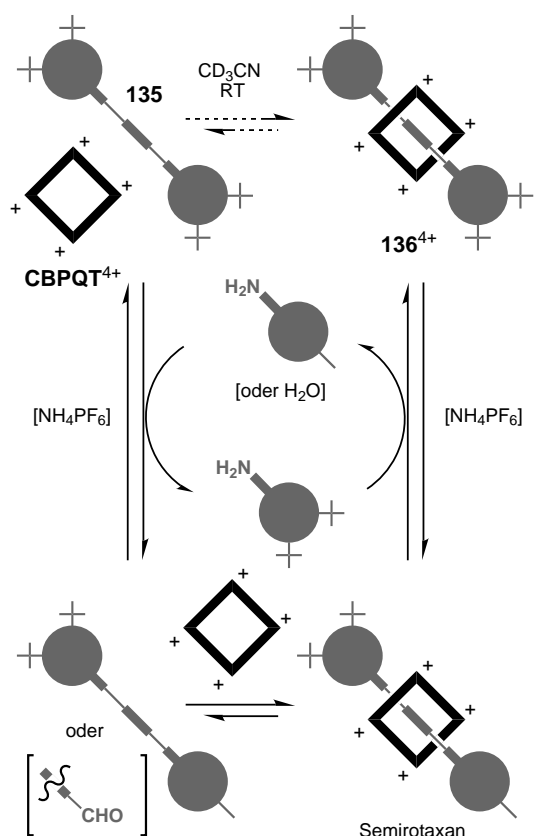
Synthese von [2]Rotaxanen, die auf der Wechselwirkung  $\pi$ -elektronenreicher Diarylether und  $\pi$ -elektronenarmer Bipyridiniumionen beruht.<sup>[147]</sup> Das tetrakationische Cyclophan **CBPQT**·4PF<sub>6</sub>,<sup>[148]</sup> bildet mit der naphthylenhaltigen Hantel **135** innerhalb von zwei Wochen das entsprechende [2]Rotaxan **136**·4PF<sub>6</sub> (Schema 62a). Da **CBPQT**·4PF<sub>6</sub> nicht über die voluminösen 3,5-Di-*tert*-butylphenyl-Stopper der Hantelkomponente gleiten kann, wird angenommen, dass die Reaktion über eine Iminhydrolyse verläuft, die durch Spuren von Wasser katalysiert wird.

Führt man das Experiment mit einer katalytischen Menge *p*-Toluidin durch, stellt sich das Gleichgewicht statt in zwei Wochen in zwei Tagen ein, was nahelegt, dass der Hauptbildungsweg zu Rotaxan über einen Imin austausch führt (Schema 62b). Nach Austausch einer der *t*Bu-substituierten Anilingroupen in **135** durch eine kleinere, Me-substituierte Gruppe kann **CBPQT**·4PF<sub>6</sub> über den Stopper zur  $\pi$ -elektronenreichen 1,5-Dioxynaphthylengruppe gleiten (Schema 63). Durch einen erneuten Imin austausch, bei dem die *p*-Methylphenylgruppe wieder durch die ursprüngliche 3,5-Di-*tert*-butylphenylgruppe ersetzt wird, wird das tetrakationische Cyclophan auf der Hantelachse eingesperrt. Führt man den Versuch außerdem in Gegenwart einer katalytischen Menge einer schwachen Säure (NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>) durch, stellt sich das Gleichgewicht in weniger als 2 h ein (Schema 62c). Dies entspricht der erwarteten Beschleunigung des Imin austauschs unter schwach sauren Bedingungen.

Um die Reversibilität dieses Systems zu verdeutlichen, wurde ein Hantelaustausch durchgeführt. Behandelt man das dynamische Diimin[2]rotaxan **137**·4PF<sub>6</sub>, das eine Phenylengruppe in der Hantel enthält, mit der naphthylenhaltigen Hantel **135** in Gegenwart von *p*-Toluidin und NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, erhält man eine Gleichgewichtsmischung aus **136**·4PF<sub>6</sub> und **137**·4PF<sub>6</sub> im Verhältnis 6:1 (Schema 64). Dieses Gleichgewicht spiegelt die höhere Bindungsaffinität<sup>[148b, 149]</sup> des Naphthylen-derivats gegenüber dem Phenylenderivat zu **CBPQT**·4PF<sub>6</sub> wider.



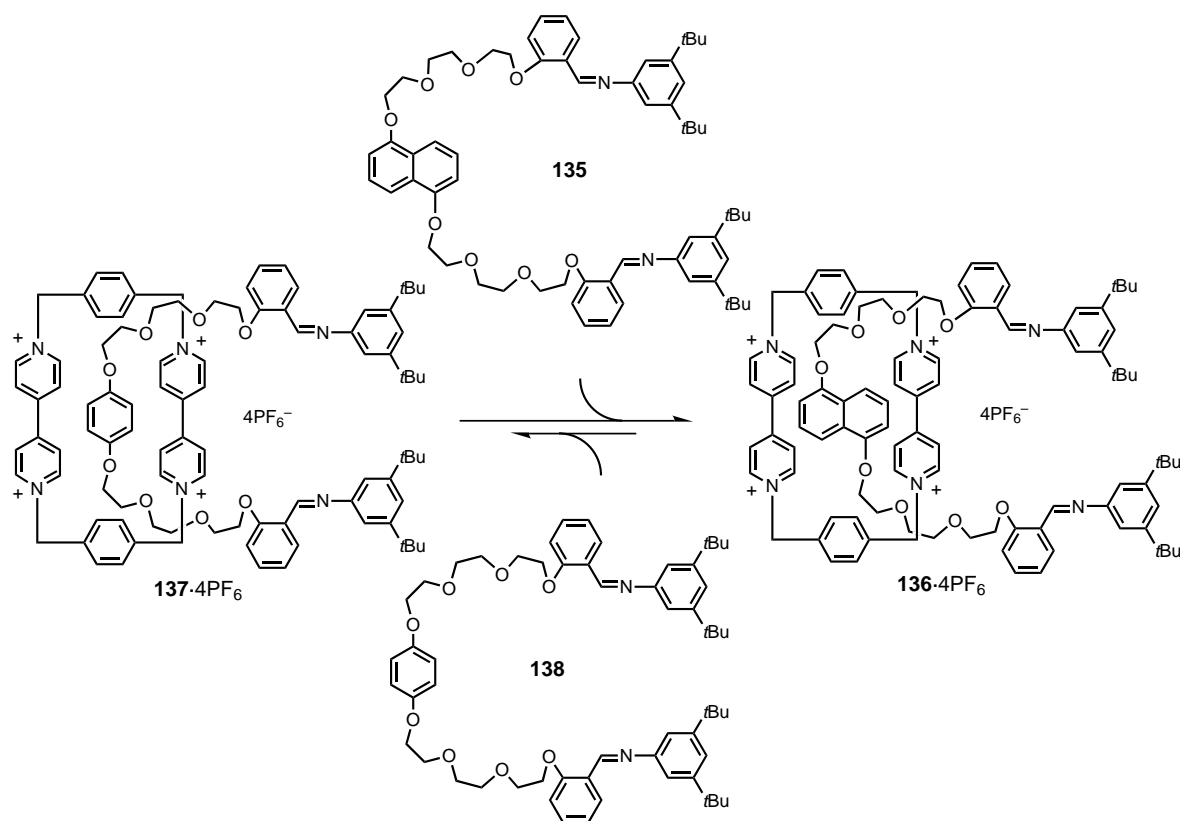
Schema 62. Die Reaktion der Diimin-Hantel **135** mit tetrakationischem **CBPQT**·4PF<sub>6</sub> in Gegenwart von a) H<sub>2</sub>O, b) *p*-Toluidin und c) *p*-Toluidin/NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> führt zu dem Rotaxan **136**·4PF<sub>6</sub>.



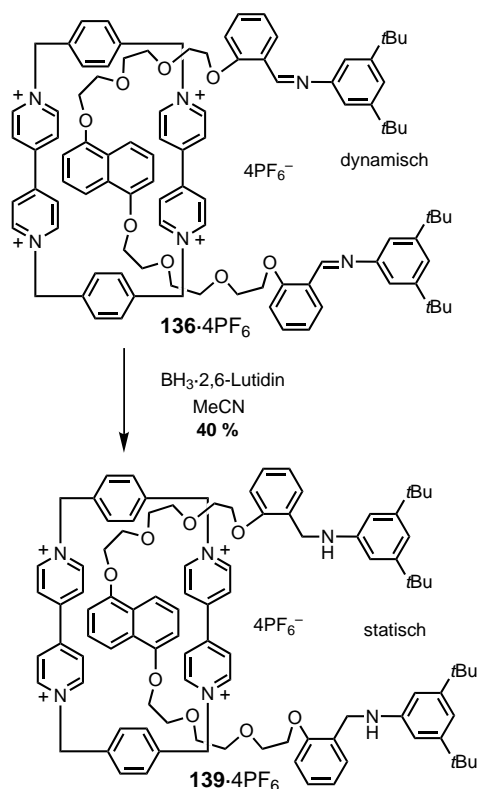
Schema 63. Vorgeschlagener Mechanismus für das Einfädeln der Diimin-Hantel **135** in das tetrakationische Cyclophan **CBPQT**<sup>4+</sup>.

Schließlich wurde auch die Möglichkeit untersucht, die Iminsysteme durch Reduktion zu den entsprechenden Aminen kinetisch abzufangen. Als Reduktionsmittel wurde  $\text{BH}_3 \cdot 2,6\text{-Lutidin}$  verwendet, das **136**·4PF<sub>6</sub> in das entsprechende fixierte **139**·4PF<sub>6</sub> mit 40% Ausbeute umwandelt (Schema 65).

Ein gemeinsames Merkmal der bisher besprochenen thermodynamisch kontrollierten Synthesen von [2]Rotaxanen besteht darin, dass die reversible kovalente Bindung innerhalb der Hantel platziert ist. Dies bedeutet, dass bei der Synthese zunächst das Einfädeln erfolgen muss und dann das Anbringen von Stoppnern.<sup>[150]</sup> Kürzlich beschrieben Stoddart et al.<sup>[151]</sup> allerdings die thermodynamisch kontrollierte Synthese eines [2]Rotaxans, das ein Dialkylammoniumion als Grundbaustein enthält (Schema 66). Der Kronenether-artige Makrocyclus **142**, erhalten aus 2,6-Formylpyridin **140** und dem Diamin **141**, wird dazu um eine Hantel geheftet.<sup>[152]</sup> Die nach 24 Stunden resultierende Gleichgewichtsmischung scheint aus einer Reihe von cyclischen und acyclischen Oligomeren zu bestehen. Die anschließende Zugabe des Dibenzylammoniums **143**·H·PF<sub>6</sub> zu dieser Gleichgewichtsmischung führt zu einem drastischen Effekt: Nach nur 4 min wird ein neuer Gleichgewichtszustand mit dem [2]Rotaxan **144**·H·PF<sub>6</sub> als Hauptkomponente erreicht. Dies lässt vermuten, dass das Dibenzylammonium die Anordnung des Makrocyclus „um sich selbst“ unter Bildung von **144**·H·PF<sub>6</sub> durch Templatbildung unterstützt. Zur kinetischen Stabilisierung von **144**·H·PF<sub>6</sub> wurden die Iminbindungen anschließend mit  $\text{BH}_3 \cdot 2,6\text{-Lutidin}$  reduziert. Erwartungsgemäß bildete sich reduziertes [2]Rotaxan. Interessanterweise wurde

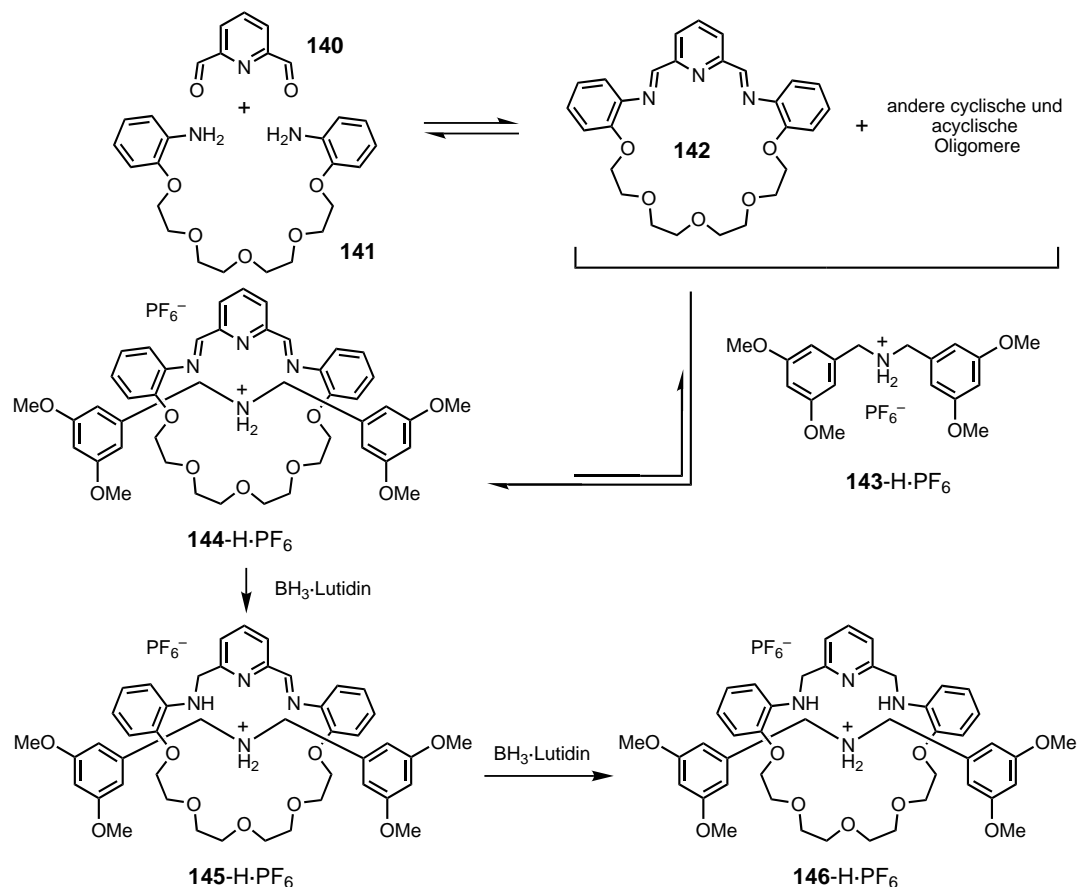


Schema 64. Durch Imin austausch/-hydrolyse lässt sich die phenylhaltige Hantel im dynamischen [2]Rotaxan **137**·4PF<sub>6</sub> durch die analoge naphthylhaltige Hantel **135** austauschen. Dabei erhält man das thermodynamisch günstigere **136**·4PF<sub>6</sub> und nichtkomplexiertes **138**.<sup>[146]</sup>



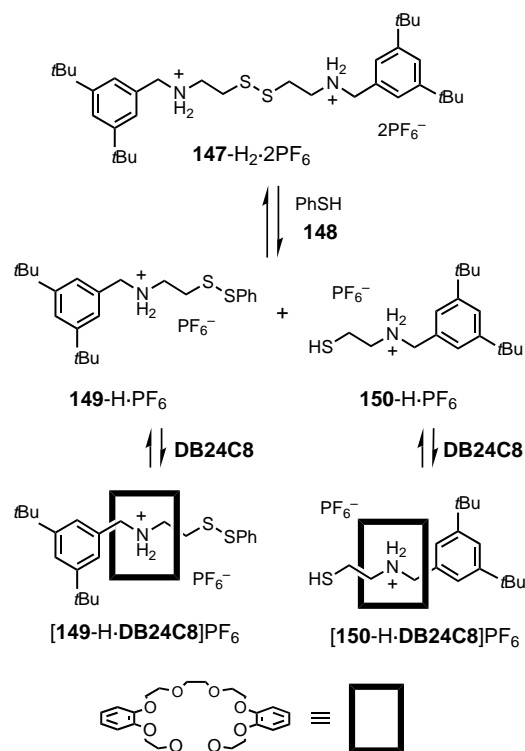
Schema 65. Fixierung von **136**·4PF<sub>6</sub>.<sup>[146]</sup>

dabei allerdings beobachtet, dass nichtumgesetztes **143**-H·PF<sub>6</sub> verbraucht wurde. Im Laufe der Reaktion wurde das gesamte **143**-H·PF<sub>6</sub> und die makrocyclischen Vorstufen über **144**-H·PF<sub>6</sub> und halbreduziertes **145**-H·PF<sub>6</sub> als Zwischenstufen in das kinetisch stabile [2]Rotaxan **146**-H·PF<sub>6</sub> überführt (Schema 66). Dies lässt den Schluss zu, dass die Reduktion der Iminfunktionen der mechanisch verknüpften Strukturen schneller abläuft als die Reduktion der Iminfunktionen der freien Makrocyclen oder der acyclischen Oligomere. Folglich wird durch Bildung des kinetisch stabilen **146**-H·PF<sub>6</sub> das Gleichgewicht zwischen „geschlüpftem“ und freiem Makrocyclus auf die Seite von **144**-H·PF<sub>6</sub> und **145**-H·PF<sub>6</sub> gezwungen. Da die Iminfunktionen der mechanisch verknüpften Strukturen aus sterischen Gründen schlechter zugänglich sind als die des freien Makrocyclen oder der acyclischen Verbindungen, nimmt man an, dass die NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-Funktionen in den Rotaxanen für eine schwach acidische Umgebung sorgen und damit den Angriff des Katalysators an die Imingruppen erleichtern. Die Gesamtreaktion, d.h. die thermodynamisch kontrollierte Bildung des Diimin[2]rotaxans, an die sich die kinetisch kontrollierte Reduktion durch Boran anschließt, erinnert an eine enzymatische Katalyse<sup>[153]</sup> oder an eine Katalyse durch Enzymmimetika.<sup>[154]</sup> Zu Beginn der Reaktion findet ein Erkennungsprozess statt, bei dem das Substrat hinsichtlich einer bestimmten Konformation präorganisiert wird, wodurch sich die Aktivierungsenergie für die eigentliche Reaktion herabsetzt.

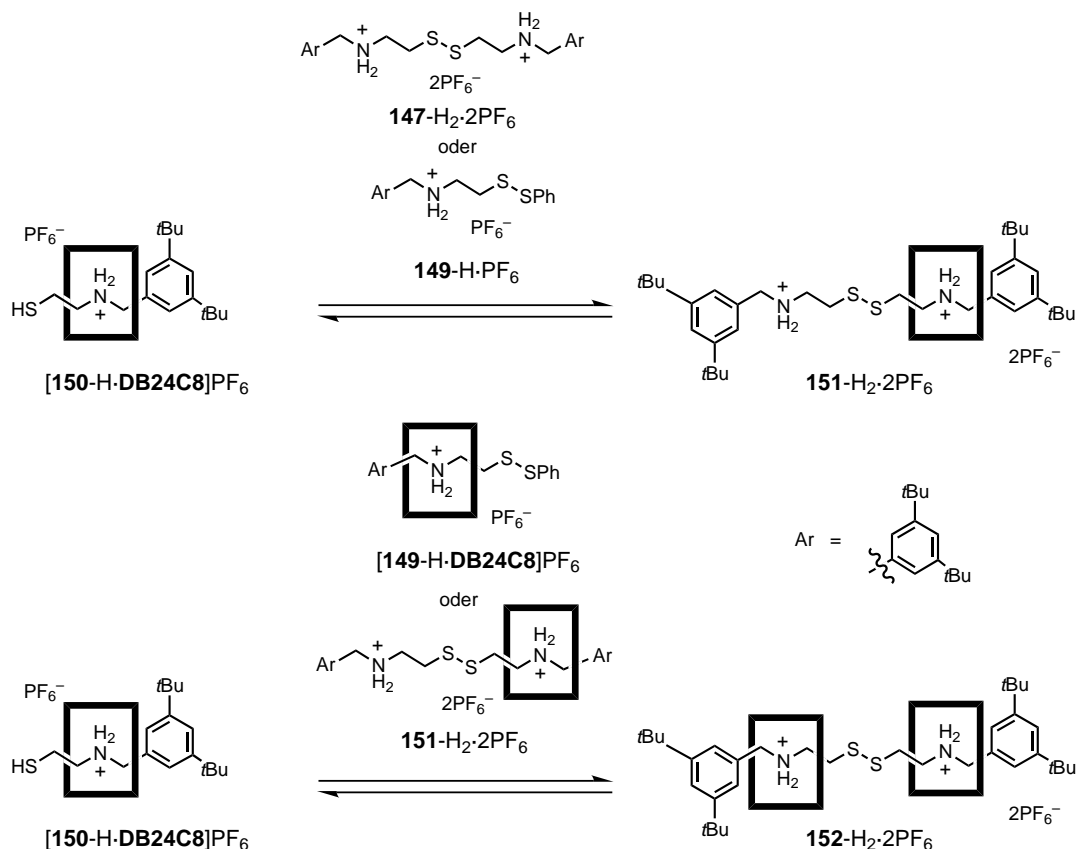


Schema 66. Die Reaktion des Makrocyclen **142** mit **143**-H·PF<sub>6</sub> führt zu einem Gleichgewicht mit dem [2]Rotaxan **144**-H·PF<sub>6</sub>. Anschließende Reduktion ergibt kinetisch stabiles [2]Rotaxan **146**-H·PF<sub>6</sub> in praktisch quantitativer Ausbeute.<sup>[151]</sup>

Nachdem Disulfidbrücken zur Synthese von Catenanen<sup>[155]</sup> und Rotaxanen<sup>[156]</sup> bereits verwendet wurden, berichteten Takata et al.<sup>[157]</sup> erstmals 2000 über den Einsatz dieser potentiell reversiblen Bindung zum thermodynamisch kontrollierten Aufbau mechanisch verknüpfter Moleküle. Sie gingen von der symmetrischen hantelförmigen Verbindung **147**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> aus, die zwei sekundäre Ammoniumionen und eine Disulfidbrücke enthält (Schema 67). **147**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> wurde mit zwei Äquivalenten des Kronenethers **DB24C8** in CD<sub>3</sub>CN umgesetzt.<sup>[143]</sup> Da die 3,5-Di-*tert*-butylphenyl-Endgruppen viel zu groß sind, um durch die Öffnung des Makrocyclus zu schlüpfen, ließ sich zunächst selbst nach Erhitzen auf 100 °C keine Rotaxanbildung beobachten. Durch Zusatz einer katalytischen Menge Thiophenol **148** bildeten sich jedoch langsam (30 Tage) ein [2]- und ein [3]Rotaxan mit Ausbeuten von 8 bzw. 58 %. Der Thiolkatalysator „öffnet“ die Disulfidbindung in der Hantel und erzeugt damit zwei Ammoniumhaltige Fäden, **149**-H·PF<sub>6</sub> und **150**-H·PF<sub>6</sub>, die sich nun in den **DB24C8**-Makrocyclus einfädeln lassen. Die nachfolgende Reaktion der Thiol-Endgruppe des gebildeten [2]Pseudorotaxans [**150**·**DB24C8**]PF<sub>6</sub> mit einer der in der Lösung vorliegenden Disulfidspezies (**147**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub>, **149**-H·PF<sub>6</sub>, [**149**·**DB24C8**]PF<sub>6</sub> oder **151**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub>) führt zur Bildung des [2]-Rotaxans **151**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> und des [3]Rotaxans **152**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> (Schema 68). Takata et al. stellten außerdem fest, dass Erhöhung der Temperatur und der Katalysatorkonzentration zu einer schnelleren Gleichgewichtseinstellung führen.<sup>[157]</sup> Bei einer Temperaturerhöhung wird dabei das Gleichgewicht



Schema 67. **147**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> reagiert mit Thiophenol **148** unter Bildung der „Halbhanteln“ **149**-H·PF<sub>6</sub> und **150**-H·PF<sub>6</sub>, die mit **DB24C8** die entsprechenden [2]Semirotaxane [**149**-H·**DB24C8**]PF<sub>6</sub> bzw. [**150**-H·**DB24C8**]PF<sub>6</sub> bilden.<sup>[157]</sup>



Schema 68. Das nach Schema 67 gebildete [2]Semirotaxan [**150**-H·**DB24C8**]PF<sub>6</sub> mit endständiger Thiolgruppe kann mit Disulfiden Austauschreaktionen unter Bildung von **151**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> und **152**-H<sub>2</sub>·2 PF<sub>6</sub> eingehen.<sup>[157]</sup>



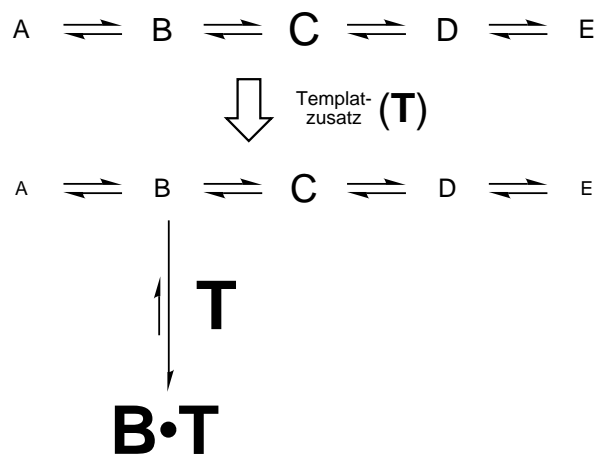
zwischen  $151\text{-H}_2 \cdot 2\text{PF}_6$  und  $152\text{-H}_2 \cdot 2\text{PF}_6$  hin zum [2]Rotaxan verschoben.

Wir wollen an dieser Stelle festhalten, dass vier der fünf in Abbildung 18 schematisch dargestellten dynamischen mechanisch verknüpften Struktur motive verwirklicht wurden. Ein dynamisches [2]Catenan, in dem jeder Ring eine oder mehrere reversibel gebildete Bindungen enthält, lässt sich zur Selbstorganisation von [2]Catenanen mit identisch aufgebauten Ringen verwenden (I).<sup>[140]</sup> Aus einem dynamischen [2]Catenan, das einen statischen und einen reversiblen Ring enthält, kann ein [2]Catenan mit unterschiedlichen Ringen erhalten werden.<sup>[135]</sup> Für die Rotaxane konnte gezeigt werden, dass sich beide Struktur motive, III und IV, erfolgreich zur Selbstorganisation dynamischer [2]Rotaxane einsetzen lassen.<sup>[144, 146, 151, 157]</sup> Die reversibel gebildete Komponente kann dabei entweder die Hantel in III oder der Ring in IV sein, was ein Einfädeln mit anschließendem Anbringen von Stoppern bzw. ein Klammern ermöglicht. Es ist anzumerken, dass das Struktur motiv V, in dem beide Komponenten des [2]Rotaxans reversibel gebildete Bindungen enthalten, mehr oder weniger redundant ist. Ein solches Struktur motiv ist lediglich für die Herstellung von [2]Catenanen mit gleichen Ringen von Interesse, die allerdings auch auf andere Weise zugänglich sind.<sup>[140]</sup> Ein [2]Rotaxan aus einem dynamischen Ring und einer dynamischen Hantel erfordert eine wohl schwierig zu realisierende Orthogonalität der reversiblen Reaktionen für jede der Komponenten, da eine gegenseitige Störung der Ring- und Hantelbildung verhindert werden muss.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Verwendung thermodynamisch kontrollierter Ansätze zur Synthese mechanisch verknüpfter rein organischer Moleküle langsam an Popularität gewinnt. Der Einsatz der Olefinmetathese,<sup>[135, 140]</sup> der Iminbildung und des Imin austauschs,<sup>[144, 146, 151]</sup> des Disulfidaustauschs<sup>[157]</sup> als reversible Schritte zur Knüpfung kovalenter Bindungen sowie verschiedener molekularer Erkennungsmotive<sup>[137, 141, 143, 147]</sup> zeigt die Allgemeingültigkeit der thermodynamisch kontrollierten Ansätze zur Synthese mechanisch verknüpfter Moleküle.

#### 4. Dynamische kombinatorische Bibliotheken

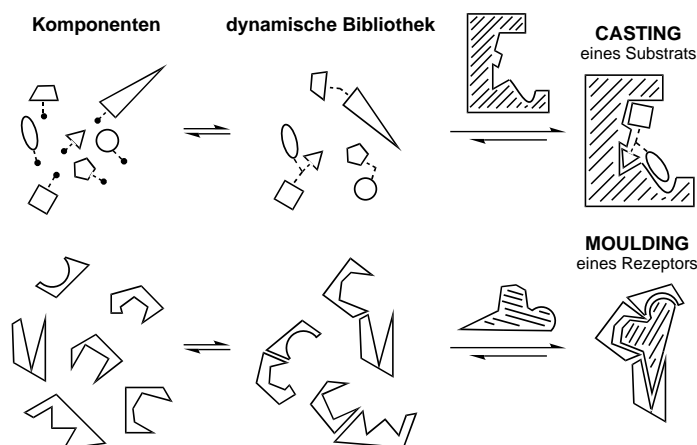
In der dynamischen Kombinatorischen Chemie (DCC) bedient man sich einer reversiblen kovalenten Chemie zum Aufbau thermodynamisch kontrollierter kombinatorischer Bibliotheken.<sup>[3, 158]</sup> Mithilfe der DCC erhält man kombinatorische Pools von Verbindungen durch Knüpfung reversibler kovalenter oder nichtkovalenter Bindungen. Eine solche Molekülsammlung wird als dynamische kombinatorische Bibliothek (DCL; dynamic combinatorial library) bezeichnet.<sup>[159]</sup> Man kann eine DCL als ein Sortiment von Aggregaten betrachten, die sich aus einer Reihe von Bausteinen reversibel bilden und die untereinander in einem thermodynamisch kontrollierten Austausch stehen (Schema 69). Da die Komponenten der Bibliothek sich über Gleichgewichtsreaktionen ineinander umwandeln lassen, führt jede Stabilisierung einer vorgegebenen Komponente der Bibliothek zu einem neuen thermodynamischen Gleichgewicht. Das Ergebnis ist in Übereinstimmung mit dem Le-Chatelier-Prinzip eine Anreicherung



Schema 69. Gleichgewichtsreaktionen innerhalb einer kombinatorischen Bibliothek; wie mit unterschiedlichen Zeichengrößen symbolisiert ist, ändern sich bei Templatzusatz die Produktkonzentrationen.

ung der stabilisierten Komponente, da deren Bildung gegenüber allen anderen möglichen Komponenten innerhalb der Bibliothek begünstigt ist.<sup>[80]</sup> Die anderen Komponenten der Bibliothek werden dabei de facto einem Korrekturlesen unterzogen und unter Bildung der bevorzugten Komponente verbraucht.

Die Stabilisierung einer Komponente der Bibliothek lässt sich durch Zusatz eines Templats erreichen. Huc und Lehn<sup>[160]</sup> unterscheiden zwei Arten der Templatbildung in DCLs: das „Casting“ und das „Moulding“ (Schema 70). Casting beschreibt einen Templateffekt, den ein Enzym, Protein oder



Schema 70. Casting und Moulding in DCLs. Beim Casting kann im Hohlraum eines Makromoleküls der optimal passende Ligand eingefangen werden, beim Moulding hingegen sucht sich der Ligand den optimal passenden Rezeptor.

anderes Makromolekül auf eine DCL ausüben kann, Moulding bezieht sich auf Reaktionen, bei denen sich Makrocyclen oder Makromoleküle um ein Templatmolekül anordnen. Die Triebkraft beider Reaktionen ist die bei der molekularen Erkennung freigesetzte Bindungsenergie. Auf diese Weise kann sich innerhalb einer DCL das für das Templat „günstigste“ Wirt- oder Gastmolekül bilden. Die Natur des eingesetzten Templats bestimmt die molekularen Funktionen,

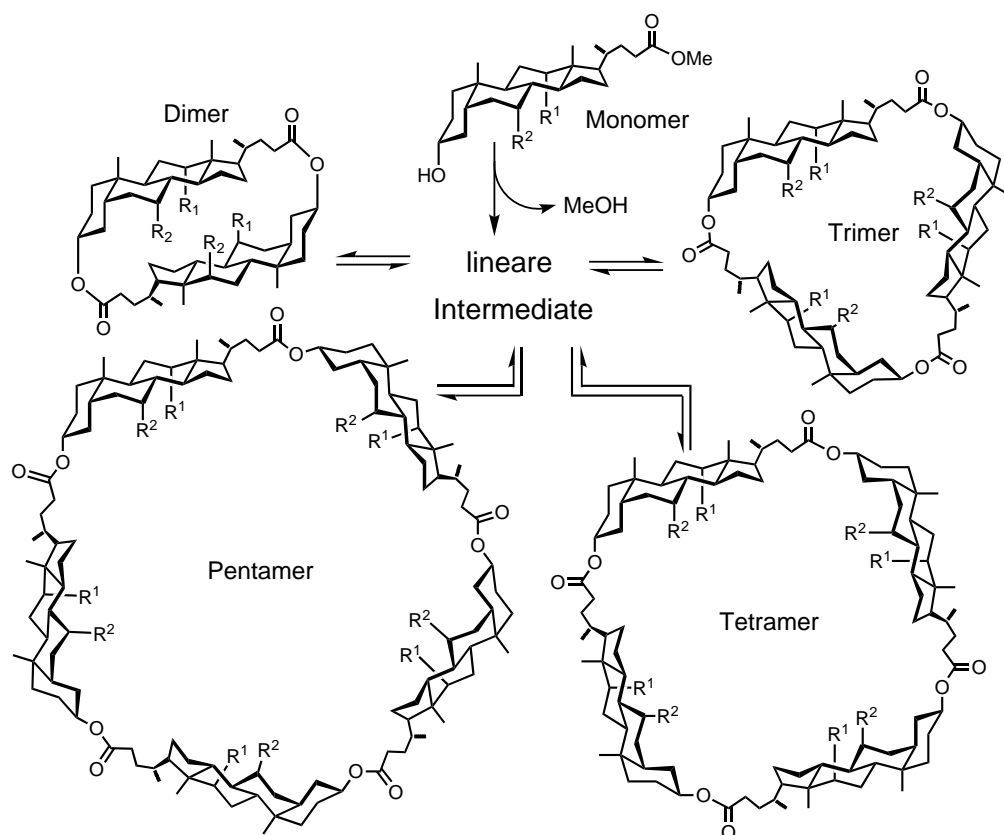
die die erkannten Wirt- oder Gastmoleküle aufweisen. Ist beispielsweise das gewählte Templat ein Analogon des Übergangszustands einer gegebenen Reaktion, so darf man erwarten, dass der Rezeptor für das Templat die Reaktion katalysiert.<sup>[158, 161]</sup> Die beim Casting ausgewählten Wirtmoleküle können Enzyminhibitoren, Wirkstoffmoleküle oder supramolekulare Sensoren sein. Die reversible Selbstorganisation von Wirkstoffmolekülen ist kein neues Konzept, sondern wurde bereits von Rideout et al.<sup>[162]</sup> erforscht (deren Arbeiten mit Kombinatorischer Chemie allerdings nichts zu tun hatten).

Der inhärente Vorteil der DCLs gegenüber ihren „statischen“ Gegenstücken besteht darin, dass nicht alle Komponenten der Bibliothek explizit identifiziert werden müssen, da das Templat direkt das bevorzugte Wirt- oder Gastmolekül identifiziert. Durch thermodynamische Kontrolle und Korrektur kann eine Bibliothek mit beispielsweise 1000 Verbindungen auf eine Handvoll Leitstrukturen mit guter Templatbindung reduziert werden. Dieser Prozess ähnelt der templat-gesteuerten molekularen Evolution, bei der durch Templateffekte ebenfalls der Anteil von Verbindungen mit guter Templatbindung erhöht wird. Alle Komponenten der DCL werden einem Screening mithilfe des Templates unterzogen, doch nur die „erfolgreichen Kandidaten“ bleiben übrig. Diese können anschließend mit üblichen Untersuchungsmethoden identifiziert werden, wodurch eine komplizierte Analyse, die bei statischen kombinatorischen Bibliotheken unumgänglich ist, vermieden wird. Dank der reversiblen Chemie lässt sich die Zahl der potentiellen Kandidaten und damit die Chance für ein Auffinden von Wirkstoffen und

Katalysatoren erhöhen, ohne dass die Identifizierung und Isolierung von Leitstrukturen wesentlich schwieriger wird.

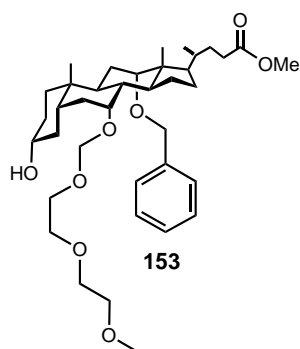
Das Verschieben von Gleichgewichten durch Einwirkung zusätzlicher, bindender Komponenten hat eine lange, wenn auch bruchstückhafte Geschichte. Die ersten Arbeiten, in denen dieses Konzept formuliert und verallgemeinert wurde, erschienen Mitte der 90er Jahre; wir konnten zum Beispiel zeigen,<sup>[163]</sup> wie sich durch „lebende“ Makrolactonisierung von Cholsäure-Bausteinen ineinander umwandelbare cyclische Oligocholate mit einer thermodynamisch kontrollierten Produktverteilung bilden. Die Bausteine bestanden aus Monomeren mit AB-Muster, wobei sich beide zur reversiblen Bindungsbildung erforderlichen funktionellen Gruppen im gleichen Molekül befanden. Prinzipiell lassen sich die Öffnungen von Makrocyclen als Hohlräume auffassen, in denen katalytische Prozesse stattfinden können. Die cyclischen Produkte (cyclisches Dimer, Trimer, Tetramer, Pentamer und in geringem Ausmaß höhere Oligomere) lassen sich durch basenkatalysierte Umesterung ineinander überführen, bleiben in Abwesenheit eines Katalysators aber unverändert (Schema 71).

Dieses einfache Beispiel wurde mittlerweile auf Systeme ausgedehnt, mit denen aus einem einfachen Baustein Bibliotheken von mehr als vier Makrocyclen aufgebaut werden. Die Chemie ist immer die gleiche, und ein breites Spektrum von Molekülgerüsten mit Hydroxy- und Methylester-Funktionen kann durch Umesterung in diverse DCLs aus cyclischen Oligomeren überführt werden. Molekülgerüste auf der Basis von Cholat, Xanthen<sup>[112]</sup> sowie Cinchona-<sup>[164]</sup> und Ephedra-Alkaloiden<sup>[165]</sup> wurden von uns synthetisiert, und die aufge-



Schema 71. Gleichgewichtsmischung aus cyclischen Steroidoligomeren, die sich durch Umesterungen ineinander überführen lassen.

bauten DCLs wurden untersucht. Austausch und Einstellung thermodynamischer Gleichgewichte konnten für Mischungen cyclischer Oligomere nachgewiesen werden, die sich in „Umesterungs-DCLs“ des Cinchona-Alkaloids (Schema 42) und von Monomeren auf Cholat-Basis bilden.<sup>[110, 163]</sup>



Es wurden Versuche unternommen, die Produktverteilung von Bibliotheken zu beeinflussen, die mithilfe von Umesterungen aufgebaut wurden. Brady und Sanders<sup>[159]</sup> beobachteten, dass man die Produktverteilung einer aus dem Cholatderivat **153** gebildeten DCL durch Zugabe von Alkalimetallionen zum Gleichgewichtsgemisch beeinflussen kann. Als ein allgemeiner Trend lässt sich beobachten, dass Natriumionen die Bildung größerer Makrocyclen begünstigen, während größere Ionen wie Cs<sup>+</sup> die Produktverteilung hin zu kleineren Makrocyclen verschieben.

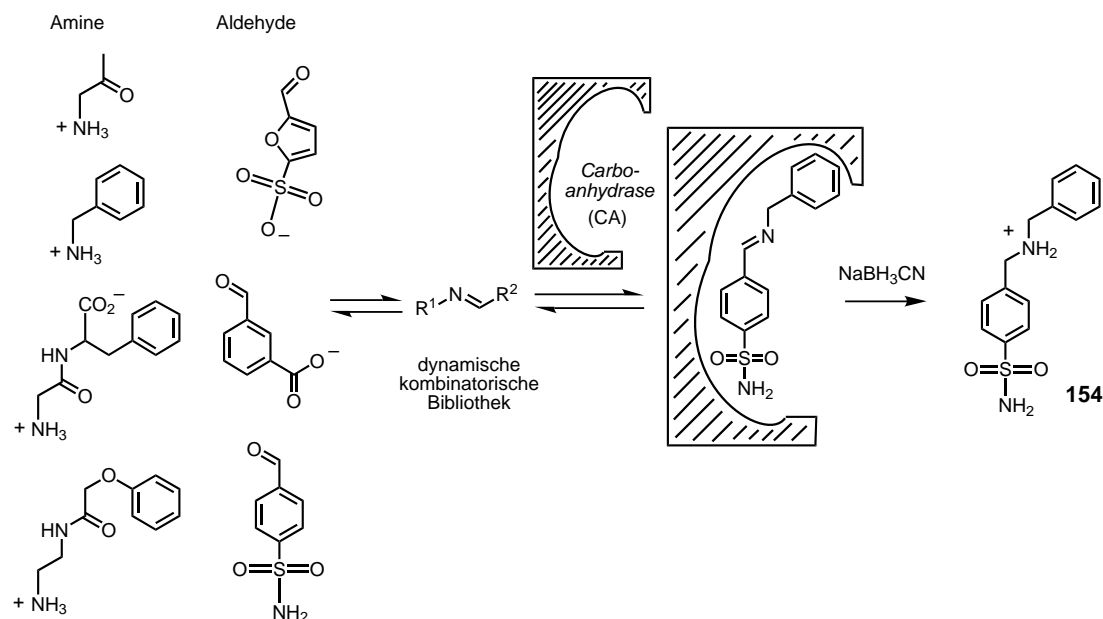
Zwar konnte gezeigt werden, dass der Aufbau von DCLs auf Basis von Umesterungen prinzipiell funktioniert, allerdings müssen einige Einschränkungen bei der Anwendung dieser Austauschreaktionen in Kauf genommen werden, die mit den erforderlichen Reaktionsbedingungen zusammenhängen. So wird die Umesterung mit Kaliummethoxid katalysiert und läuft in Gegenwart von [18]Krone-6 in Toluol unter Rückfluss ab. Unter diesen Bedingungen ist die Nutzung vieler funktioneller Gruppen, die bei der Templaterkennung möglicherweise eine Rolle spielen, ausgeschlossen, und die hohen Temperaturen wirken sich zudem fatal auf die supramolekularen Wechselwirkungen aus.

Die Überlegungen anhand dieser Umesterungen verdeutlichen einige der vielen Anforderungen an eine reversible Reaktion zum Einsatz in der DCC.<sup>[158f]</sup> Vor allem muss die

Austauschgeschwindigkeit in einem Bereich liegen, der sicherstellt, dass Korrekturlesen und Korrigieren in einer angemessenen Zeit ablaufen. Mit Reaktionen, bei der sich das thermodynamische Gleichgewicht nicht innerhalb von Wochen bis Monaten einstellt, könnte man kaum etwas anfangen. Es muss möglich sein, den Austausch anzuhalten, denn sonst stellen sich nach Entfernen des Templats einfach wieder die selben Gleichgewichte ein wie vor der Zugabe, da das System ja nach wie vor thermodynamisch kontrolliert ist. Ist das System aber erst einmal kinetisch stabilisiert, kann man das Templat entfernen und eine stabile Bibliothek aus Verbindungen mit gewünschten/geplanten Eigenschaften erhalten. Da der Einfluss des Templats auf die Produktverteilung der DCL von der molekularen Erkennung zwischen dem Templat und den Komponenten der Bibliothek abhängt, müssen sich außerdem die Bedingungen, die den Austausch beeinflussen, mit den Bindungsereignissen vertragen. Im Allgemeinen schließt dies ein Arbeiten bei höheren Temperaturen aus und erfordert eine hohe Toleranz gegenüber einer großen Zahl von Funktionalitäten.

Die Balance zwischen kinetischer Labilität und Stabilität ist empfindlich. Zahlreiche Reaktionen erwiesen sich als geeignet für einen Einsatz in der DCC, darunter die Transiminierung, der Disulfidaustausch, die Peptidbildung und -hydrolyse sowie der Allylester-austausch. Beträchtliches Interesse galt der Transiminierung von C=N-Bindungen in Iminen, Oximen und Hydrazonen. Der Imin-austausch ist gut untersucht und wurde vielfach zur Bildung cyclischer Liganden für Übergangsmetalle angewendet (siehe Abschnitt 3.1).<sup>[166]</sup>

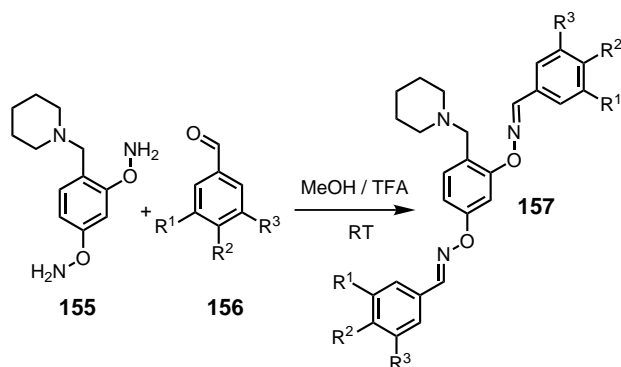
Imine wurden zum ersten Mal im Zusammenhang mit der DCC von Huc und Lehn untersucht.<sup>[160]</sup> Es wurde eine virtuelle kombinatorische Bibliothek aus Iminen beschrieben, deren Zusammensetzung durch eine als „molekulare Falle“ dienende Carboanhydrase (CA) beeinflusst wurde. In Gegenwart von CA, das als „Gussform“ diente, wurde eine Bibliothek aus zwölf Iminen und sieben Stammverbindungen hergestellt (Schema 72). Im Sinne des Schlüssel-Schloss-



Schema 72. Bildung einer dynamischen kombinatorischen Imin-Bibliothek aus vier Aminen und drei Aldehyden.

Prinzips erhöhte sich in Gegenwart von CA die Konzentration des bevorzugten „Schlüssels“ **154** etwa auf das Doppelte gegenüber Versuchen ohne CA. In einem zweiten Versuch wurde die DCL in Gegenwart von CA und dem CA-Inhibitor Hexyl-4-sulfamoylbenzoat aufgebaut. Der Inhibitor reduzierte den Einfluss des Enzyms auf die Produktverteilung, was zweifelsfrei zeigt, dass die Erhöhung der Konzentration von **154** durch CA verursacht wird. Man sollte jedoch beachten, dass die Analyse an einer „statischen“ kombinatorischen Bibliothek durchgeführt wurde. Der Imin austausch verläuft bei Raumtemperatur ungehindert, oft sogar ohne Katalysator, sodass die ursprüngliche dynamische kombinatorische Bibliothek in Abwesenheit von CA wiederhergestellt wird. Zur Analyse der Bibliothek war es daher notwendig, die Imingruppen mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zu reduzieren.

Es wird allgemein angenommen,<sup>[167]</sup> dass man die  $\text{C}=\text{N}$ -Bindungen reduzieren muss, wenn man kinetisch stabile Verbindungen erhalten will. Allerdings haben auch in Form von Oximen und Hydrazonen stabilisierte Imine mittlerweile großes Interesse auf sich gezogen.<sup>[168]</sup> Diese können kinetisch inerte Produkte liefern, ohne dass eine Reduktion mit den damit häufig verbundenen Geometrieänderungen und Änderungen der elektronischen Eigenschaften notwendig ist. Eliseev et al.<sup>[169]</sup> untersuchten *O*-Aryl- (**157**) und *O*-Alkyl-oxime zum Aufbau von DCLs. Hierbei wurde ein aromatisches Grundgerüst mit zwei Aminoxygruppen (**155**) mit einem Pool aromatischer Aldehyde (**156 A–K**) kondensiert (Schema 73). Die vollständige kombinatorische Bibliothek unter Verwendung sämtlicher Bausteine wurde nicht beschrieben, da ähnliche Molekulargewichte der Produkte eine zweifelsfreie Charakterisierung der Bibliothek verhinderten. Eine Analyse von Unterbibliotheken ergibt, dass sämtliche möglichen Produkte im vollständigen kombinatorischen Pool thermodynamisch und kinetisch zugänglich sind. Die Autoren beschreiben auch eine ausführliche kinetische Untersuchung

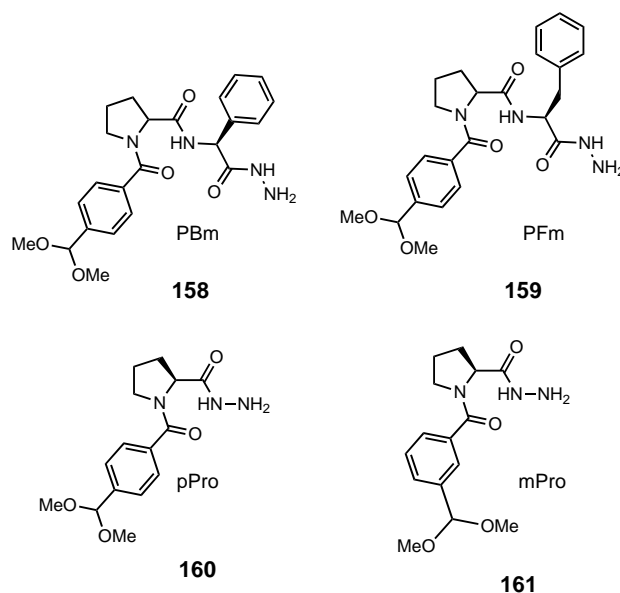


	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>A</b>	H	H	H	<b>G</b>	H	OH	OH
<b>B</b>	H	H	OH	<b>H</b>	H	OH	OEt
<b>C</b>	H	OH	H	<b>I</b>	H	OMe	OH
<b>D</b>	H	OH	Me	<b>J</b>	H	NHAc	H
<b>E</b>	Me	OH	Me	<b>K</b>	H	OAc	H
<b>F</b>	OH	Me	OH				

Schema 73. Aufbau einer dynamischen kovalenten Oxim-Bibliothek.

des Oximaustauschs und konnten daraus ableiten, dass der Austausch erhöhte Temperaturen von 60 °C erfordert.<sup>[170]</sup>

Die Bildung diverser dynamischer kombinatorischer Bibliotheken aus Pseudopeptid-Makrocyclen mithilfe eines Hydrazonaustauschs, erwies sich als außergewöhnlich erfolgreich.<sup>[171]</sup> Der Hydrazonaustausch verläuft unter leicht sauren Bedingungen bei Raumtemperatur und wird durch Entfernung der Säure angehalten. Daher können Hydrazone, anders als Imine und Oxime, bei Raumtemperatur austauschen und bei hohen pH-Werten kinetisch stabile Produkte liefern. Eine Reihe von Aminosäuren, **158–161**, wurde mit



einer als Dimethoxyacetal geschützten Formylgruppe und einer Hydrazidfunktion versehen. Bei Behandlung mit TFA wird die Formylfunktion entschützt und der nachfolgende Hydrazonaustausch katalysiert. Behandelt man die Monomere **158** und **159** (5 mM) separat mit TFA, erhält man laut Massenspektrum eine breite Verteilung cyclischer Verbindungen vom Monomer bis mindestens zum 13-mer. Diese aus einem einzigen Baustein abgeleitete Diversität ist zwar eindrucksvoll, allerdings sollte man bedenken, dass zwei oder gar mehrere Bausteinen zu einem Explodieren der kombinatorischen Diversität führen. Aus nur zwei Aminosäurebausteinen bildet sich demgemäß eine Bibliothek mit mehr als 130 nachweisbaren cyclischen Verbindungen (bis hin zu Undecameren; Abbildung 19). Die kombinatorische Diversität geht über die massenspektrometrisch identifizierten Kombinationen sogar hinaus.

Mit dem Einsatz dieser Hydrazonchemie sollte man den gesamten Bereich von Isomeren, d.h. Konfigurations- (*cis-trans*), Konformations- und Konstitutionsisomere, darstellen können. So besteht beispielsweise ein aus den Bausteinen A und B gebildetes Pentamer  $\text{A}_3\text{B}_2$  aus zwei Konstitutionsisomeren, *cyclo-AAABB* und *cyclo-ABABA*. Mit Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) konnte gezeigt werden,<sup>[172]</sup> dass in DCLs mit Hydrazon-verknüpften Pseudopeptiden Sequenzisomere vorliegen. Die Reversibilität ließ sich durch Mischen zweier getrennt gebildeter Bibliotheken von **158** und

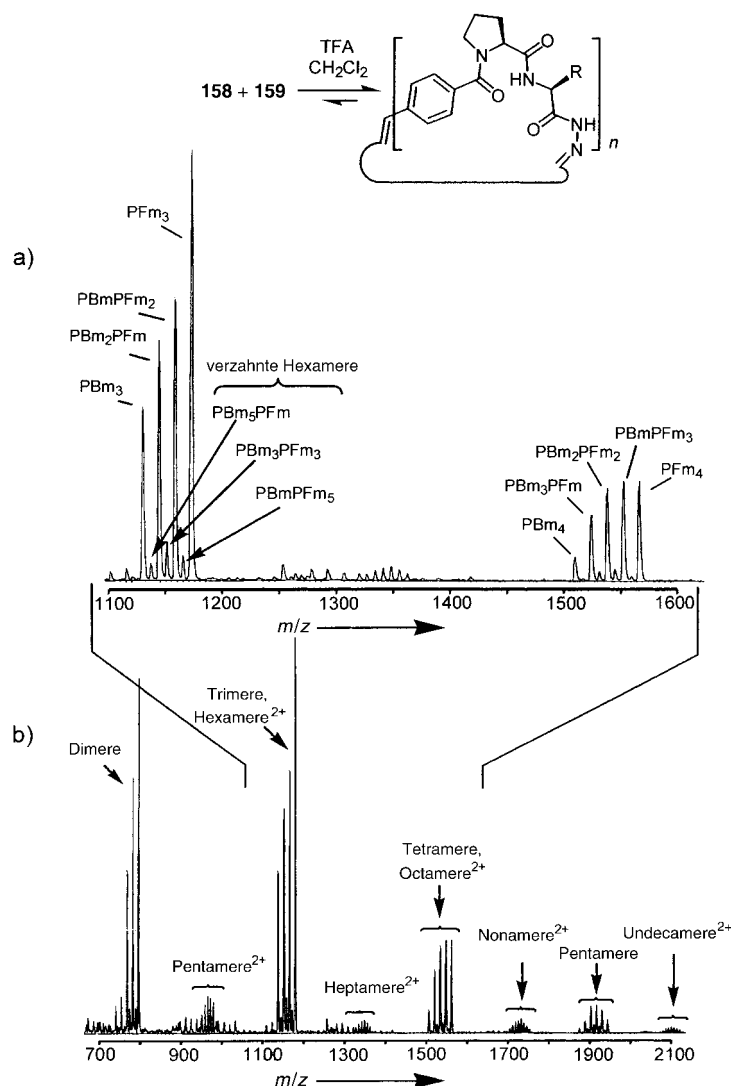


Abbildung 19. a) Vergrößerter Ausschnitt aus dem Massenspektrum bei einer gemischten Cyclisierung von **156** und **157**; b) das vollständige Massenspektrum im Bereich  $m/z$  700–2100.

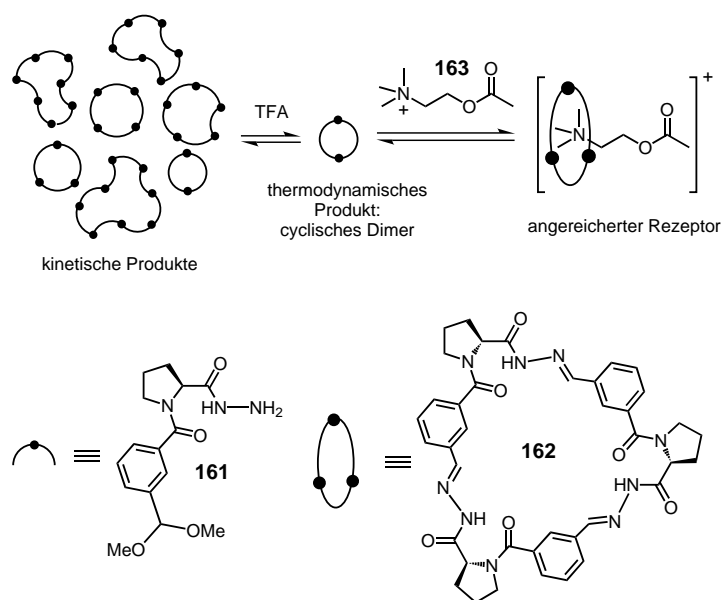
**159** nachweisen. Obwohl man in den separaten Bibliotheken keine Monomere oder linearen Verbindungen nachweisen kann, findet nach Mischen Hydrazonaustausch unter Aufbau einer vollständig gemischten dynamischen kovalenten Bibliothek statt. Behandelt man separate Bibliotheken aus cyclischem **158** oder **159** mit Triethylamin, kommt der Austausch zum Stillstand, und ein Mischen der beiden Lösungen liefert keine gemischten cyclischen Oligomere.

DCLs aus Hydrazon-verknüpften Pseudopeptiden liefern einige der bemerkenswertesten Beispiele für den Einsatz von Templaten in der DCC. Cyclisiert man das Monomer **161** unter milden katalytischen Bedingungen, entsteht eine Reihe kinetisch kontrollierter Zwischenprodukte, die vom cyclischen Dimer bis zum cyclischen 15-mer reicht. Diese werden thermodynamisch kontrolliert korrekturgelesen, wobei sich überwiegend das cyclische Dimer (>90%) bildet. Noch bedeutender ist, dass die Zugabe eines *N*-Methylammoniumsalzes zu dieser DCL zu einer Änderung der Produktverteilung führt, wobei sich

ein einziges Konformer des cyclischen Trimeren **162** als das Hauptprodukt bildet (Schema 74).<sup>[173]</sup>

Wenn man den Neurotransmitter Acetylcholin **163** als Templat verwendet, beobachtet man eine Verschiebung der Produktverteilung hin zu 90% cyclischem Trimer. Die Bindung zwischen dem Templat und dem cyclischen Trimer konnte NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abbildung 20). Die dynamische kovalente Bibliothek stellt sich so darauf ein, dass sie den Rezeptor, der an **163** bindet und der zu Beginn nur als Nebenprodukt vorlag, um den Faktor 50 anreichert. Eine Erweiterung der Diversität mit mehr Bausteinen sollte zum Auffinden besserer Rezeptoren für Acetylcholin und andere biologisch relevante Moleküle führen.

Versuche von Furlan et al.<sup>[174]</sup> mit der „**160**-Bibliothek“ zeigen, dass [18]Krone-6 die Produktverteilung beeinflussen kann. [18]Krone-6 bildet mit der protonierten Hydrazino-Endgruppe (zugänglich in linearen Zwischenprodukten, die durch Hydrazonaustausch aus dem Makrocyclus **164** entstehen) einen Komplex, wodurch das Addukt **165**·[18]Krone-6 angereichert wird (Schema 75). Eine Verbindung, die anfangs in massenspektrometrisch und HPL-chromatographisch nicht nachweisbaren Mengen vorliegt, wird dabei durch Zugabe eines Kronenethers zum Hauptprodukt (67%) der DCL. Die ursprüngliche Produktverteilung lässt sich durch Zugabe von Kaliumionen, die in einer Konkurrenzreaktion an [18]Krone-6 binden, wiederherstellen. Weiterhin gelang durch Zugabe von  $Li^+$  zu dynamischen Bibliotheken von **164** eine Eintopfsynthese und die Isolierung eines neuen Rezeptors für  $Li^+$  in präparativem Maßstab.<sup>[175]</sup> Der Rezeptor **164** mit  $n = 3$ , der in seiner Größe einem cyclischen Nonapeptid entspricht, ist recht flexibel und ändert seine Kon-



Schema 74. Cyclisierung von **161** mit anschließendem Korrekturlesen und Reaktion der DCL mit einem Templat; beim Korrekturlesen bildet sich das thermodynamisch bevorzugte cyclische Dimer als Hauptprodukt. Durch Zusatz von **163** als Templat wird das cyclische Trimer angereichert.

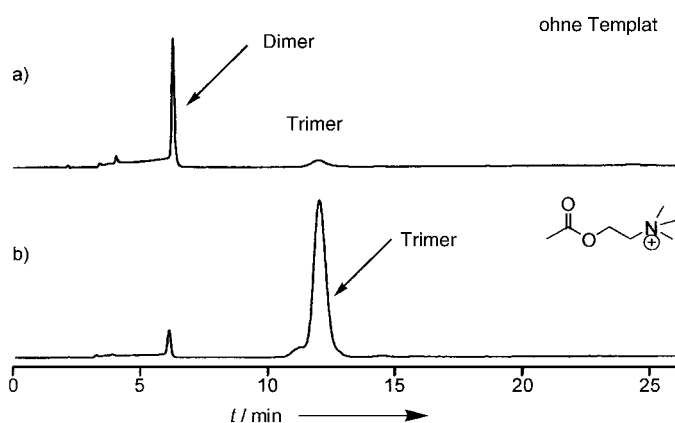
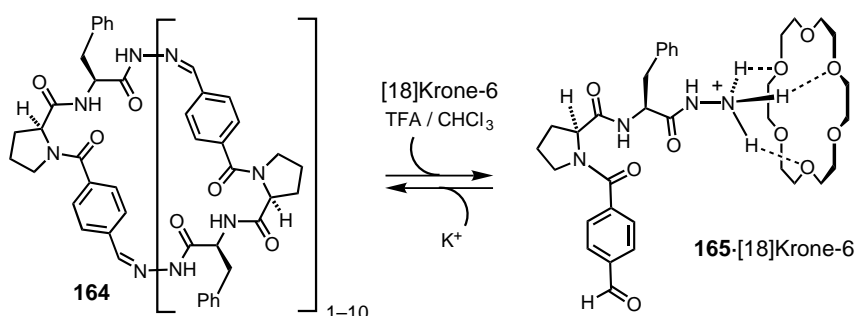


Abbildung 20. a) HPLC-Analyse der ohne Templat ausgeführten Cyclisierung von **161** nach 2 Tagen. b) Cyclisierung von **161** unter den gleichen Bedingungen in Gegenwart von 2 Äquivalenten Acetylcholin **161**.



Schema 75. Anreicherung des linearen Monomers (gebildet aus **164**) durch Zugabe von  $[18]\text{Krone-6}$  unter Bildung von  $165 \cdot [18]\text{Krone-6}$ . Die ursprüngliche Produktverteilung kann durch Zugabe von Kaliumionen wiederhergestellt werden.

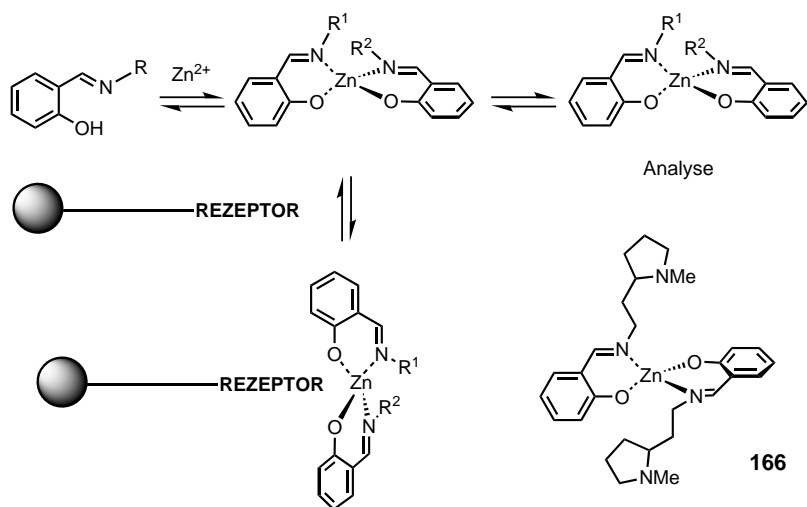
formation bei der Komplexbildung, sodass seine Synthese durch Design ausgesprochen schwierig gewesen wäre. Dies zeigt das Potential des dynamischen kombinatorischen Ansatzes zur Entdeckung neuer Rezeptoren, die mit klassischen Verfahren kaum auffindbar sind.

Der Hydrazonaustausch erweist sich eindeutig als eine ideale Reaktion für die dynamische kovalente Chemie. Der Austausch ist schnell und verläuft bei Raumtemperatur in Gegenwart von katalytischen Mengen TFA.<sup>[176]</sup> Prinzipiell lässt sich die kombinatorische Diversität und die Reaktion mit einem Templat aus einfachen Bausteinen über Hydrazonbildung/-austausch realisieren. Die Synthese von Bausteinen mit funktionellen Gruppen für den Aufbau von DCLs auf der Basis der Hydrazonchemie ist einfach und vielfältig anwendbar. Der Einsatz der Hydrazonchemie für den Aufbau von DCLs wurde bereits mit beachtlichem Erfolg mithilfe von Cholsäure-Gerüsten erforscht.<sup>[177]</sup>

Der relative Anreicherungsgrad in einer dynamischen Bibliothek hängt von den Unterschieden in den Bindungsaffinitäten der einzelnen Komponenten zum Templat ab. Eine kürzlich von Moore und Zimmerman<sup>[178]</sup> veröffentlichte theoretische Analyse zum Ein-

fluss einer Ligandenuntergruppe mit unterschiedlichen Bindungskonstanten auf die Sequenz eines dynamischen Copolymers bestätigte, dass sich das Gleichgewicht verschieben lässt. Die Anreicherung in einem solchen System wäre allerdings aufgrund der Konkurrenz schwächer bindender Liganden, die in größerer Zahl vorkommen, auf etwa zwei Größenordnungen beschränkt. Dies sollte zwar für eine vorläufige Identifizierung des idealen Bindungspartners genügen, doch eine Synthese der gewünschten Verbindung wird man möglicherweise auf einem konventionellen Weg durchführen müssen. Dies verdeutlicht, dass eine sorgfältige Planung der Bibliothek mit Komponenten hoher funktionaler Diversität und deutlich unterschiedlicher Affinität zum Substrat notwendig sein dürfte. Ein weiterer Ansatz könnte sein, eine Art kinetische Anreicherung zur Verschiebung des Gleichgewichts einzusetzen.<sup>[80]</sup>

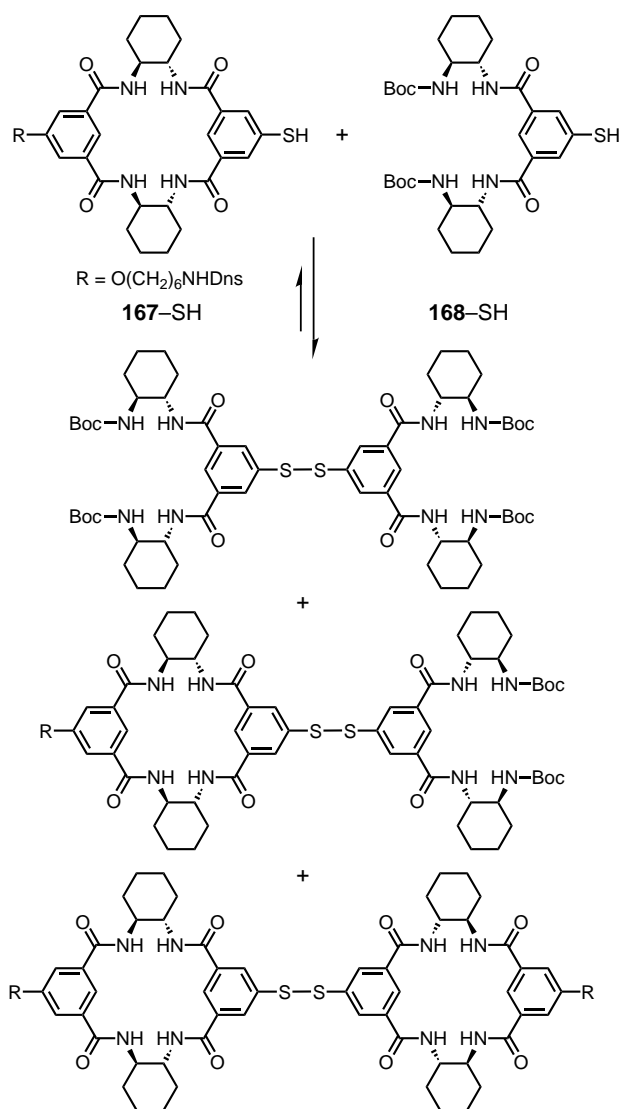
Die Herausforderung besteht darin, Moleküle zu finden, die ein breiteres Spektrum an Funktionalitäten haben und von größerem Interesse sind – vielleicht über kombinatorische Bibliotheken höherer Diversität. Ein entsprechender Ansatz zur Selektion von Leitstrukturen aus diversen DCLs besteht in der Verwendung festphasengebundener Template oder Reagentien. So konnte man an Harz immobilisierte doppelsträngige DNA erfolgreich zur Identifizierung von Liganden benutzen, die eine hohe Affinität zu homopolymerer doppelsträngiger DNA aufweisen.<sup>[179]</sup> Eine Gleichgewichtsmischung aus 36 Bis(salicylaldehyd)-Zink-Komplexen, gebildet bei der Kondensation von Aldehyden mit Aminen, wurde mit einem Celluloseharz inkubiert, an das doppelsträngige (dT·dA)-DNA-Oligomere gebunden waren (Schema 76). Nach Eluieren erhielt man eine Produktverteilung, die sich von der Verteilung der Kontrollbibliothek unterschied. Eine geringere Konzentration einer gegebenen Komponente der Bibliothek würde bedeuten, dass diese noch am Harz gebunden ist.



Schema 76. Die Bildung einer Gleichgewichtsmischung aus Bis(salicylaldehyd)-Zink-Komplexen. Ein breites Spektrum von Substituenten R erzeugt die kombinatorische Diversität.

Tatsächlich konnte in diesem Versuch der Komplex **166** mit hoher Affinität zu DNA identifiziert werden.

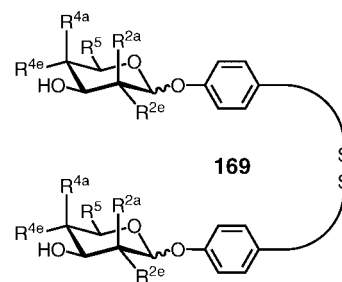
Der Disulfidaustausch<sup>[180]</sup> ist ebenfalls eine vielversprechende Reaktion für die dynamische kovalente Chemie. Zwar tauschen Disulfide bei mäßigen bis hohen pH-Werten ( $\geq 7$ ) schnell aus, bei niedrigen pH-Werten ( $< 5$ ) jedoch ist die Disulfidbindung stabil. Die explizite Untersuchung der Reaktion für ihre Anwendung in der DCC wurde zuerst von Still und Hioki durchgeführt,<sup>[181]</sup> die einen Weg zur Selektion und Anreicherung eines Rezeptors für das Tripeptid D-Pro-L-Val-D-Val entwickelten. Die Autoren stützten sich auf eine frühere Arbeit, in der Moleküle mit verbrückten Oligomeren aus Isophthalsäuren und *trans*-1,2-Diaminen als hoch sequenzselektive Rezeptoren für Peptide identifiziert wurden,<sup>[182]</sup> um eine hierzu analoge Strategie zum Aufbau einer dynamischen kovalenten Bibliothek zu entwickeln. Dazu wurden zwei Thiolderivate synthetisiert, deren Rezeptorkerngerüst cyclischen Oligomeren aus Isophthalsäuren und *trans*-1,2-Diaminen entspricht, **167** und **168** (Schema 77).



Schema 77. Aus den Thiolen **167**-SH und **168**-SH ließ sich eine DCL aufbauen und zur Identifizierung eines Rezeptors für das Tripeptid D-Pro-L-Val-D-Val einsetzen.

Aus **167** und **168** wurde das gemischte Disulfid **167**-SS-**168** gebildet, das nicht an das polymerfixierte Tripeptid D-Pro-L-Val-D-Val-PS bindet. Äquibrierung von **167**-SS-**168** in Gegenwart von **168**-SH/Et<sub>3</sub>N führte zur Bildung von Homodisulfiden mit einer Gleichgewichtskonstanten für die Austauschreaktion von 1.8. In Gegenwart von D-Pro-L-Val-D-Val-PS verschob sich das Gleichgewicht zugunsten des Peptid-gebundenen Rezeptors **167**-SS-**167** ( $K = 32$  gegenüber 1.8 für die Reaktion ohne Templat). Wichtig ist hier die Tatsache, dass die Peptidsequenz als Templat an einem Polymerharz fixiert ist und so die Aufbereitung des Peptid-rezeptors möglich ist. Spült man mit CHCl<sub>3</sub>, so werden alle nichtgebundenen Verbindungen eluiert. Durch anschließendes Spülen mit DMF wird der Peptid-gebundene Rezeptor in 97.5 % Reinheit extrahiert.

Der Disulfidaustausch kann auch in Wasser durchgeführt werden, was den Zugang zu vielen biomimetischen Systemen eröffnet. Erst kürzlich nutzten Lehn und Ramström<sup>[183]</sup> den Disulfidaustausch zur Entwicklung eines Prozesses, der sehr eng mit dem Casting-Prozess unter Verwendung von Carboanhydrase in einer DCL auf Iminbasis verwandt ist. In diesem Fall diente das Lectin Concanavalin A (ConA) zur Anreicherung eines Kohlenhydrats als Gastmolekül aus einem Pool Disulfid-verbrückter Zuckerreste (**169**; Schema 78). An Sepharosekügelchen gebundenes ConA wurde zu



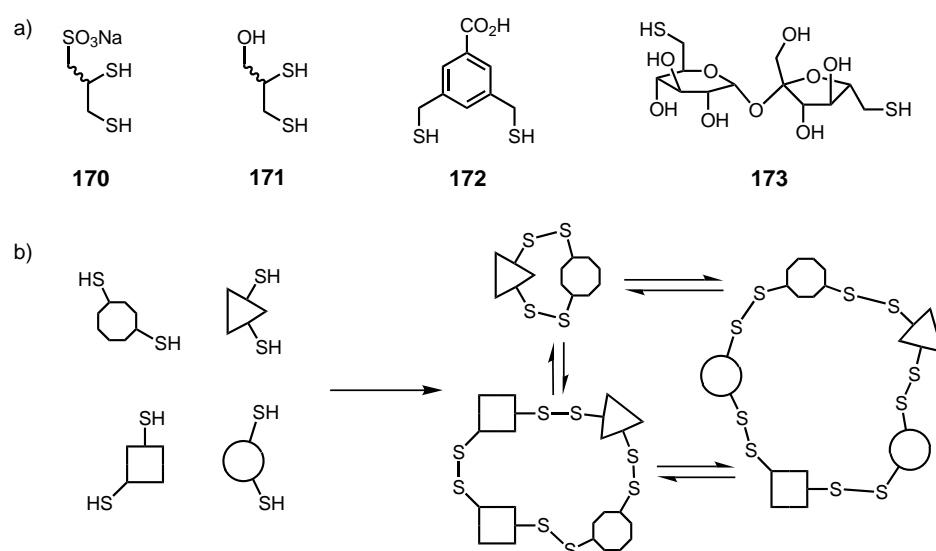
Verbindung	$\alpha/\beta$	R <sup>2a</sup>	R <sup>2e</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4e</sup>	R <sup>5</sup>
Man/Man	$\alpha$	OH	H	H	OH	CH <sub>2</sub> OH
GalC <sub>2</sub> /GalC <sub>2</sub>	$\beta$	H	OH	OH	H	CH <sub>2</sub> OH
GalC <sub>3</sub> /GalC <sub>3</sub>	$\beta$	H	OH	OH	H	CH <sub>2</sub> OH
Glc/Glc	$\beta$	H	OH	H	OH	CH <sub>2</sub> OH
Ara/Ara	$\beta$	H	OH	OH	H	H
Xyl/Xyl	$\beta$	H	OH	H	OH	H

Schema 78. Strukturen einiger Disulfid-verbrückter Zuckerdimere **169** aus der Disulfid-Bibliothek von Lehn und Ramström,<sup>[183]</sup> die zur Identifizierung neuer Liganden für ConA diente. Man = D-Mannose, GalC<sub>2</sub> = D-Galactose-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, GalC<sub>3</sub> = D-Galactose-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Ara = L-Arabinose, Xyl = D-Xylose.

einer Bibliothek von 21 Komponenten gegeben, die sich bei der Austauschreaktion von sechs Disulfid-verbrückten Kohlenhydratdimern gebildet hatten. Ein Vergleich der HPLC-Analyse einer Lösung von nichtgebundenen Spezies mit einer Lösung von Wirtmolekülen, die aus den Kügelchen eluiert wurden, ergab eine erhebliche Anreicherung des Mannose-Mannose-Dimers sowie eine Änderung der Konzentrationen

aller Monomannose-haltigen Dimere. Aus diesem Versuchsablauf ergibt sich, dass das D-Mannose-haltige Homodimer am effizientesten an das Lectin bindet.

Die Erzeugung größerer Diversität unter Verwendung von Disulfiden ist das Thema einer Arbeit von Otto et al.<sup>[184]</sup> Sie verwendeten ein Sortiment von Dithiolen **170–173** als Bausteine zum Aufbau von DCLs aus makrocyclischen Disulfiden (Schema 79). Mit FT-Ionencyclotron-Resonanz(ICR)/Elektrospray-Ionisation(ESI)-MS konnten über 100 Makrocyclen mit individuellen Masse/Ladungs-Verhältnissen identifiziert werden; in einigen Fällen unterschieden sich die Massen um nur 0.17 amu. Diese Arbeit ist ein Beispiel für die Anwendung von FT-ICR/ESI-MS in der DCC und illustriert den Disulfidaustausch sowie eine Möglichkeit zum Abschalten des Austauschs. Die Identifizierung neuartiger Rezeptoren sowie Anreicherungsexperimente mit diesem System stehen noch aus.



Schema 79. a) Die von Otto et al.<sup>[184]</sup> zum Aufbau einer DCL aus Disulfid-Makrocyclen eingesetzten Dithiole **170–173**. b) Schematische Darstellung der Bildung der DCL und der beteiligten Austauschreaktionen.

Oligomere Disulfide bieten eine zusätzliche Dimension für Diversität, da sie im Unterschied zu Systemen mit C=N-Bindung omnidirektional sind, d.h., ein asymmetrisches Dithiol kann im Sinne einer **AB**- oder einer **BA**-Anordnung verknüpft sein und somit richtungsabhängige Konstitutionsisomere bilden.

Obwohl es sich bei Amidbindungen typischerweise um robuste funktionelle Gruppen handelt, die gegen eine breite Palette von Reaktionsbedingungen stabil sind, haben sie das Potential für einen Einsatz in der DCC. Swann et al.<sup>[185]</sup> beschrieben ein System, bei dem Thermolysin – eine nicht-spezifische Protease, die unter geeigneten Bedingungen sowohl die Synthese als auch die Hydrolyse von Peptidbindungen katalysiert – zum Aufbau einer DCL mit kurzen Peptidsequenzen eingesetzt wird und erweiterten damit das Repertoire von Reaktionen für die dynamische kovalente Chemie um den Amidaustausch. Inkubation von Tyr–Gly–Gly und Phe–Leu mit Thermolysin ergab dabei ein Gemisch aus 15 Peptiden. Führt man den gleichen Versuch in Gegen-

wart eines monoklonalen Antikörpers aus, der Tyr–Gly–Gly–Phe–Leu (YGGFL) erkennen kann, so sollte ein Anstieg der YGGFL-Konzentration beobachtet werden. Das gebildete YGGFL führte allerdings zur Sättigung des Antikörpers, da dieser nur in geringer Konzentration vorlag. Die Anreicherung des Liganden konnte daher zwar nicht direkt nachgewiesen werden, doch die Mischung inhibierte in geringem Ausmaß die Bindung von radioaktiv markiertem  $\beta$ -Endorphin an den Antikörper, was darauf hinweist, dass der Antikörper als molekulare Falle für YGGFL wirkt.

In einem ähnlichen Experiment ergab die Inkubation von Fibrinogen mit einem Gemisch von Trypsinhydrolysaten aus Rinderserumalbumin, Thermolysin und dem Tripeptid Gly–Pro–Arg die beiden Tetrapeptide Gly–Pro–Arg–Leu und Gly–Pro–Arg–Phe, die an Fibrinogen schwach binden. Vom Konzept her liefert dieser Ansatz eine leistungsstarke Methode zur Herstellung neuer Peptide mit relevanten biologischen Eigenschaften. Gegenwärtig sind solche Strategien wegen der begrenzten Möglichkeiten zur effektiven reversiblen Bildung der Peptidbindung allerdings noch stark eingeschränkt.

Kürzlich beschrieben Basso et al.<sup>[186]</sup> die thermodynamisch kontrollierte Synthese von Di-peptiden mit Celite-absorbiertem Thermolysin. Dieser Ansatz ermöglicht die Peptidbildung in organischen Lösungsmitteln wie Toluol, indem innerhalb der Celitematrix Wasser zur Erhaltung der enzymatischen Aktivität bereitgehalten wird. Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten dieser Reaktion sind sehr vielversprechend in Hinblick auf den Aufbau von DCLs aus Peptiden und deren nachfolgende templat-

gesteuerte Umsetzung. Es ist möglich, dass andere enzymatische Reaktionen, z.B. der Esteraustausch mithilfe von Lipasen, in der DCC Anwendung finden, vorausgesetzt, das Problem der Substratspezifität erweist sich als nicht zu schwierig.

Eine möglicherweise interessante Reaktion für die DCC ist die Alkenmetathese. Die Ringschlussmetathese zur Synthese makrocyclischer Alkene aus acyclischen Dien-Vorstufen erwies sich, dank der Entwicklung von Metall-Carben-Katalysatoren mit hoher Toleranz gegenüber einem breiten Spektrum funktioneller Gruppen (Abschnitt 2.1), als leistungsstarke Methode.<sup>[187]</sup> Beispiele für Anwendungen der Alkenmetathese in der dynamischen kombinatorischen Synthese gibt es nur wenige. Nicolaou et al.<sup>[188]</sup> nutzten kürzlich die Olefinchemie zur Ligation von Vancomycinderivaten und erzeugten auf diese Weise eine kombinatorische Bibliothek dabei durch Variation der Kettenlänge der Linker und der funktionellen Gruppen in den Vancomycinderivaten.



Vancomycindimere sind biologisch relevante Verbindungen, da durch Back-to-Back-Dimerisierung von Vancomycin die Wasserstoffbrücken zwischen dem Vancomycingerüst der D-Ala–D-Ala-Gruppierung verstärkt wird. Die Ligation von acht Vancomycinderivaten führt zu 36 Komponenten in der Bibliothek. Führt man die Verknüpfung in Gegenwart von  $\text{Ac}_2\text{-L-Lys-D-Ala-D-Ala}$  aus, so findet eine Anreicherung der Dimere mit guter Substratbindung statt. Es wurden allgemeine Eigenschaften identifiziert, die zu einer starken Substratbindung führen, z. B. kurze Spacer und das Vorliegen von LeuNMe als erstem Aminosäurerest am Vancomycin. Erfreulicherweise konnten drei Dimere mit hochwirksamen antibakteriellen Eigenschaften angereichert werden. In der gleichen Arbeit wurde auch eine Modellbibliothek auf der Basis von Disulfid-Ligation beschrieben. Es gibt allerdings keine direkten Belege dafür, dass sich die Produkte dieser kombinatorischen Vancomycin-Bibliotheken thermodynamisch kontrolliert bilden; die Beobachtungen lassen sich auch als Folge eines kinetischen Effekts interpretieren. Trotzdem weisen solche Systeme zweifelsohne ein erhebliches Potential auf.

Die Anwendung der Alkenmetathese in der DCC hängt stark von den verfügbaren Katalysatoren ab. Gegenwärtig sind die Reaktionsgeschwindigkeiten der Metathese und die Halbwertszeiten der verfügbaren Katalysatoren für ein templatgesteuertes Screening von DCLs noch nicht tauglich. Dank der Entwicklung effizienterer Katalysatoren für die Olefinmetathese (z. B. **11**) ändert sich aber derzeit die Situation.

Die bisher beschriebenen Beispiele heben die Erfolge der dynamischen kombinatorischen Chemie auf der Grundlage von reversiblen kovalenten Bindungen hervor. Sie illustrieren einige der Schlüsselkonzepte wie Austauschreaktionen, kombinatorische Diversität, thermodynamisch kontrolliertes Korrekturlesen und Reaktionen in Gegenwart von Templaten. Hydrazon- und Disulfidaustausch sind bislang die erfolgreichsten Austauschreaktionen für einen Einsatz in der DCC. Beide führen zu hochdiversen DCLs mit kinetisch labilen Komponenten und der Fähigkeit zum Anhalten des Austauschs. Die Hydrazonchemie lieferte die bisher eindrucksvollsten Beispiele für die templatgesteuerte Produktverteilung in DCLs.

Uns sind in diesem Aufsatz die entscheidenden Anforderungen an eine reversible Reaktion zur Knüpfung kovalenter Bindungen für einen Einsatz in der DCC begegnet. Dazu gehören kinetische Labilität – unter Reaktionsbedingungen, die mit molekularen Erkennungsprozessen und einem breiten Spektrum chemischer Funktionalitäten kompatibel sind – und kinetische Stabilität zur Isolierung von Produkten und für eine breit anwendbare Chemie zur Synthese von Bausteinen.

Die DCC steckt allerdings noch in den Kinderschuhen: Eine umfangreiche Forschung ist noch zu erwarten, und neue Reaktionen zum Aufbau von DCLs zeichnen sich bereits ab. Hierzu gehören der Palladium-katalysierte Allylesteraus-tausch,<sup>[189]</sup> die Bildung von Makrocyclen über die Dioxadiazadecalin/Salen-Tautomerie<sup>[190]</sup> sowie die Bildung von Boronsäureestern<sup>[191]</sup> und borazaaromatischen Makrocyclen.<sup>[192]</sup> Die Cyclodepolymerisation von linearen Estern wurde ebenfalls beschrieben.<sup>[61]</sup> All diese Reaktionen und Beispiele haben ihre eigenen Vorteile, Nachteile und Anwendungspos-

tentiale. Die Schlüsselkonzepte jedoch für den Aufbau von DCLs, für die Erzeugung von Diversität und für Reaktionen mit Templaten wurden anhand der hier beschriebenen Systeme präsentiert.

## 5. Reflexion und Ausblick

Die dynamische kovalente Chemie ist keine neue Disziplin. Man kennt sie schon seit mindestens hundert Jahren oder noch länger, und sie war von Beginn an ein wesentlicher Bestandteil der Kohlenhydrat- und Polymerchemie. Vor dem Hintergrund neuer chemischer Disziplinen, z. B. der Kombinatorischen Chemie und der Supramolekularen Chemie, kam es zu einem Wiederaufleben der dynamischen kovalenten Chemie. Die plötzliche Bedeutung der Selbstorganisation, zusammen mit der wachsenden Kenntnis und dem steigenden Stellenwert koordinativer und nichtkovalenter Bindungen beim Aufbau hoch geordneter Aggregate und präzise angeordneter Architekturen, hat unser Interesse an solchen chemischen Systemen neu geweckt, die sich spontan bilden und unter Gleichgewichtskontrolle oft erst allmählich Gestalt annehmen.

Es ist kaum überraschend, dass wir eine Chemie anstreben, innerhalb der kovalente Bindungen thermodynamisch kontrolliert gebrochen und geknüpft werden. Kovalente Bindungen führen zu einer Bindungssituation ähnlich der in Molekülen und sind potentiell robuster als solche, die bei der Bildung supramolekularer Verbindungen über nichtkovalente Bindungen entstehen (es sei denn, es handelt sich um sehr viele und dazu hoch kooperative nichtkovalente Bindungen). Weiter gibt es die attraktive Möglichkeit, dynamische kovalente Bindungen zu fixieren, sobald „die Zeit reif ist“. Indem wir eine effiziente thermodynamische Kontrolle realisieren und anschließend unsere Reaktion durch einen kinetisch kontrollierten Prozess „absichern“, machen wir uns die jeweiligen Vorteile eines thermodynamischen und eines kinetischen Ansatzes zunutze.

Die dynamische kovalente Chemie kommt voll zur Geltung, wenn sie in Gegenwart von Templaten ausgeführt wird; dabei spielt es keine Rolle, ob die Template nun während der Reaktion wiedergewonnen oder verbraucht werden. Die kovalente Synthese von Makrocyclen und molekularen Kapseln wird oft in Gegenwart eines temporär gebildeten Templat realisiert, während Catenane und Rotaxane als Folge einer Templatbildung entstehen können, die bei thermodynamischer Kontrolle temporär ist und nur bei kinetischer Kontrolle permanent.

Der Aufbau hochkomplexer, kovalent verknüpfter Architekturen (z. B. jene mit einem Platonischen Polyeder als Grundgerüst) könnte so zu einer Standardstrategie werden, vorausgesetzt, die „richtigen“ Bausteine sind zugänglich. Es sei angemerkt, dass die Effizienz solcher thermodynamisch kontrollierter Reaktionen, d. h. die bevorzugte Bildung eines bestimmten Produkts, von Freie-Energie-Differenzen abhängt. Anders gesagt: Will man das Optimale aus einem dynamischen Ansatz für die Synthese von Molekülen heraus-holen, so ist es notwendig, einen deutlichen thermodynamischen Gradienten zugunsten des gewünschten Produktes zu

erzeugen, um dessen effiziente Bildung zu gewährleisten. Dies kann man durch eine kluge Wahl der Bausteine und/oder den Einsatz von Templaten erreichen. Außerdem muss man stets daran denken, dass man einfach durch einen abschließenden kinetisch kontrollierten Prozess zu sehr hohen Nutzen bei der Synthese gelangen kann, um den vollen Nutzen aus dem thermodynamisch kontrollierten Prozess zu ziehen – bei einem solchen „Fixierungsschritt“ kann es sich etwa um eine Kristallisation oder eine chemische Reaktion handeln.

Mit ihrem einfachen und eleganten Ansatz liefern dynamische kombinatorische Bibliotheken einen weiteren ansprechenden Aspekt der modernen dynamischen kovalenten Chemie. Die Möglichkeit, mit Bausteinen im chemischen Gleichgewicht das beste Templat auffinden und auswählen zu können, ist eine äußerst attraktive Sache. Es ermöglicht ein besseres, grundlegendes Verständnis, wie und warum Moleküle zusammenkommen und sich erkennen. Die Fähigkeit eines solchen Systems, seine Produktverteilung sofort auf Änderungen seiner Umgebung hin neu einzustellen, bietet die Möglichkeit zur Herstellung anpassungsfähiger („smarter“) Substanzen, die ihre Molekülstruktur und damit ihre mechanischen und funktionalen Eigenschaften auf einen bestimmten Stimulus hin (z.B. Temperatur, Licht oder Gegenwart einer anderen Verbindung) ändern können.

Diese beiden Merkmale bilden die beiden Seiten der Medaille der dynamischen kovalenten Chemie. Auf der einen Seite benötigt man starre, präorganisierte und prädisponierte Bausteine zur effizienten Synthese einer Molekülstruktur, auf der anderen Seite ist aber auch eine Flexibilität innerhalb und zwischen den Bausteinen erforderlich, um so den Zugang zu einer Vielfalt von Molekülen (Bibliothek) zu ermöglichen. Sorgfältiges Planen heißt, dass man diese flexiblen Bausteine entwerfen muss, ehe man beginnt, dynamische kovalente Chemie zu betreiben. So ist ein völlig starrer Baustein nur für den Aufbau einer Molekülstruktur sinnvoll, wenn die reaktiven funktionellen Gruppen sich in geeigneter Weise zueinander ausrichten. Eine gewisse Flexibilität innerhalb der Bausteine sollte den Molekülen die Möglichkeit verleihen, bei der Suche nach thermodynamischen Minima verschiedene, energetisch leicht unterschiedliche Konformationen einzunehmen.

Zwei Richtungen in der gegenwärtigen Forschung sind entscheidend für die Weiterentwicklung der dynamischen kovalenten Chemie: 1) das Auffinden „neuer“ dynamischer kovalenter Bindungen und 2) die Entwicklung von Katalysatoren, die den schnellen Austausch kovalenter Bindungen unterstützen, dabei aber eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen.

Um es auf einen einfachen Nenner zu bringen: Die dynamische kovalente Chemie bietet die Möglichkeit, Supramolekulare Chemie auf der Ebene von kovalenten Bindungen zu betreiben. Sie ist komplementär zu dem breiten Spektrum einer eleganten, kinetisch kontrollierten kovalenten Chemie, die über die Jahre hinweg entwickelt wurde. Bislang ist die dynamische Chemie hinterhergehinkt, da sie, abgesehen von wenigen Ausnahmen, zur Synthese von Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht nicht geeignet ist. Da die Aufmerksamkeit der Syntheschemiker sich mehr und mehr Verbindungen mit höherem Molekulargewicht

zuwendet, rückt die dynamische kovalente Chemie jedoch immer mehr ins Rampenlicht.<sup>[193]</sup>

*Wir danken den zahlreichen Kollegen und Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturstellen zu unseren eigenen Veröffentlichungen aufgeführt sind, für ihren entscheidenden „Input“ und „Output“. Unsere Forschung wurde in Großbritannien (an der University of Cambridge) vom Biotechnology and Biological Sciences Research Council, vom Engineering and Physical Sciences Research Council und von der Ethyl Corporation sowie in den Vereinigten Staaten (an der Case Western Reserve University (CWRU)) von der CWRU und der Dow Chemical Company sowie (an der University of California, Los Angeles (UCLA)) von der UCLA, der National Science Foundation, dem National Institutes of Health und dem Petroleum Research Fund der American Chemical Society unterstützt. Wir bedanken uns bei Ricardo Furlan für das Korrekturlesen des Manuskriptes.*

Eingegangen am 20. Juni 2001 [A 477]  
Übersetzt von Dr. Hans Jörg Meier, Konstanz

- [1] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1320–1367.
- [2] a) E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 469–479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 455–465; b) C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 675–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 665–681; c) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259–281; d) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1159–1171; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059–1070; e) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**; f) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44–122; g) M. A. Sierra, M. C. de la Torre, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1628–1650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1538–1559.
- [3] J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455–2463.
- [4] a) J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, 153–180; b) D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445–458; c) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 154, 1312–1319; d) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2229–2260; e) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1154–1196; f) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 502–518; g) L. Cusack, S. N. Rao, J. Wenger, D. Fitzmaurice, *Chem. Mater.* **1997**, 9, 624–631; h) M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1647–1668; i) B. Linton, A. D. Hamilton, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1669–1680; j) M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 417–425; k) T. L. Breen, J. Tien, S. R. J. Oliver, T. Hadzic, G. M. Whitesides, *Science* **1999**, 284, 948–951; l) D. A. Tomalia, Z. G. Wang, M. Tirrell, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1999**, 4, 3–5; m) T. Emrick, J. M. J. Fréchet, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1999**, 4, 15–23; n) R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1999**, 4, 24–32; o) L. F. Lindoy, I. M. Atkinson, *Self-Assembly in Supramolecular Systems* (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2000**.
- [5] a) J.-M. Lehn, *Science* **1985**, 227, 849–856; b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89–112; c) M. Mascal, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, 1, 31–46; d) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**; e) *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 11 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**; f) H.-J. Schneider, A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; g) G. R. Desiraju, *Nature* **2001**, 412, 397–400.
- [6] M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 393–401.

- [7] a) R. Wyler, J. De Mendoza, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820–1821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1699–1701; b) J. P. Mathias, E. E. Simanek, C. T. Seto, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1848–1850; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1766–1769; c) J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2383–2420; d) B. Hasenkopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1989–1990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838–1840; e) S. C. Zimmerman, F. W. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* **1996**, *271*, 1095–1098; f) C. F. van Nostrum, R. J. M. Nolte, *Chem. Commun.* **1996**, 2385–2392; g) S. Palacin, D. N. Chin, E. E. Simanek, J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, M. T. McBride, G. T. R. Palmore, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11807–11816; h) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502–518; i) L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472; j) T. Szabo, B. M. O'Leary, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3606–3609; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3410–3413; k) L. J. Barbour, G. W. Orr, J. L. Atwood, *Nature* **1998**, *393*, 671–673; l) J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1367–1372; m) K. A. Jolliffe, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 983–986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 933–937; n) L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1080–1096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1018–1033; o) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278–286; p) L. J. Prins, J. Huskens, F. de Jong, P. Timmermann, D. N. Reinhoudt, *Nature* **1999**, *398*, 498–502; q) A. E. Rowan, J. A. A. W. Elemans, R. J. M. Nolte, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 995–1006; r) M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *183*, 139–155; s) M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Struct. Chem.* **1999**, *10*, 243–259; t) S. V. Kolotuchin, P. A. Thiessen, E. E. Fenlon, S. R. Wilson, C. J. Loweth, S. C. Zimmerman, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2537–2547; u) G. W. Orr, L. J. Barbour, J. L. Atwood, *Science* **1999**, *285*, 1049–1052; v) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4510–4517; w) S. J. Cantrill, A. R. Pease, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3715–3734; x) L. J. Prins, F. de Jong, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Nature* **2000**, *408*, 181–184; y) M. C. Hong, Y. J. Zhao, W. P. Su, R. Cao, M. Fujita, Z. Y. Zhou, A. S. C. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4819–4820; z) R. A. Haycock, C. A. Hunter, D. A. James, U. Michelsen, L. R. Sutton, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2435–2438.
- [8] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795–810; b) T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364–12365; c) V. Percec, C.-H. Ahn, B. Barboiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12978–12979; d) D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 752–756; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 728–732; e) R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 966–980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 930–944; f) H. Deng, D. L. Gin, R. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3522–3523; g) S. J. Loeb, J. A. Wisner, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3010–3013; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2838–2840; h) M. R. Craig, T. D. W. Claridge, M. G. Hutchings, H. L. Anderson, *Chem. Commun.* **1999**, 1537–1538; i) S. J. Cantrill, D. A. Fulton, M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3669–3672; j) T. D. Clark, K. Kobayashi, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 782–792; k) F. Cardullo, M. C. Calama, B. H. M. Snellink-Ruel, J. L. Weidmann, A. Bielejewska, R. Fokkens, N. M. M. Nibbering, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Chem. Commun.* **2000**, 367–368; l) T. Hoshino, M. Miyauchi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9876–9877; m) J. G. Hansen, N. Feeder, D. G. Hamilton, M. J. Gunter, J. Becher, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 449–452.
- [9] Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass eine kovalente Modifizierung im Anschluss an den Aufbau einer nichtkovalenten Überstruktur das Vorliegen diskreter Moleküle erfordert (siehe Lit. [8]).
- [10] G. Odian, *Principles of Polymerization*, Wiley-Interscience, New York, 3. Auflage, **1991**, S. 68–77.
- [11] H. J. Sawada, *J. Macromol. Sci. Part C* **1972**, *8*, 235–288.
- [12] a) F. S. Dainton, K. J. Ivin, *Nature* **1948**, *162*, 705–707; b) S. Bywater, *Trans. Faraday Soc.* **1955**, *51*, 1267–1273.
- [13] a) W. K. Busfield, E. Whalley, *Trans. Faraday Soc.* **1963**, *59*, 679–689; b) I. Mita, I. Imai, H. Kambe, *Makromol. Chem.* **1970**, *137*, 143–154.
- [14] a) D. Sims, *J. Chem. Soc.* **1964**, 864–865; b) C. E. H. Bawn, R. M. Bell, A. Ledwith, *Polymer* **1965**, *6*, 95–99; c) D. Vofsi, A. V. Tobolsky, *J. Polym. Sci. Part A* **1965**, *3*, 3261–3273; d) M. P. Dreyfuss, P. Dreyfuss, *J. Polym. Sci. Part A-1* **1966**, *4*, 2179–2200; e) K. J. Ivin, J. Leonard, *Polymer* **1965**, *6*, 621–624.
- [15] a) J. M. Andrews, J. A. Semlyen, *Polymer* **1972**, *13*, 142–144; b) S. Penczek, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, *38*, 2121–2136.
- [16] A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **1990**, *23*, 1636–1639.
- [17] a) A. V. Tobolsky, E. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2302–2305; b) A. V. Tobolsky, E. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 289–293; c) A. B. Meggy, *J. Chem. Soc.* **1953**, 796–798; d) O. Fukumoto, *J. Polym. Sci.* **1956**, *22*, 263–270; e) M. Mutter, U. W. Suter, P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5745–5748.
- [18] A. V. Tobolsky, E. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 780–782.
- [19] U. W. Suter, M. Mutter, P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5740–5745.
- [20] T. Itoh, H. Fujinami, M. Yamahata, H. Konishi, M. Kubo, *Macromolecules* **1998**, *31*, 1501–1507.
- [21] F. S. Dainton, K. J. Ivin, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1958**, *12*, 61–91.
- [22] Einige ausführlichere Übersichten und Beiträge zu theoretischen Betrachtungen von Ring-Kette-Gleichgewichten: a) J. A. Semlyen, *Adv. Polym. Sci.* **1976**, *21*, 41–75; b) J. A. Semlyen in *Cyclic Polymers* (Hrsg.: J. A. Semlyen), Elsevier, London, **1986**, Kap. 1; c) U. W. Suter, H. Höcker, *Makromol. Chem.* **1988**, *189*, 1603–1612; d) P. J. Flory, *Statistical Mechanics of Chain Molecules*, Hanser, München, **1988**; e) K. J. Ivin, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1991**, *42/43*, 1–14; f) S. C. Greer, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 5413–5422.
- [23] H. Jacobson, W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1600–1606.
- [24] L. Reif, H. Höcker, *Macromolecules* **1984**, *17*, 952–956.
- [25] P. J. Flory, U. W. Suter, M. J. Mutter, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5733–5739.
- [26] Z.-R. Chen, J.-P. Claverie, R. H. Grubbs, J. A. Kornfield, *Macromolecules* **1995**, *28*, 2147–2154.
- [27] M. J. Swarc, *J. Polym. Sci. Part A* **1998**, *36*, ix–xv.
- [28] „Backbiting“ kann in diesem Fall als Angriff einer Endgruppe der Polymerkette auf eine dynamische Bindung innerhalb des selben Polymers definiert werden, wobei ein Makrocyclus und ein verkürztes Polymer entstehen.
- [29] K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, London, **1997**.
- [30] B. A. Dolgoplosk, K. L. Makovetsky, Y. V. Korshak, I. A. Oreskin, E. I. Tinyakova, V. A. Yakovlev, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, *96*, M35–M46.
- [31] a) A. Pacreau, M. Fontanille, *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 2585–2595; b) H. Höcker, L. Reif, W. Reimann, K. Riebel, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, *96*, M47–M53.
- [32] a) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. Dimare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886; b) G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8378–8387; c) G. C. Bazan, J. H. Oskam, H. N. Cho, L. Y. Park, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6899–6907.
- [33] a) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- [34] M. J. Marsella, H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1147–1150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1101–1103.
- [35] Eine ausführlichere Untersuchung zum Effekt der Eduktkonzentration, der Temperatur und des Lösungsmittels auf das Gleichgewicht der Metathese-Polymerisation/Depolymerisation von 1,4-Polybutadien findet sich in: a) E. Thorn-Csányi, K. Ruhland, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 1662–1671; b) E. Thorn-Csányi, K. Ruhland, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 2245–2249; c) E. Thorn-Csányi, K. Ruhland, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 2606–2611.
- [36] H. D. Maynard, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **1999**, *32*, 6917–6924.
- [37] a) T. Weskamp, F. J. Khol, W. Hieringer, D. Gleich, W. A. Herrman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573–2576; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2416–2419; b) M. Scholl, T. M. Trnka, J. P. Morgan, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247–2250; c) J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674–2678.

- [38] a) C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2145–2147; b) A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2001**, 3, 449–451.
- [39] a) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953–956; b) A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1751–1753.
- [40] A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783–3784.
- [41] a) D. J. Brunelle in *Ring-Opening Polymerizations: Mechanisms, Catalysis, Structure, Utility* (Hrsg.: D. J. Brunelle), Hanser, New York, **1993**, S. 309–336; b) D. J. Brunelle in *New Methods of Polymers Synthesis* (Hrsg.: J. R. Ebdon, G. C. Eastmond), Blackie, London, **1995**, S. 197–235; c) P. Hodge, H. M. Colquhoun, D. J. Williams, *Chem. Ind. (London)* **1998**, 162–167.
- [42] a) D. J. Brunelle, E. P. Boden, T. G. Shannon, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2399–2402; b) D. J. Brunelle, E. P. Boden, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1992**, 54/55, 397–412.
- [43] J. C. Carpenter, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1991**, 42/43, 177–184.
- [44] D. J. Brunelle, T. L. Evans, T. G. Shannon, E. P. Boden, K. R. Stewart, L. P. Fontana, D. K. Bonauto, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **1989**, 30, 569–570.
- [45] T. L. Evans, C. B. Berman, J. C. Carpenter, D. Y. Choi, D. A. Williams, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **1989**, 30, 573–574.
- [46] D. J. Brunelle, T. G. Shannon, *Macromolecules* **1991**, 24, 3035–3044.
- [47] D. J. Brunelle, M. F. Garbaskas, *Macromolecules* **1993**, 26, 2724–2729.
- [48] Beispiele: a) H. Jaing, T. Chen, J. Xu, *Macromolecules* **1997**, 30, 2839–2842; b) D. J. Brunelle, J. E. Bradt, J. Serth-Guzzo, T. Takekoshi, T. L. Evans, E. J. Pearce, P. R. Wilson, *Macromolecules* **1998**, 31, 4782–4790; c) J. H. Youk, R. P. Kambour, W. J. MacKnight, *Macromolecules* **2000**, 33, 3594–3599; d) J. H. Youk, A. Boulares, R. P. Kambour, W. J. MacKnight, *Macromolecules* **2000**, 33, 3600–3605; e) J. H. Youk, R. P. Kambour, W. J. MacKnight, *Macromolecules* **2000**, 33, 3606–3610.
- [49] Beispiele: a) H. M. Colquhoun, C. C. Dudman, M. Thomas, C. A. O'Mahoney, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 336–339; b) Y. Ding, A. S. Hay, *Macromolecules* **1996**, 29, 3090–3095; c) Y. Ding, A. S. Hay, *Macromolecules* **1996**, 29, 3717–3726; d) A. J. Hall, P. Hodge, *React. Funct. Polym.* **1999**, 41, 133–139.
- [50] J. A. Cella, J. J. Talley, J. M. Fukuyama, *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **1989**, 30, 581–582.
- [51] M. J. Mullins, E. P. Woo, D. J. Murray, M. T. Bishop, *CHEMTECH* **1993**, 23(9), 25–28.
- [52] M. Chen, G. W. Gibson, *Macromolecules* **1996**, 29, 5502–5504.
- [53] I. Baxter, H. M. Colquhoun, P. Hodge, F. H. Kohnke, D. F. Lewis, D. J. Williams, *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 309–314.
- [54] Y.-F. Wang, K. W. Chan, A. S. Hay, *Macromolecules* **1996**, 29, 3717–3726.
- [55] Weitere Beispiele für eine makrocyclische ROP über einen homolytischen C-S-Bindungsbruch: a) D. A. Zimmerman, J. L. Koenig, H. Ishida, *Polymer* **1996**, 37, 3111–3116; b) K. Miyatake, Y. Yokoi, K. Yamamoto, E. Tsuchida, A. S. Hay, *Macromolecules* **1997**, 30, 4502–4503.
- [56] a) H. M. Colquhoun, D. F. Lewis, R. A. Fairman, I. Baxter, D. J. Williams, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 1–3; b) I. Baxter, H. M. Colquhoun, P. Hodge, F. H. Kohnke, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1998**, 283–284.
- [57] a) A. Ben-Haida, I. Baxter, H. M. Colquhoun, P. Hodge, F. H. Kohnke, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1997**, 1533–1534; b) I. Baxter, A. Ben-Haida, H. M. Colquhoun, P. Hodge, F. H. Kohnke, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1998**, 2213–2214.
- [58] J. Otera, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1449–1470.
- [59] Einige ausgewählte Beispiele: a) H. Jacobson, C. O. Beckman, W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys.* **1950**, 18, 1607–1612; b) L. E. Manring, R. C. Blume, G. T. Dee, *Macromolecules* **1990**, 23, 1902–1907; c) B. R. Wood, J. A. Semlyen, P. Hodge, *Polymer* **1997**, 38, 191–194.
- [60] M. Melchoirs, H. Keul, H. Höcker, *Macromolecules* **1996**, 29, 6442–6451.
- [61] P. Monvisade, P. Hodge, C. L. Ruddick, *Chem. Commun.* **1999**, 1987–1988.
- [62] Beispiele hierfür: a) A. L. Gutman, D. Oren, A. Boltanski, T. Bravado, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5367–5368; b) E. M. Brazwell, D. Y. Filos, C. J. Morrow, *J. Polym. Chem. Sci. Part A* **1995**, 33, 89–95; c) T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal in *Comprehensive Polymer Science*, 2. Suppl. (Hrsg.: S. L. Aggarwal, S. Russo), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 29–70; d) D. O'Hagan, A. H. Parjer, *Polym. Bull.* **1998**, 41, 519–524; e) F. Binns, P. Harffey, S. M. Roberts, A. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2671–2672.
- [63] a) G. Mezoul, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *Macromol. Rapid Commun.* **1995**, 16, 613–620; b) G. Mezoul, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *Polym. Bull.* **1996**, 36, 541–548; c) C. Berkane, G. Mezoul, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *Macromol. Symp.* **1997**, 122, 129–135; d) G. Mezoul, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *J. Polym. Chem. Sci. Part A* **1995**, 33, 2691–2698.
- [64] C. Berkane, G. Mezoul, T. Lalot, M. Brigodiot, E. Maréchal, *Macromolecules* **1997**, 30, 7729–7734.
- [65] a) S. Chikaoka, T. Takata, T. Endo, *Macromolecules* **1991**, 24, 331–332; b) S. Chikaoka, T. Takata, T. Endo, *Macromolecules* **1991**, 24, 6557–6562; c) S. Chikaoka, T. Takata, T. Endo, *Macromolecules* **1991**, 24, 6563–6566.
- [66] S. Chikaoka, T. Takata, T. Endo, *Macromolecules* **1992**, 25, 625–628.
- [67] a) T. Endo, F. Sanda, *React. Funct. Polym.* **1997**, 33, 241–245; b) T. Endo, T. Suzuki, F. Sanda, T. Takata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1205–1210; c) T. Endo, F. Sanda, *Macromol. Symp.* **1998**, 132, 371–376.
- [68] S. Chikaoka, T. Takata, T. Endo, *Macromolecules* **1994**, 27, 2380–2382.
- [69] T. Endo, T. Suzuki, F. Sanda, T. Takata, *Macromolecules* **1996**, 29, 3315–3316.
- [70] Für ein ähnliches System siehe: K. Yoshida, F. Sanda, T. Endo, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **1999**, 37, 2551–2558.
- [71] T. Endo, T. Suzuki, F. Sanda, T. Takata, *Macromolecules* **1996**, 29, 4819–4819.
- [72] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 489–510.
- [73] a) I. Pintér, G. Tóth, A. Messmer, *Acta Chim.* **1974**, 83, 405–407; b) G. Tóth, I. Pintér, A. Messmer, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 9, 735–738.
- [74] Siehe zum Beispiel: a) G. K. Cantrell, T. Y. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8035–8042; b) M. Buhl, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3514–3522; c) R. L. Zuckerman, S. W. Krska, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 751–761.
- [75] a) P.-J. Madec, R. Pérès, E. Borgès-Lopès, V. Jeanne-Rose, E. Lafontaine, E. Maréchal, *Macromol. Symp.* **1997**, 122, 137–142; b) P.-J. Madec, R. Pérès, E. Maréchal, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1991**, 47, 357–361.
- [76] E. Borgès-Lopès, P.-J. Madec, E. Maréchal, *Polym. Bull.* **1995**, 34, 523–530.
- [77] Siehe zum Beispiel: J. F. Kennedy, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, 37, 2285–2293.
- [78] Siehe zum Beispiel: a) C. J. Hawker, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 373–382; b) K. Matyjaszewski, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 895–903; c) T. Otsu, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, 38, 2121–2136.
- [79] Eine interessante Diskussion zum Gebrauch des Terminus „lebende Polymerisation“ findet sich in: a) T. R. Darling, T. P. Davis, M. Fryd, A. A. Gridnev, D. M. Haddleton, S. D. Ittel, R. R. Matheson, Jr., G. Moad, E. Rizzardo, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **2000**, 38, 1706–1708; Kommentare einer Reihe von Wissenschaftlern zu dieser Veröffentlichung: b) *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **2000**, 38, 1709–1752.
- [80] Es sei darauf hingewiesen, dass die Effizienz einer solchen thermodynamisch kontrollierten Reaktion von der Differenz der Freien Energien ( $-\Delta G^\circ$ ) der am Gleichgewicht beteiligten Verbindungen abhängt. Damit das gewünschte Produkt entsteht, muss ein entsprechender thermodynamischer Gradient vorliegen. Die Differenz der Freien Energien ist jedoch gewöhnlich nicht ausreichend groß, um in einem Schritt nahezu quantitative Ausbeuten zu erzielen. Grundsätzlich besteht dafür die Möglichkeit, durch Kopplung mit einem kinetisch kontrollierten Prozess (z. B. durch chemische Reaktion oder Kristallisation) hohe Ausbeuten zu erhalten.
- [81] J. F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley-Interscience, New York, **1971**.

- [82] P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides*, Wiley, Chichester, **1995**.
- [83] a) R. J. Abraham, H. D. Banks, E. L. Eliel, O. Hofer, M. K. Kaloustian, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1913–1918; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen in *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 678–682.
- [84] J. P. Lorand, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 769–774.
- [85] a) T. D. James, H. Kawabata, R. Ludwig, K. Murata, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 555–566; b) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2038–2050; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1911–1922; c) T. D. James, P. Linnane, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **1996**, 281–288; d) K. R. A. S. Sandanayake, T. D. James, S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1207–1212; e) J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3155–3184.
- [86] a) J. Yoon, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5874–5875; b) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2287–2289; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2207–2209; c) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, R. Iguchi, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8982–8987; d) H. Suenaga, M. Mikami, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4825–4828; e) J. C. Norrild, H. Eggert, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1479–1484; f) T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *Nature* **1995**, *374*, 345–347; g) H. Suenaga, H. Yamamoto, S. Shinkai, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2179–2186; h) T. D. James, H. Shinmori, S. Shinkai, *Chem. Commun.* **1997**, 71–72; i) C. R. Cooper, T. D. James, *Chem. Commun.* **1997**, 1419–1420; j) M. Yamamoto, M. Takeuchi, S. Shinkai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3125–3140; k) K. Lu, Y. J. Wu, H. X. Wang, Z. X. Zhou, *Polyhedron* **1999**, *18*, 1153–1158.
- [87] a) K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1083–1084; b) K. Nakashima, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1995**, 443–444; c) H. Shinmori, M. Takeuchi, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 1–3; d) V. W. W. Yam, A. S. F. Kai, *Chem. Commun.* **1998**, 109–110; e) M. J. Deetz, B. D. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6841–6844; f) L. A. Cabell, M. K. Monahan, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7753–7756; g) J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3903–3906; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3666–3669; h) C. J. Davis, P. T. Lewis, M. E. McCarroll, M. W. Read, R. Cueto, R. M. Strongin, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 331–334; i) C. J. Ward, P. Patel, P. R. Ashton, T. D. James, *Chem. Commun.* **2000**, 229–230; j) N. Kanayama, H. Kitano, *Langmuir* **2000**, *16*, 577–583.
- [88] J. H. Hartley, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2597–2600.
- [89] M. Takeuchi, T. Mizuno, S. Shinkai, S. Shirakami, T. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3311–3322.
- [90] A. Nadin, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1732–1766; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1622–1656.
- [91] S. Caron, A. I. McDonald, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2780–2785.
- [92] K. C. Nicolaou, E. W. Yue, S. La Greca, A. Nadin, Z. Yang, J. E. Leresche, T. Tsuru, Y. Naniwa, F. De Richardis, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 467–494.
- [93] J. P. Tam, Y.-A. Lu, Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4316–4324.
- [94] E. R. Martinez, E. K. Salmassian, T. T. Lau, C. G. Gutierrez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3548–3550.
- [95] A. Dalla Cort, G. Ercolani, A. L. Iamiceli, L. Mandolini, P. Mencarelli, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7081–7087.
- [96] a) C. D. Gutsche in *Calixarenes* (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**; b) C. D. Gutsche in *Calixarenes Revisited* (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
- [97] *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds* (Hrsg.: J. Vicens, V. Böhmer), Kluwer, Dordrecht, **1991**.
- [98] B. Dhawan, S.-I. Chen, C. D. Gutsche, *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 951–960.
- [99] C. D. Gutsche, D. E. Johnston, Jr., D. R. Stewart, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3747–3750.
- [100] D. J. Cram, J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests* (Hrsg.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**.
- [101] a) J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827–836; b) G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 677–686; c) G. R. Geier III, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 687–700; c) G. R. Geier III, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 701–711; d) G. R. Geier III, B. J. Littler, J. S. Lindsey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 712–718.
- [102] D. Witt, J. Lagona, F. Damkaci, J. C. Fettingner, L. Isaacs, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 755–758.
- [103] Siehe zum Beispiel: a) S. M. Nelson, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2461–2476; b) S. R. Collinson, D. E. Fenton, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 19–40.
- [104] Eine neuere Auswahl von Makrocyclen, die sich mit einem Ansatz auf Grundlage der dynamischen Chemie herstellen lassen: a) H. Brunner, H. Schiessling, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 130–131; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 125–126; b) Y. Tian, J. Tong, G. Frenzen, J.-Y. Sun, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1442–1446; c) S. Schmidt, W. Baur, F. W. Heinemann, H. Lanig, A. Grohmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 950–953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 913–916; d) H. Houjou, S.-K. Lee, Y. Hishikawa, Y. Nagawa, K. Hiratani, *Chem. Commun.* **2000**, 2197–2198.
- [105] a) D. C. R. Hockless, L. F. Lindoy, G. F. Swiegers, S. B. Wild, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 117–122; b) P. A. Duckworth, F. S. Stephens, K. P. Wainwright, K. D. V. Weerasuria, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 4531–4535; c) J. W. L. Martin, G. J. Organ, K. P. Wainwright, K. D. V. Weerasuria, A. C. Willis, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2963–2968; d) P. A. Gugger, D. C. R. Hockless, G. F. Swiegers, S. B. Wild, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5671–5677; e) J. M. Goldman, J. K. Larson, J. R. Tretter, E. G. Andrews, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4941–4942.
- [106] E. J. Corey, D. J. Brunelle, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7359–7340.
- [107] G. Ercolani, L. Mandolini, P. Mencarelli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3901–3908.
- [108] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183–278.
- [109] G. Ercolani, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 5699–5703.
- [110] a) S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2283–2285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2143–2145; b) S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1536–1546.
- [111] S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6013–6016.
- [112] S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2578–2579.
- [113] S. J. Rowan, D. J. Reynolds, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5804–5814.
- [114] a) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 990–991; b) A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin, D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925–5937.
- [115] a) D. J. Cram, *Nature* **1992**, *356*, 29–36; b) R. G. Chapman, J. C. Sherman, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15911–15945; c) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931–967; d) D. M. Rudkevich, J. Rebek, Jr., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1991–2005; e) J. Rebek, Jr., *Heterocycles* **2000**, *52*, 493–504; f) J. Rebek, Jr., *Chem. Commun.* **2000**, 637–643; g) R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95–105.
- [116] a) J. M. Kang, J. Rebek, Jr., *Nature* **1996**, *382*, 239–241; b) S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1016–1022; c) R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9818–9826; d) K. Kobayashi, T. Shirasaka, E. Horn, N. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8883–8886; e) A. Shivanyuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3091–3094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2906–2909; f) K. Kobayashi, T. Shirasaka, K. Yamaguchi, S. Sakamoto, E. Horn, N. Furukawa, *Chem. Commun.* **2000**, 41–42; g) S. Y. Yu, T. Kusakawa, K. Biradha, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2665–2666; h) M. Yoshizawa, T. Kusakawa, M. Fujita, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6311–6312; i) Y. L. Cho, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, J. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3788–3796; j) J. J. Gonzalez, R. Ferdani, E. Albertini, J. M. Blasco, A. Arduini, A. Pochini, P. Prados, J. de Mendoza, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 73–80; k) Z. L. Zhong, A. Ikeda, M. Ayabe, S. Shinkai, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1002–1008.
- [117] a) D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. Baczynskyj, G. W. Kalley-meyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575–2576; b) D. J. Cram, M. E. Tanner, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7717–7727; c) T.

- Robbins, C. B. Knobler, D. Bellew, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 111–121; d) C. M. Sheu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8056–8070; e) R. Warmuth, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1406–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *37*, 1347–1350; f) S. Mendoza, P. D. Davidov, A. E. Kaifer, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 864–870; g) N. Chopra, J. C. Sherman, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2109–2111; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1955–1957; h) E. Roman, C. Peinador, S. Mendoza, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2577–2578; i) C. L. D. Gibb, E. D. Stevens, B. C. Gibb, *Chem. Commun.* **2000**, 363–364; j) D. A. Makeiff, D. J. Pope, J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1337–1342; k) R. Warmuth, M. A. Marvel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1168–1171; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1117–1119.
- [118] Eine weitere interessante Klasse von Container-artigen Molekülen sind die Fullerene, die eine Vielzahl von Verbindungen im Innern eines schalenartigen Gerüsts aufnehmen können; Beispiele hierfür: a) M. Saunders, R. J. Cross, H. A. Jimenez-Vazquez, R. Shimshi, A. Khong, *Science* **1996**, *271*, 1693–1697; b) H. Mauser, N. J. R. V. Clark, A. Hirsch, B. Pietzak, A. Weidinger, L. Dunsch, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2858–2861; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2835–2838; c) Y. Rubin, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *199*, 67–91; d) K. Yamamoto, M. Saunders, A. Khong, R. J. Cross, M. Grayson, M. L. Gross, A. F. Benedetto, R. B. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1591–1596; e) E. Dietel, A. Hirsch, B. Pietzak, M. Waiblinger, K. Lips, A. Weidinger, A. Gruss, K. P. Dinse, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2432–2437; f) G. W. Wang, M. Saunders, R. J. Cross, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 256–259; g) C. R. Wang, T. Kai, T. Tomiyama, T. Yoshida, Y. Kobayashi, E. Nishibori, M. Takata, M. Sakata, H. Shinohara, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 411–413; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 397–399; h) Y. Rubin, T. Jarroson, G.-W. Wang, M. D. Bartberger, K. N. Houk, G. Schick, M. Saunders, R. J. Cross, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1591–1594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1543–1546.
- [119] S.-W. Tam-Chang, J. S. Stehouwer, J. Hao, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 334–335.
- [120] a) J. Houk, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6825–6836; b) R. Singh, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1190–1197; c) J. Houk, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 91–102; d) J. A. Burns, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6296–6303.
- [121] S. Ro, S. J. Rowan, A. R. Pease, D. J. Cram, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2411–2414. Dies ist traurigerweise die letzte Veröffentlichung in der chemischen Literatur, die D. J. Cram als einen der Autoren ausweist. Während der vorliegende Aufsatz noch begutachtet wurde, verschied Donald Cram am 17. Juni 2001 friedlich in seinem Haus in Palm Desert in Kalifornien. Hätte das Alter diesen in höchstem Maße kreativen Chemiker nicht eingeholt, so gäbe es kaum einen Zweifel daran, dass er sich nach wie vor mit den besten Fachleuten in der Kunst der organischen Synthese messen würde und – wer weiß – vermutlich eine Vorreiterrolle in der dynamischen kovalenten Chemie einnähme! Ein Beispiel für seine gedankliche und geistige Freizügigkeit erfuhr einer der Autoren dieses Aufsatzes, J. F. Stoddart, als er im Juli 1997 an die UCLA kam und ihm D. J. Cram den Vorschlag zu einer Zusammenarbeit unterbreitete: „Here is what remains of my last NIH grant for us to work on a joint research project: The only condition is that the research must relate to container molecules in some shape or form.“ Diese Gelegenheit ergriffen zwei Postdocs, Stuart Rowan und Stephen Ro, und ein Doktorand, Anthony Pease, bereitwillig und prompt. Während der Jahre 1998 und 1999 fanden einige unvergessene Treffen statt, bei denen die jungen Forscher dem „alten Hasen“ ihre neuesten Ergebnisse vortrugen. Jener war dabei voller Enthusiasmus und sprudelte mit überschwänglicher Gestik nur so über vor nützlichen Vorschlägen und neuen Ideen. Aus dieser wunderbaren Zusammenarbeit entstand schließlich die oben erwähnte Veröffentlichung in *Organic Letters* mit dem Titel „Dynamic Hemicarcerands and Hemicarceplexes“. Es ist vermutlich eine der wenigen Arbeiten seiner über 400 Veröffentlichungen, die von Cram nicht handschriftlich verfasst wurde. Er zeigte aber reges Interesse am Werden eines der letzten wissenschaftlichen Manuskripte, das seinen Namen trug. In einem Brief, den er am 13. April 2000 zu Hause in Palm Desert schrieb, formulierte er nach sorgfältigem Studium des Manuskriptentwurfs folgende Kommentare und Vorschläge: „I have read the nice paper you sent me and warmly approve of it. My only reservation is that we introduced and used in many papers the symbol  $\odot$  between encapsulated guests and hosts for hemicarceplexes and carceplexes. This symbol that you used in our manuscript fails to distinguish the special 'inside of feature' of carceplexes from crystalline solvates etc. Why not pass maximum information in the symbolism, and without costing any more space?“ Natürlich machten wir es so!
- [122] M. L. Quan, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2754–2755.
- [123] a) G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**; b) D. M. Walba, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3161–3212; c) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828; d) F. Vögtle, T. Dunnwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451–460; e) G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5265–5293; f) T. J. Hubin, A. G. Kolchinski, A. L. Vance, D. H. Busch, *Adv. Supramol. Chem.* **1999**, *5*, 237–357; g) *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; h) T. J. Hubin, D. H. Busch, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200*–202, 5–52.
- [124] Die erste beschriebene Synthese eines [2]Catenans: a) E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433–4434; eine repräsentative Auswahl von in den letzten beiden Jahrzehnten synthetisierten Catenanen: b) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *46*, 5095–5098; c) P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1404–1408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396–1399; d) A. G. Johnston, D. A. Leigh, R. J. Pritchard, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1324–1327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1209–1212; e) M. B. Nielsen, Z. T. Li, J. Becher, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1175–1187; f) M. Fujita, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 53–61; g) A. Andrievsky, F. Ahuis, J. L. Sessler, F. Vögtle, D. Gudat, M. Moine, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9712–9713; h) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, V. Balzani, S. E. Boyd, A. Credi, J.-Y. Lee, S. Menzer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4295–4307; i) S. G. Roh, K. M. Park, G. J. Park, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 672–675; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 638–641; j) C. P. McArdle, J. J. Vittal, R. J. Puddephatt, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3977–3980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3819–3822; k) M. R. Wiseman, P. A. Marsh, P. T. Bishop, B. J. Brisdon, M. F. Mahon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12598–12599; l) R. Ballardini, V. Balzani, A. Di Fabio, M. T. Gandolfi, J. Becher, J. Lau, M. B. Nielsen, J. F. Stoddart, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 293–298; m) M. Perez-Alvarez, F. M. Raymo, S. J. Rowan, D. Schiraldi, J. F. Stoddart, Z. H. Wang, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3799–3808.
- [125] Die erste beschriebene Synthese eines [2]Rotaxans: a) I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723–5724; eine repräsentative Auswahl von im letzten Jahrzehnt synthetisierten Rotaxanen: b) A. G. Kolchinski, D. H. Busch, N. W. Alcock, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1289–1291; c) P. R. Ashton, P. T. Glink, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 729–736; d) S. Anderson, T. D. W. Claridge, H. L. Anderson, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1367–1370; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1310–1313; e) S. J. Loeb, J. A. Wisner, *Chem. Commun.* **1998**, 2757–2758; f) N. Solladie, J.-C. Chambron, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3684–3692; g) C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 21–24; h) A. J. Baer, D. H. Macartney, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1410–1417; i) Y. Kawaguchi, A. Harada, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3797–3798; j) S. I. Jun, J. W. Lee, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 471–475; k) R. Shukla, M. J. Deetz, B. D. Smith, *Chem. Commun.* **2000**, 2397–2398; l) J. O. Jeppesen, J. Perkins, J. Becher, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1256–1261; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1216–1221; m) Y.-F. Ng, J.-C. Meillon, T. Ryan, A. P. Dominey, A. P. Davis, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1807–1810; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1757–1760; n) A. M. Brouwer, C. Frochot, F. G. Gatti, D. A. Leigh, L. Mottier, F. Paolucci, S. Roffia, G. W. H. Worpel, *Science* **2001**, *291*, 2124–2128.

- [126] a) M. Gómez-López, J. A. Preece, J. F. Stoddart, *Nanotechnology* **1996**, 7, 183–192; b) V. Balzani, M. Gómez-López, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 405–414; c) J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 611–619; d) A. Niemz, V. M. Rotello, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 44–52; e) A. E. Kaifer, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 62–71; f) L. Fabbrizzi, M. Licchelli, P. Pallavicini, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 846–853; g) C. D. Mao, W. Q. Sun, Z. Y. Shen, N. C. Seeman, *Nature* **1999**, 397, 144–146; h) Z. Asfari, J. Vicens, *J. Inclusion Phenom.* **2000**, 36, 103–118; i) B. Yurke, A. J. Turberfield, A. P. Mills, F. C. Simmel, J. L. Neumann, *Nature* **2000**, 406, 605–608; j) H. Shigekawa, K. Miyake, J. Sumaoka, A. Harada, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5411–5412; k) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3484–3530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3348–3391; l) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 445–455; m) A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 456–464; n) J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jiménez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 477–487; o) L. Raehm, J.-P. Sauvage, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, 99, 55–78; p) J. Liu, M. Gómez-Kaifer, A. E. Kaifer, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, 99, 141–162; q) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, 99, 163–188.
- [127] a) M. A. Reed, C. Zhou, C. J. Muller, T. P. Burgin, J. M. Tour, *Science* **1997**, 278, 252–254; b) J. R. Heath, P. J. Kuekes, G. S. Snider, R. S. Williams, *Science* **1998**, 280, 1716–1721; c) J. Chen, M. A. Reed, A. M. Rawlett, J. M. Tour, *Science* **1999**, 286, 1550–1552; d) J. R. Heath, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 11–20; e) M. A. Reed, J. M. Tour, *Sci. Am.* **2000**, 282, 86–93; f) M. Ratner, *Nature* **2000**, 404, 137–138; g) P. Ball, *Nature* **2000**, 406, 118–120; h) M. Asakawa, M. Higuchi, G. Mattersteig, T. Nakamura, A. R. Pease, F. M. Raymo, T. Shimizu, J. F. Stoddart, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1099–1102; i) T. Rueckes, K. Kim, E. Joselevich, G. Y. Tseng, C. L. Cheung, C. M. Lieber, *Science* **2000**, 289, 94–97; j) E. W. Wong, C. P. Collier, M. Belohradsky, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5831–5840; k) C. P. Collier, G. Mattersteig, E. W. Wong, Y. Luo, K. Beverly, J. Sampaio, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Science* **2000**, 289, 1172–1175; l) J. M. Tour, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 791–804; m) A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier, J. R. Heath, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 433–444; n) A. R. Pease, J. F. Stoddart, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, 99, 189–236.
- [128] Ein Komplex, bei dem eine acyclische Komponente ohne voluminöse Endgruppen durch eine cyclische Komponente gefädelt wird, erinnert an ein Rotaxan und wird darum als Pseudorotaxan bezeichnet: a) P. R. Ashton, D. Philp, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1677–1679; b) M. J. Marsella, P. J. Carroll, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9832–9841; c) J.-P. Collin, P. Gaviña, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **1996**, 2005–2006; d) H. Sleiman, P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, K. Airola, K. Rissanen, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 4734–4742; e) S. J. Cantrill, M. C. T. Fyfe, A. M. Heiss, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Org. Lett.* **2000**, 2, 61–64. Ein Pseudorotaxan, in dem die als Faden dienende Komponente an einem Ende einen voluminösen Stopper trägt, wird als Semirrotaxan bezeichnet: f) M. Born, H. Ritter, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, 12, 471–476; g) M. Montalti, L. Prodi, *Chem. Commun.* **1998**, 1461–1462; h) T. Takata, H. Kawasaki, S. Asai, N. Kihara, Y. Furusho, *Chem. Lett.* **1999**, 111–112; i) S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 164–165.
- [129] D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445–458.
- [130] D. A. Leigh, A. J. Wilson, T. J. Kidd in *Abstracts (Part 2) of the 218th American Chemical Society National Meeting* (22–26. August 1999, New Orleans), **1999**, ORGN 0243.
- [131] M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, J. F. Stoddart in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: M. Shibasaki, J. F. Stoddart, F. Vögtle), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 211–220.
- [132] F. M. Raymo, K. N. Houk, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9318–9322.
- [133] a) I. T. Harrison, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 231–232; b) G. Agam, D. Gravier, A. Zilkha, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5206–5214; c) G. Schill, W. Beckmann, N. Schweikert, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2647–2655; d) P. R. Ashton, M. Belohradsky, D. Philp, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1269–1274; e) D. H. Macartney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 2775–2778; f) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Belohradsky, M. T. Gandolfi, D. Philp, L. Prodi, F. M. Raymo, M. V. Reddington, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4931–4951; g) M. Händel, M. Plevoets, S. Gester-mann, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1248–1250; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1199–1201; h) M. Asakawa, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Belohradsky, M. T. Gandolfi, O. Kocian, L. Prodi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. Venturi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 302–310; i) P. R. Ashton, M. C. T. Fyfe, C. Schiavo, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5455–5458; j) C. Heim, A. Affeld, M. Nieger, F. Vögtle, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 746–759; k) C. P. Collier, E. W. Wong, M. Belohradsky, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, P. J. Kuekes, R. S. Williams, J. R. Heath, *Science* **1999**, 285, 391–394; l) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, K. R. Dress, E. Ishow, C. J. Kleverlaan, O. Kocian, J. A. Preece, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, S. Wenger, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3558–3574; m) A. Affeld, G. M. Hübner, C. Seel, C. A. Schalley, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2877–2890.
- [134] a) P. R. Ashton, I. Baxter, M. C. T. Fyfe, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2297–2307; b) S.-H. Chiu, S. J. Rowan, S. J. Cantrill, P. T. Glink, R. L. Garrell, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3631–3634.
- [135] D. G. Hamilton, N. Feeder, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *New J. Chem.* **1998**, 1019–1021.
- [136] Bestimmte labile Metall-Ligand-Wechselwirkungen wurden ebenfalls im reversiblen Schritt bei der Bildung dynamischer metall-organischer [2]Catenane eingesetzt: a) M. Fujita, F. Ibukuro, H. Hagihara, K. Ogura, *Nature* **1994**, 367, 720–723; b) A. C. Try, M. M. Harding, D. G. Hamilton, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1998**, 723–724; c) C. Dietrich-Buchecker, N. Geum, A. Hori, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J. P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2001**, 1182–1183.
- [137] a) D. G. Hamilton, J. E. Davies, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 608–620; b) D. G. Hamilton, M. Montalti, L. Prodi, M. Fontani, P. Zanello, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 608–617.
- [138] a) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124–2145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036–2055; b) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 371–388; c) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140–3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012–3043; d) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18–29.
- [139] Die Ruthenium-Carben-katalysierte Ringschluss-Olefinmetathese diente bereits früher zur Synthese von mechanisch verknüpften und verwobenen Strukturen; die Reversibilität dieser Systeme wurde jedoch nicht kommentiert. Beispiele zur Catenan-Synthese: a) B. Mohr, M. Weck, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1365–1367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1308–1310; b) M. Weck, B. Mohr, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5463–5471. Zur Synthese eines Kleeblattknotens: c) C. Dietrich-Buchecker, G. N. Rapenne, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **1997**, 2053–2054.
- [140] T. J. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1599–1600.
- [141] a) C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5303–5311; b) A. G. Johnston, D. A. Leigh, L. Nezhat, J. P. Smart, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1327–1331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1212–1216; c) F. Vögtle, R. Jager, M. Handel, S. Ottens-Hildebrandt, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 225–232; d) A. S. Lane, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11092–11093.
- [142] S. Dayagi, Y. Degani in *The Chemistry of the Carbon–Nitrogen Double Bond* (Hrsg.: S. Patai), Interscience, New York, **1970**, S. 64–83.
- [143] a) P. R. Ashton, E. J. T. Chrystal, P. T. Glink, S. Menzer, C. Schiavo, N. Spencer, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 709–728; b) P. R. Ashton, M. C. T. Fyfe, S. K. Hickingbottom, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2117–2128; c) W. S. Bryant, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, J. S. Merola, H. W. Gibson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7634–7639; d) S. J. Cantrill, D. A. Fulton, A. M. Heiss, A. R. Pease, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2274–2287.



- [144] S. J. Cantrill, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1363–1366.
- [145] K. Fujimori, H. Yoshimoto, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3385–3388.
- [146] S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1913–1916.
- [147] a) P.-L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193–218; b) R. E. Gillard, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1933–1940; c) R. Ballardini, V. Balzani, M. T. Gandolfi, R. E. Gillard, J. F. Stoddart, E. Tabellini, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 449–459; d) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 460–468.
- [148] a) B. Odell, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1605–1608; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1547–1550; b) M. Asakawa, W. Dehaen, G. L'abbé, S. Menzer, J. Nouwen, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9591–9595.
- [149] M. Asakawa, P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, R. E. Gillard, O. Kocian, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 26–37.
- [150] Thermodynamisch kontrolliertes Einfädeln mit anschließendem Anbringen von Stoppern wurde auch bei der Synthese von Rotaxanen auf der Basis von Metall-Ligand-Bindungen angewendet: a) A. P. Lyon, D. H. Macartney, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 729–736; b) K. Chichak, M. C. Walsh, N. R. Branda, *Chem. Commun.* **2000**, 847–848; c) A. J. Baer, D. H. Macartney, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1410–1417; d) M. J. Gunter, N. Bampos, K. D. Johnstone, J. K. M. Sanders, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 166–173.
- [151] P. T. Glink, A. I. Oliva, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1922–1927; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1870–1875.
- [152] Eine reversible Metall-Ligand-Wechselwirkung wurde auch bei der thermodynamisch kontrollierten Synthese eines metallorganischen [2]Rotaxans durch Klammern genutzt: K.-S. Jeong, J. S. Choi, S.-Y. Chang, H.-Y. Chang, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1758–1761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1692–1695; b) C. A. Hunter, C. M. R. Low, M. J. Packer, S. E. Sprey, J. G. Vinter, M. O. Vysotsky, C. Zonta, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2750–2754; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2678–2682; c) S. Y. Chang, J. S. Choi, K. S. Jeong, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2687–2697.
- [153] A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770–790; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 707–724.
- [154] Für ein Beispiel eines synthetischen Rezeptors mit Enzym-ähnlicher Aktivität siehe: M. Nakash, Z. Clyde-Watson, N. Feeder, J. E. Davies, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5286–5293.
- [155] L. Raehm, C. Hamann, J.-M. Kern, J.-P. Sauvage, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1991–1994.
- [156] Die kinetisch kontrollierte Kristallisation eines dynamischen Systems scheint bei der Synthese eines [3]Rotaxans eingesetzt worden zu sein (siehe Lit. [80]). Kristallisation erfolgte nach der reversiblen oxidativen Kupplung der Thiolgruppen zweier [2]Pseudorotaxan-Supermoleküle („molekulare Vernietung“): A. G. Kolchinski, N. W. Alcock, R. A. Roesner, D. H. Busch, *Chem. Commun.* **1998**, 1437–1438.
- [157] Y. Furusho, T. Hasegawa, A. Tsuboi, N. Kihara, T. Takata, *Chem. Lett.* **2000**, 18–19.
- [158] a) P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 327–336; b) S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 483–490; c) A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2989–2992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2828–2831; d) P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 71–74; e) B. Klekota, B. J. Miller, *Trends Biotechnol.* **1999**, *17*, 205–209; f) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 270–279; g) J.-M. Lehn, A. V. Eliseev, *Science* **2001**, *291*, 2331–2332; h) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 117–125.
- [159] P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, *21*, 3237–3253.
- [160] I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 2106–2110.
- [161] J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378–1383.
- [162] a) D. Rideout, *Cancer Invest.* **1994**, *12*, 189–202; b) S. A. Rotenburg, T. Calogeropoulou, J. S. I. Bernard-Weistein, D. Rideout, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 2490–2494; c) D. Rideout, *Biopolymers* **1990**, *29*, 247–262; d) D. Rideout, *Science* **1986**, *233*, 561–563.
- [163] P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1996**, 319–320.
- [164] S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1997**, 1407–1408.
- [165] S. J. Rowan, P. S. Lukeman, D. J. Reynolds, J. K. M. Sanders, *New J. Chem.* **1998**, 1015–1018.
- [166] a) Z. Wang, J. Reibenspies, A. E. Martell, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 629–636; b) C. Lodeiro, R. Bastida, A. de Blas, D. E. Fenton, A. Marcías, A. Rodríguez, T. Rodríguez-Blas, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *267*, 55–62; c) E. Asato, H. Furtutachi, T. Kawahashi, M. Mikuriya, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3897–3904.
- [167] Dies wurde bereits in Abschnitt 3.4 im Zusammenhang mit thermodynamisch kontrolliert hergestellten Rotaxanen erwähnt.
- [168] V. Berl, I. Huc, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3089–3094.
- [169] N. Nazarpak-Kandlousy, J. Zweigenbaum, J. Henion, A. V. Eliseev, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 199–206.
- [170] V. A. Polyakov, M. I. Nelen, N. Nazarpak-Kandlousy, A. D. Ryabov, A. V. Eliseev, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 357–363.
- [171] G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1999**, 1575–1576.
- [172] S.-A. Poulsen, P. J. Gates, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, *14*, 44–48.
- [173] a) G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 437–442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 423–428; b) R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, G. R. L. Cousins, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 771–778.
- [174] R. L. E. Furlan, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2000**, 1761–1762.
- [175] R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, S. Otto, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8876–8877.
- [176] G. R. L. Cousins, PhD Thesis, **2000**, University of Cambridge, UK.
- [177] M. G. Simpson, S. P. Watson, N. Feeder, J. E. Davies, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1435–1438.
- [178] J. S. Moore, N. W. Zimmerman, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 915–918.
- [179] B. Klekota, B. J. Miller, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11687–11697.
- [180] Für ein Beispiel siehe: T. Shimizu, H. Murakami, Y. Kobayashi, K. Iwata, N. Kamigata, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8192–8199.
- [181] H. Hioki, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 904–905.
- [182] W. C. Still, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155–163.
- [183] O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem* **2000**, *1*, 41–48.
- [184] S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12063–12064.
- [185] P. G. Swann, R. A. Casanova, A. Desai, M. M. Frauenhoff, M. Urbancic, U. Slomczynska, A. Hopfinger, G. C. Le Breton, D. Venton, *Biopolymers* **1997**, *40*, 617–625.
- [186] A. Basso, L. De Martin, C. Ebert, L. Gardossi, P. Linda, *Chem. Commun.* **2000**, 467–468.
- [187] R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450.
- [188] K. C. Nicolaou, R. Hughes, S.-Y. Cho, N. Winssinger, C. Smethurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3981–3986; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3823–3828.
- [189] G. Kaiser, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2000**, 1763–1764.
- [190] A. Star, I. Goldberg, B. Fuchs, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2797–2801; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2685–2689.
- [191] I. Nakazawa, S. Suda, M. Masuda, M. Asai, T. Shimizu, *Chem. Commun.* **2000**, 881–882.
- [192] P. J. Comina, D. Philp, B. M. Kariuki, K. D. M. Harris, *Chem. Commun.* **1999**, 2279–2280.
- [193] Anmerkung in der Korrekturfahne: Seit der Fertigstellung dieses Aufsatzes wurde die dynamische kovalente Chemie in einer Reihe von Arbeiten genutzt: a) K. Oh, K.-S. Jeong, J. S. Moore, *Nature* **2001**, *414*, 889–893; b) V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 1347–1352; c) T. Bunyapiboonsri, O. Ramström, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 438–444; d) O. Storm, U. Lüning, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 793–798.