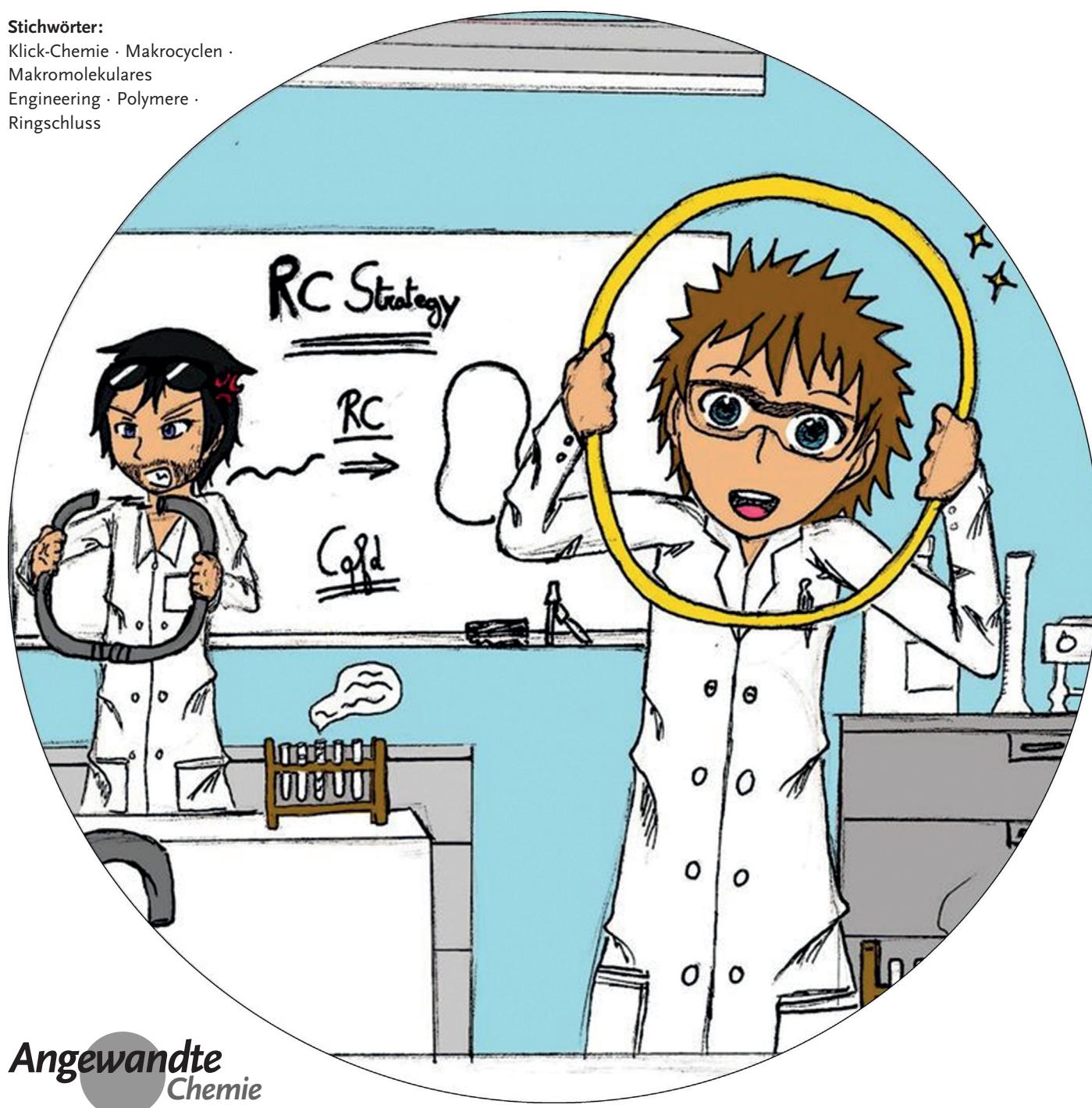


Synthese cyclischer Polymere durch Ringschlussstrategien

Thomas Josse, Julien De Winter, Pascal Gerbaux* und Olivier Coulembier*

Stichwörter:

Klick-Chemie · Makrocyclen ·
Makromolekulares
Engineering · Polymere ·
Ringschluss



Die Synthese cyclischer Makromoleküle war – vor allem bedingt durch die schwierige Verknüpfung der Kettenenden – schon immer eine anspruchsvolle Aufgabe in den Polymerwissenschaften. Beginnend mit den wegweisenden Arbeiten von Jacobson und Stockmayer wurden die Herstellungsmethoden für cyclische Polymere in den vergangenen zwanzig Jahren dank der Einführung kontrollierter Polymerisationsmechanismen und effizienter Kupplungsreaktionen in die organischen Chemie erheblich verbessert. Dieser Aufsatz bietet einen kritischen aktuellen Überblick und veranschaulicht die beträchtlichen Leistungen in den letzten Jahren, mit denen die Verfügbarkeit von Makrocyclen für Untersuchungen in Industrie und Forschung durch Ringschlussmethoden verbessert wurde. Einen Schwerpunkt bilden dabei die Herstellungsmethoden für Monocyclen, aus denen normalerweise wiederum kompliziertere Strukturen erhalten werden.

1. Einleitung

Die exakte Steuerung der Polymerstruktur fasziniert Polymerchemiker, die Wege zur Herstellung immer komplizierterer Topologien wie Bürstenpolymere, Sternpolymere, Dendrimere oder hyperverzweigte Strukturen entwickeln.^[1,2] Bei allen genannten Strukturen spielen die Endgruppen eine wesentliche Rolle für die physikalischen Eigenschaften. Die endlose makrocyclische Topologie ist eine interessante Struktur, weil ihre Eigenschaften nicht an das Vorhandensein von Endgruppen, sondern an deren Fehlen gekoppelt sind.^[3] Entsprechend der IUPAC-Nomenklatur ist ein Makrocyclus definiert als ein cyclisches Makromolekül oder ein makromolekularer cyclischer Teil eines Moleküls.^[4] Es gibt in der Literatur zwar kleinere Abweichungen, aber im Allgemeinen wird ein zwölfgliedriger Ring als der kleinste Makrocyclus betrachtet.^[5] Historisch gesehen geht das Interesse an cyclischen Makromolekülen auf Jacob und Wollman zurück, die entdeckten, dass die Genkarte der Chromosomen des Bakteriums *Escherichia coli* zirkulär ist.^[6] In den vergangenen 70 Jahren haben Biochemiker zwar immer mehr hochmolekulare cyclische Biopolymere identifiziert,^[7] aber die Schwierigkeiten, eine glatte Cyclisierung zu erreichen, verhinderten mehrere Jahrzehnte, dass Polymerchemiker Methoden zur Synthese cyclischer Polymere entwickeln und deren Eigenschaften untersuchen konnten. Spätere Entwicklungen auf dem Gebiet der Siloxan-/Polysiloxanchemie^[8] sowie bei chromatographischen Verfahren^[9] führten zur Herstellung des ersten vollständig charakterisierten cyclischen Polymers, Poly(dimethylsiloxan) (PDMS), mit durchschnittlich bis zu 1000 Gerüstbindungen. Inzwischen werden zwar größere Ringverbindungen hergestellt,^[10–12] aber erst die Entwicklung effizienter Analysetechniken ermöglichte es, große Cyclen zu charakterisieren und ihre ringförmige Struktur nachzuweisen. Zu diesen Techniken gehören chromatographische Methoden wie die Größenausschluss-Chromatographie (size-exclusion chromatography, SEC) und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high-performance liquid chromatography, HPLC) sowie spektroskopische Methoden, darunter die Fourier-Transform-Infrarot(FT-

IR)- und die NMR-Spektroskopie sowie mehrere Arten der Massenspektrometrie (MS). Die in den vergangenen 50 Jahren stetig gestiegene Leistung und Weiterentwicklung dieser Analysemethoden waren ein wichtiger Faktor für die Herstellung und Charakterisierung neuer großer Ringpolymere.^[13]

Im Laufe der Jahre wurden immer mehr Informationen über die Eigenschaften cyclischer Polymere zugänglich.^[3] Die „endlose“ Struktur verleiht cyclischen Polymeren Eigenschaften, die völlig anders sind als die ihrer linearen Homologen, z.B. allgemein höhere Glasübergangstemperaturen, kleinere hydrodynamische Volumina und niedrigere Grenzviskositäten. Vermutlich am interessantesten sind aber ihre biologischen Eigenschaften *in vivo*.^[14] So zeigen cyclische Verbindungen eine längere Zirkulationsdauer im Blut sowie ein anderes Bioverteilungsprofil als lineare Polymere mit dem gleichen Molekulargewicht.^[14] Angesichts dieser einzigartigen Eigenschaften erhoffen sich Polymerchemiker eine große zukünftige Bedeutung für cyclische Polymere, vor allem bei Anwendungen in der Biomedizin (z.B. Wirkstoff-Freisetzung),^[14] der Mikroelektronik (z.B. Mikro- und Nanolithographie)^[15] und der Abwasseraufbereitung.^[16] Derzeit gelten die größten Bemühungen aber dem Versuch zur Herstellung hochreiner Macrocyclen, um dieses noch junge Forschungsgebiet voranzubringen.

Die ersten Synthesen von cyclischen Makromolekülen gelangen vorwiegend durch Äquilibrierung der Gleichgewichte zwischen Ring und Kette, die bei einer Polymerisation

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	14151
2. Die Ringschluss-Strategie	14153
3. Schlussbemerkungen und Ausblick	14162

mit Stufenwachstum (step-growth polymerization, SGP) auftreten.^[17] Durch genaue Einstellung der Reaktionsbedingungen für die Polykondensation wurden cyclische Polymere erhalten, die allerdings breite Molekulargewichtsverteilungen hatten und erheblich durch lineare Verbindungen verunreinigt waren. Diese Verunreinigungen ließen sich von cyclischen Polymeren durch préparative SEC abtrennen, da die Cyclen wegen ihrer kompakteren Konformation ein geringeres hydrodynamisches Volumen haben.^[18] Ungeachtet des Erfolgs dieser Methode in der Anfangszeit ist die Entwicklung von Synthesewegen, mit denen sich hochreine Makrocyclen direkt herstellen lassen, bei weitem die beste Alternative. Tatsächlich hat die jüngste Einführung wirksamer Cyclisierungsstrategien zweifellos zur wachsenden Bedeutung makrocyclischer Strukturen beigetragen.^[10–12] Diese Strategien können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: 1) den Ringschluss (ring-closure, RC) und 2) die Ringerweiterung (RE; Abbildung 1). Die RC-Methode beruht auf der Kupplung einer linearen, funktionalisierten Vorstufe, dagegen wird bei der RE die Insertion von monomeren Einheiten in eine aktivierte (pseudo)cyclische Kette induziert.

Die RC-Strategie lässt sich weiter in drei Gruppen unterteilen: 1) die bimolekulare homodifunktionelle Kupplung, 2) die unimolekulare homodifunktionelle Kupplung und 3) die unimolekulare heterodifunktionelle Kupplung.^[6] Diese Kupplungsarten werden in der Folge detailliert besprochen. RC-Reaktionen werden normalerweise in sehr hoher Verdünnung ($< 10^{-5}$ M) und sehr kleinem Maßstab (ca. 5–100 mg) durchgeführt, wobei ein Katalysator die unimolekulare Kupplung in angemessener Zeit (typischerweise Minuten bis Tage) zu Lasten der unerwünschten Oligomerisierung fördert.^[10] Auf diese Weise konnten nur cyclische Polymere mit niedrigen Molekulargewichten und einer Grenze für M_n bei etwa 25 000 g mol⁻¹ in hohen Ausbeuten erhalten werden,

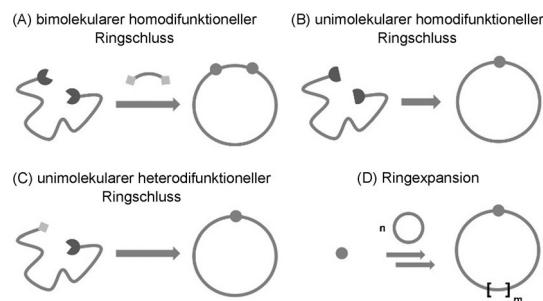


Abbildung 1. Ringschluss- (A, B, C) und Ringexpansionsmethoden (D).

denn die intramolekulare RC-Reaktion erfordert eine räumliche Annäherung der beiden Kettenenden, was mit Entropienachteilen verbunden ist.^[11,19] In den letzten zwanzig Jahren wurden mehrere andere Methoden bekannt, durch die die Entropienachteile bei der Faltung einer linearen Kette verringert oder sogar unterdrückt wurden. Hierzu gehören Cyclisierungen an festen Trägern,^[20] Grenzflächenmethoden^[21] und RE-Polymerisationen,^[12] wobei letztere bei weitem am interessantesten sind.

RE-Polymerisationen erfordern einen cyclischen Initiator oder einen nukleophilen Katalysator für den Kettenstart und das anschließende Kettenwachstum zu einer (pseudo)cyclischen Polymerkette, die über die gesamte Polymerisation erhalten bleibt. Dieser sich fortpflanzende Makrocyclus enthält an einigen Punkten relativ labile Bindungen, z.B. Metallalkoxid, Organometall- oder elektrostatische Wechselwirkungen, die eine schrittweise Insertion der Monomere ermöglichen.^[12] Als wichtige Beispiele für diese Vorgehensweise wurden cyclische Zinnoxid-Initiatoren,^[22] Grubbs-Metathesekatalysatoren^[23] und nukleophile ROP-Katalysatoren^[24] (ROP: Ringöffnungspolymerisation) eingehend unter-



Thomas Jossé promovierte 2015 an der University of Mons, Belgien, wo er unter der Anleitung von Dr. Olivier Coulembier und Prof. Pascal Gerbaux die Synthese von cyclischen Polymeren durch Ringschluss- und Ringerweiterungsmethoden und ihre Charakterisierung untersuchte.



Pascal Gerbaux erhielt seinen Ph.D. in Science 1999 von der University of Mons-Hainaut für Arbeiten unter Anleitung von Prof. Robert Flammang. Seine Forschungsinteressen gelten seit Jahren der Untersuchung der Chemie von Ionen in der Gasphase mit massenspektrometrischen Methoden. Er ist Professor für Organische Chemie und Massenspektrometrie und Leiter des Organic Synthesis and Mass Spectrometry Laboratory.



Julien De Winter erhielt seinen Ph.D. in Science 2011 von der University of Mons für Arbeiten unter Anleitung von Prof. Pascal Gerbaux. Seine Hauptforschungsbereiche sind die Synthese von originären Polymeren und ihre eingehende Untersuchung durch Massenspektrometrie. Seit Januar 2015 ist er Junior Lecturer an der University of Mons im Arbeitskreis von Prof. Pascal Gerbaux und verantwortlich für die Anwendung und Entwicklung massenspektrometrischer Methoden zur Charakterisierung von Makromolekülen.



Olivier Coulembier promovierte 2005 an der University of Mons-Hainaut (Belgien) unter Anleitung von Prof. Philippe Dubois und ging 2006 als Postdoktorand an die University of Stanford (USA). Er arbeitet derzeit als Research Associate des belgischen F.N.R.S. im Laboratory of Polymeric and Composite Materials (LPCM) von Prof. Philippe Dubois an der University of Mons. Der Schwerpunkt seiner Forschungsaktivitäten ist die (nicht)organometallische Ringöffnungspolymerisation von cyclischen Monomeren.

sucht und mit Erfolg eingesetzt. Da die cyclische Struktur über den gesamten Reaktionsprozess erhalten bleibt und demzufolge keine Entropienachteile auftreten, ist eine hohe Verdünnung keine Vorbedingung bei dieser Methode, sodass cyclische Polymere mit hohem Molekulargewicht (bis zu $1500\,000 \text{ g mol}^{-1}$) in sehr großem Maßstab (mg bis g) hergestellt werden können, wobei die Reaktionszeiten von Sekunden bis zu Tagen reichen.^[12]

Im Unterschied zur RE-Methode, die keine hohen Verdünnungen oder Vorstufen mit funktionalisierten Endgruppen erfordert,^[12] wird die RC-Methode bevorzugt, wenn weitere Syntheseschritte geplant sind, da sie üblicherweise mit viel mehr funktionellen Gruppen kompatibel ist als die RE-Methode.^[10–12] Außerdem ist die Kontrolle über die zu erreichenden Molekulargewichte bei RE-Reaktionen normalerweise sehr begrenzt und unvorhersehbar, bei RC-Reaktionen lässt sich diese Kontrolle dagegen über das Molekulargewicht der gewählten linearen Vorstufe gut erreichen. Ein Nachteil der meisten Beispielreaktionen für die RC-Strategie ist die Notwendigkeit einer hohen Katalysatorkonzentration.^[10] Zu diesem Thema sind ausgezeichnete Übersichten^[10,11] und Buchkapitel^[25] erschienen; dieser Aufsatz soll hingegen die in den letzten zwanzig Jahren erreichten, beträchtlichen Leistungen veranschaulichen, wobei die jüngste Realisierung von katalysatorfreien RC-Reaktionen zur Herstellung cyclischer Polymere einen Schwerpunkt bildet.

2. Die Ringschluss-Strategie

Die Cyclisierung von Makromolekülen in zufällig geknäuelten Konformationen mit der RC-Strategie hängt vom Abstand zwischen den reaktiven Endgruppen ab.^[19] Grundsätzlich müssen die reaktiven Kettenenden innerhalb eines Einfangvolumens mit einer Geschwindigkeitskonstanten k_{c1} diffundieren, damit eine chemische Kupplungsreaktion mit der Geschwindigkeitskonstanten k_2 ablaufen kann (Abbildung 2). Alternativ können die reaktiven Einheiten auch mit einer Geschwindigkeitskonstanten k_{c-1} auseinander diffundieren.



Abbildung 2. Modell der Ringschlusskinetik.

Für $k_2 \gg k_{c-1}$ ist die Kinetik der RC-Reaktion diffusionskontrolliert, dagegen wird die Reaktion im umgekehrten Fall, also bei $k_2 \ll k_{c-1}$, durch ihre Gleichgewichtskinetik gesteuert.^[11,19] Intuitiv unterscheidet sich die Geschwindigkeit der chemischen Kupplungsreaktion, d.h. k_2 , zur Bildung eines Monocyclus durch intramolekulare Kupplung nicht von der Geschwindigkeit zur Bildung von Oligomeren durch intermolekulare Kupplung(en). Demzufolge hängt der Anteil der monocyclischen Verbindung gegenüber allen Multiblockpolymeren nur von der Wahrscheinlichkeit ab, dass das eine

Kettenende des Makromoleküls innerhalb des Einfangvolumens mit seinem komplementären Kettenende an derselben Kette (P_c) und nicht mit dem eines anderen Makromoleküls (P_L) zusammenfindet. Die relativen Wahrscheinlichkeiten, die Jacobson und Stockmayer in den 1950er Jahren eingeführt haben,^[19] sind gemäß Gleichung (1) definiert. Darin ist ν_s das Einfangvolumen, P_c ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die beiden Enden derselben Makromolekülkette im selben Einfangvolumen befinden, P_L bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass Kettenenden von verschiedenen Ketten innerhalb des Einfangvolumens sind, $\langle r^2 \rangle$ ist der quadratische Mittelwert des Abstands zwischen den Kettenenden, N ist die Gesamtzahl der Polymermoleküle im Gesamtvolumen V , N_A ist die Avogadro-Zahl, M ist das Molekulargewicht des Polymers, und c ist die Konzentration des Polymers in g mL^{-1} . Aus beiden Gleichungen lässt sich schließlich der unter bestimmten experimentellen Parametern theoretisch mögliche Prozentanteil an Monocyclen ableiten [Gl. (2)].

$$P_c = \left(\frac{3}{2\pi} \right)^{3/2} \frac{\nu_s}{\langle r^2 \rangle^{3/2}} \quad (1)$$

$$P_L = 2N \frac{\nu_s}{V} = \frac{2N_A c}{M} \nu_s$$

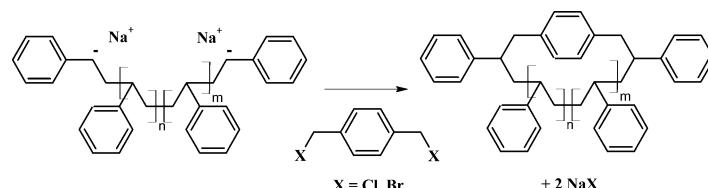
$$\% \text{ Monocyclo} = \frac{P_c}{P_c + P_L} \times 100 \quad (2)$$

Aus diesen Gleichungen ist leicht zu erkennen, dass bei sinkender Konzentration der linearen Polymercavorstufe unter diskontinuierlichen Bedingungen der Anteil an Monocyclen steigt. Die Ringschlussreaktion ist unimolekular, und die Wahrscheinlichkeit, dass die beiden Enden einer bestimmten Kette aufeinander treffen, wird nicht von der Verdünnung beeinflusst, während die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion infolge einer Kollision zwischen verschiedenen Molekülen mit zunehmender Verdünnung sinkt, da dieser Prozess bimolekular ist.^[26] Alternativ können hohe Prozentanteile an Monocyclen leicht dadurch erhalten werden, dass das lineare Polymer mit kontrollierter Geschwindigkeit in eine Lösung mit dem Katalysator eingespritzt wird (pseudo-hochverdünnte Bedingungen). In der Praxis muss die Geschwindigkeit der Zugabe des linearen Polymers niedrig genug gegenüber der Cyclisierungsgeschwindigkeit gehalten werden, sodass eine Momentankonzentration erreicht wird, die die Oligomerisierung verhindert.^[27] Die vielleicht wichtigste Vorhersage der Jacobson-Stockmayer-Theorie ist, dass die Cyclisierungswahrscheinlichkeit mit der Kettenlänge gemäß $N^{-3/2}$ abnimmt, wobei N die Zahl der Atome in der Polymerkette angibt. Je länger die Kette ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die beiden Enden nahe genug sind, um zu reagieren, was eine Herstellung von Polymeren mit hohem Molekulargewicht mit der RC-Methode verhindert.^[19]

2.1. Bimolekularer Ringschluss

Der bimolekulare Ringschluss (Abbildung 1, Weg A) bezeichnet die Reaktion eines difunktionellen Polymers mit

einem difunktionellen Kupplungsreagens in verdünnter Lösung. Die Cyclisierung verläuft in zwei aufeinander folgenden Schritten: 1) Zunächst erfolgt eine intermolekulare Reaktion zwischen einem Kettenende des Polymers und einer komplementären funktionellen Gruppe des Kupplungsreagens und im Anschluss 2) eine intramolekulare Reaktion zwischen dem verbliebenen Ende der Polymerkette und der übrigen komplementären funktionellen Gruppe im Kupplungsreagens. Um mit dieser Methode cyclische Polymere in hoher Reinheit zu erhalten, sind exakte stöchiometrische Mengen entscheidend. Wird die Umsetzung mit einem Überschuss des difunktionellen Kupplungsreagens durchgeführt, reagieren beide Kettenenden des Polymers mit verschiedenen Molekülen des Kupplungsreagens, und die intramolekulare Cyclisierung wird verhindert. Ist dagegen die



Schema 1. Synthese von *cyclo*-PS durch bimolekulare Kupplung von dianionischem PS mit Dihalogen-*p*-xylo.^[18]

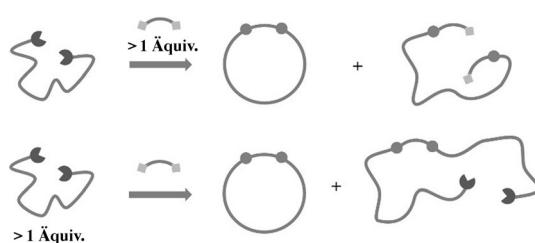


Abbildung 3. Auswirkung von nicht exakten Stöchiometrien bei bimolekularen homodifunktionellen Cyclisierungen.

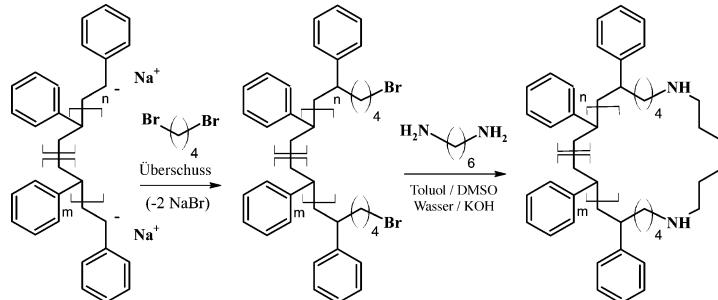
Menge an Kupplungsreagens gegenüber der des Polymers zu gering, erfolgt eine Oligomerisierung (Abbildung 3).^[10]

Außer durch die stöchiometrischen Vorgaben wird diese Methode auch dadurch eingeschränkt, dass die beiden aufeinander folgenden Reaktionen bei dieser Vorgehensweise inkompatibel sind. Die für die intermolekulare Kupplung günstigen Reaktionsbedingungen, d.h. normalerweise hohe Konzentrationen, sind zwangsläufig nachteilig für die intramolekulare Kupplung, die definitionsgemäß extrem hohe Verdünnung erfordert.^[10,19] Da der Gesamtprozess eine zweistufige Eintopfreaktion ist, sollten die Konzentrationen an difunktionellem Polymer und Kupplungsreagens so niedrig wie möglich gehalten werden, um eine Verunreinigung der Cyclen durch die möglichen linearen Nebenprodukte zu vermeiden. Trotz allem verläuft die intermolekulare Reaktion infolge der notwendigen hohen Verdünnung stark verlangsamt. Daher enthalten cyclische Polymere, die durch bimolekulare Kupplung hergestellt wurden – mit Ausnahme weniger Reaktionen unter Beteiligung von hoch effizienten Kupplungen oder Templateffekten – acyclische Verunreinigungen.

Bereits in den 1980er Jahren führten Geiser und Höcker erste Untersuchungen zur Herstellung von definiertem dianionischem linearem Poly(styrol) (PS) durch anionische Polymerisation durch.^[18] Mit dem Elektrophil Dihalogen-*p*-xylo als difunktionellem Kupplungsreagens wurde *cyclo*-PS mit Molekulargewichten $M_n = 3000\text{--}25\,000 \text{ g mol}^{-1}$ und Molmas-

sendispersitäten $D_M < 1.2$ erhalten (Schema 1). Dabei lagen die Cyclisierungsausbeuten allerdings oft unter 50%, sodass die Makrocyclen von den linearen Beimengungen durch Fraktionierung abgetrennt werden mussten. Mit der Kombination aus dianionischen linearen Vorstufen und difunktionellen Kupplungsreagentien wurden cyclische Polymere mit unterschiedlichen Polymergerüsten wie Poly(2-vinylpyridin) (P2VP), Polybutadien, Poly(isopren) (PI), Poly(dimethylsiloxan) (PDMS) und Poly(propylenoxid) (PPO) hergestellt.^[28\text{--}31]

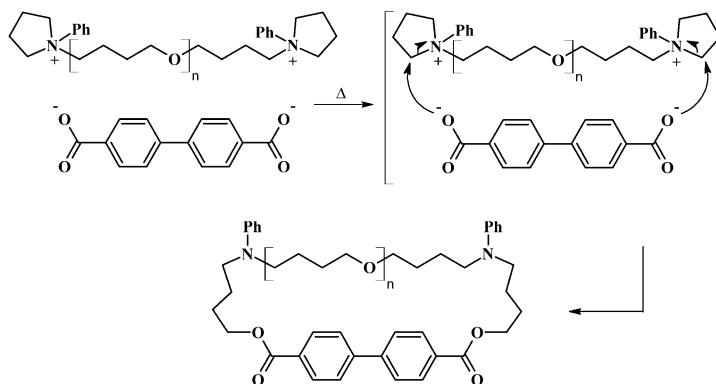
Ishizu und Kanno beschrieben eine interessante Variante, bei der zunächst jedes Kettenende eines dianionischen Polystyrols (durchschnittliches Molekulargewicht $M_n = 7000 \text{ g mol}^{-1}$) durch Zugabe von 1,4-Dibrombutan im Überschuss geschützt und danach durch Umsetzung mit einem Diamin im Zweiphasensystem cyclisiert wurde (Schema 2). Auf diese Weise konnten intermolekulare Oligomerisierungen minimiert werden, sodass Cyclisierungsausbeuten > 80%



Schema 2. Bimolekulare Kupplung durch Grenzflächenkondensation.^[32]

90% erreicht und umfangreiche Reinigungsverfahren vermieden wurden.^[32]

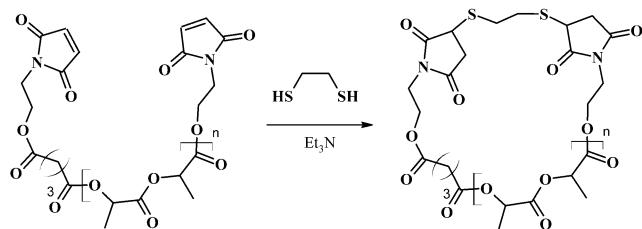
Zu Beginn des neuen Jahrtausends schlugen Oike et al. eine effiziente bimolekulare Möglichkeit zum Ringschluss durch elektrostatische Selbstorganisation (electrostatic self-assembly, ESA) als Templat der Cyclisierungsreaktion vor.^[33] Die Autoren beschrieben zuerst die Herstellung von *cyclo*-Poly(tetrahydrofuran) (PTHF) durch Reaktion zwischen einem PTHF mit *N*-Phenylpyrrolidinium-Endgruppen und difunktionellen Carboxylat-Anionen (Schema 3). Mechanistisch verläuft die Reaktion unter Selbstorganisation des kationischen Polymers mit dem anionischen Kupplungsreagens zu einem pseudocyclischen Ionenpaar. Nach der Selbstorganisation bei einer Konzentration, die so niedrig ist, dass die



Schema 3. Bimolekulare Verknüpfung durch die ESA-CF-Kupplung.^[33]

Oligomerisierung zurückgedrängt wird, führt Erhitzen zum nukleophilen Angriff des Carboxylats auf das gespannte cyclische Pyrrolidinium-Kation an beiden Kettenenden unter Öffnung des Pyrrolidiniumrings und schließlich zur Bildung des cyclischen Makromoleküls. Diese Methode wird als elektrostatische Selbstorganisation/kovalente Fixierung (electrostatic self-assembly covalent fixation, ESA-CF) bezeichnet. PTHF (ca. 4.5×10^{-5} mol L⁻¹) wurde so bei Konzentrationen von ca. 4.5×10^{-5} mol L⁻¹ in Tetrahydrofuran (THF) und Temperaturen um 65°C zu *cyclo*-PTHF mit sehr hoher Reinheit umgesetzt. Seither wurde die ESA-CF auf die Herstellung verschiedener cyclischer Polymere mit niedrigem Molekulargewicht ($M_n < 5000$ g mol⁻¹) wie Poly(ethylenoxid) (PEO), PS und PDMS sowie einer Reihe komplexer polycyclischer Strukturen angewendet.^[34]

Durch die Anwendung besonders schneller Kupplungsreaktionen wurde die Effizienz bimolekularer Ringschlussreaktionen drastisch verbessert. Stanford et al. entwickelten erstmals eine Thiol-Michael-Kupplung zur Herstellung von *cyclo*-Poly(lactid) (PLA) durch bimolekulare Reaktion eines Bismaleimid-PLA mit einem Dithiol als Kupplungsreagens in Gegenwart eines basischen Katalysators wie Triethylamin (Schema 4).^[35] Die Herstellung von *cyclo*-PLA erfolgte bei



Schema 4. Synthese von *cyclo*-PLA über die Thiol-Michael-Reaktion.^[35]

Raumtemperatur, indem äquimolare, getrennt in Dichlormethan (DCM) gelöste Mengen des linearen Polymeren und des Linkers langsam mit der gleichen Geschwindigkeit in ein Gefäß mit der Katalysatorlösung gegeben wurden. Die hohe strukturelle Reinheit (> 95 %) zeigte sich zweifelsfrei anhand einer eindeutigen und vollständigen Verschiebung der Molekulgewichtsverteilung zu höheren Elutionsvolumina in

der SEC sowie einer offenbar quantitativen Verschiebung von 94 u zu höheren Masse/Ladungs-Verhältnissen in MALDI-MS-Messungen. Diese Cyclisierung läuft nicht nur metallfrei ab, ihre Bedingungen sind auch mild genug für empfindliche Polymergerüste wie die Esterfunktionen in aliphatischen Polyesteren.

2.2. Unimolekularer Ringschluss

Das Risiko einer Verunreinigung, wie bei der bimolekularen Reaktion von homodifunktionellen Polymeren, lässt sich mit der unimolekularen Kupplung homo- oder heterodifunktioneller Polymere (Abbildung 1, Weg B bzw. C) vermeiden. Diese Methode für definierte difunktionelle lineare Vorstufen mit komplementären Endgruppen wird vor allem nicht durch stöchiometrische Vorgaben und unterschiedliche Reaktionsordnungen der beiden aufeinander folgenden Kupplungen beeinträchtigt, wie sie bei der bimolekularen Strategie auftreten.^[10] Tatsächlich wird die Oligomerisierung bei hoher Verdünnung unterdrückt, die Geschwindigkeit der intramolekularen Kupplung aber nicht verringert, da die komplementären reaktiven Gruppen an entgegengesetzte Enden derselben Polymerketten geknüpft sind. Abbildung 4 zeigt schematisch für beide Polymerarten die Wirkung der Konzentration.

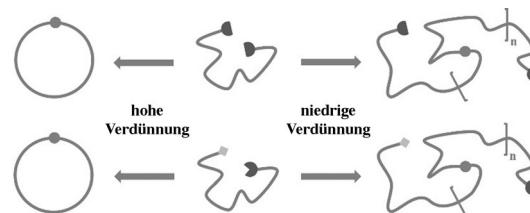
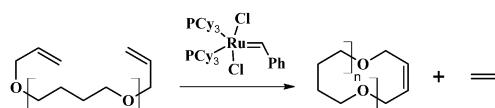


Abbildung 4. Auswirkungen der Konzentration auf homo- und heterodifunktionelle RC-Methoden.

2.2.1. Homodifunktioneller unimolekularer Ringschluss

Um mit dieser Methode hohe Cyclisierungsausbeuten zu erzielen, ist die Verwendung besonders effizienter Homokupplungsreaktionen unerlässlich. In der organischen Chemie gibt es eine begrenzte Zahl von Homokupplungsreaktionen, von denen einige bereits zur Herstellung von definierten cyclischen Polymeren genutzt wurden, vor allem weil der Einbau von zwei identischen Einheiten in eine telechèle Polymerkette einfach ist. Im ersten Bericht über die Anwendung einer effizienten Homokupplung beschrieben Tezuka und Komiya 2002 die Ringschlussmetathese (ring-closing metathesis, RCM) von allylfunktionalisierten Polymeren ($M_n = 4500\text{--}8500$ g mol⁻¹).^[36] In Gegenwart des in Schema 5 gezeigten Grubbs-Katalysators der ersten Generation in verdünnter Lösung (10^{-5} M) reagieren die Allylkettenenden unter Olefinmetathese zu *cyclo*-PTHF.

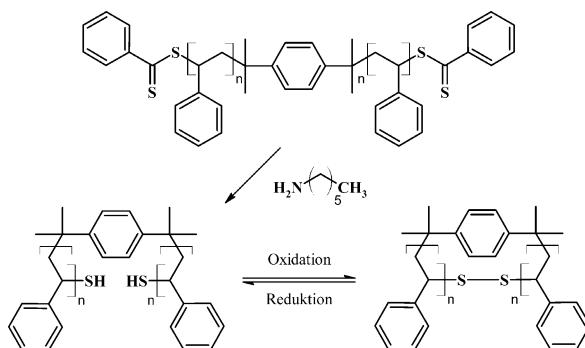
Dies wird zweifelsfrei durch eine MALDI-TOF-MS-Analyse belegt (MALDI-TOF: matrix-assisted laser desorp-



Schema 5. Synthese von *cyclo*-PTHF durch Olefin-Ringschlussmetathese.^[36] Cy = Cyclohexyl.

tion/ionization time-of-flight), die eine quantitative Verminderung um 28 u entsprechend dem Ethenmolekül erkennen lässt. Angeregt durch diese erste Arbeit erweiterte die Arbeitsgruppe von Tezuka diese Strategie auf allylfunktionalisierte Polymere, die durch radikalische Atomtransfer-Polymerisation (atom transfer radical polymerization, ATRP) hergestellt wurden, z.B. Poly(methylacrylat) (PMA),^[37] und die RCM-Methode wurde auch auf gut definiertes α,ω -Divinylpolystyrol, Poly(ϵ -caprolacton) (PCL) und Polyphosphorsäureester angewendet, die durch anionische Polymerisation,^[38] Ringöffnungspolymerisation (ROP)^[39] bzw. acyclische Dienmetathese-Polymerisation (ADMET)^[40] erhalten wurden.

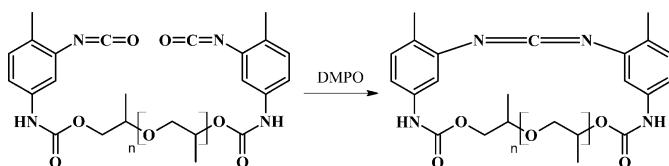
Die oxidative Kupplung von Dithiol-funktionalisierten Polymeren wurde 2006 von Monteiro et al. als effiziente Methode zur Synthese cyclischer Polymere mit reversibler Disulfidbrücke beschrieben.^[41] Dithiol-PS wurde durch RAFT-Polymerisation von Styrol (RAFT: reversible addition-fragmentation chain transfer) und anschließende Umwandlung der Dithioester-Kettenenden in Thiole durch Umsetzung mit Hexylamin hergestellt (Schema 6). Im weiteren



Scheme 6. Synthese von *cyclo*-PS über die Disulfidreaktion.^[41]

Verlauf begünstigt die oxidative Kupplung durch FeCl_3 in hoch verdünnter Lösung die unimolekulare Cyclisierung in guten Ausbeuten, dagegen erfolgt durch Zugabe von metallischem Zink die Reduktion der gebildeten Disulfidbrücke zu den ursprünglichen Dithiol-funktionalisierten linearen Ketten. Eine ähnliche Methode entwickelten Du Prez et al. 2013, die im Anschluss an die RAFT-Polymerisation von Styrol die Thiolacton-Disulfidchemie nutzten und *cyclo*-PS in sehr hohen Ausbeuten und Reinheiten (> 95 %) erhielten.^[42]

Die Carbodiimidbildung durch Homokupplung von PPO-Oligomeren mit Isocyanat-Endgruppen ($M_n = 200\text{--}2000 \text{ g mol}^{-1}$) in Gegenwart von 1,3-Dimethyl-3-phospholenoxyd (DMPO) als Katalysator er-



Scheme 7. Synthese von *cyclo*-PPO über die Isocyanat-Homokupplung.^[43]

möglichte die Herstellung von *cyclo*-PPO in Ausbeuten < 70 % (Schema 7).^[43] Chen et al. wiesen ferner nach, dass sich die Carbodiimidbrücke beim Erhitzen auf mehr als 120°C in Gegenwart von Essigsäure öffnet, wobei sich ein intermediäres lineares Amidisocyanat bildet, aus dem durch Selbstkondensation Urethan-verknüpfte Oligomere entstehen.

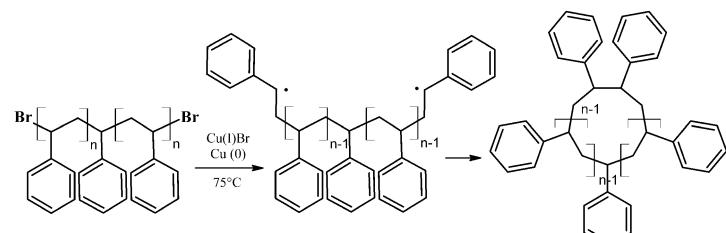
2010 berichteten Zhang et al. über die Anwendung der Glaser-Kupplung, einer sehr effizienten kupferkatalysierten Homokupplung zweier Alkine in sauerstoffreicher Atmosphäre, für die Cyclisierung von telechelen Bispropargyl-Vorstufen von PEO und PS (Schema 8).^[44] Auf diese Weise wurden gut definiertes *cyclo*-PEO und *cyclo*-PS in Ausbeuten > 95 % erhalten. Die Glaser-Kupplung ist auch deshalb in-



Scheme 8. Synthese von *cyclo*-PEO mit der Glaser-Kupplung.^[44] PMDETA = *N,N,N',N'',N''*-Pentamethyldiethylamin.

teressant, weil sie bei Raumtemperatur und an Luft ablaufen kann.

Im selben Jahr berichteten Tillman und Voter über eine weitere homodifunktionelle unimolekulare Kupplung, bei der die ATRP mit einer intramolekularen radikalischen Kupplung von PS mit endständigen Bromsubstituenten kombiniert wurde (Schema 9).^[45] Diese radikalische Kupplung wird durch einen Kupfer(I)-Katalysator vermittelt und als Atom-transfer-Radikalkupplung (atom transfer radical coupling, ATRC) bezeichnet. Mechanistisch verläuft die ATRC-Reaktion unter homolytischem Halogentransfer von den halogenierten Kettenenden auf den Übergangsmetallkomplex in niedrigerem Oxidationszustand, wodurch ein Radikal und der Metallkomplex in höherem Oxidationszustand mit koordiniertem Halogenidliganden gebildet werden. Wenn diese

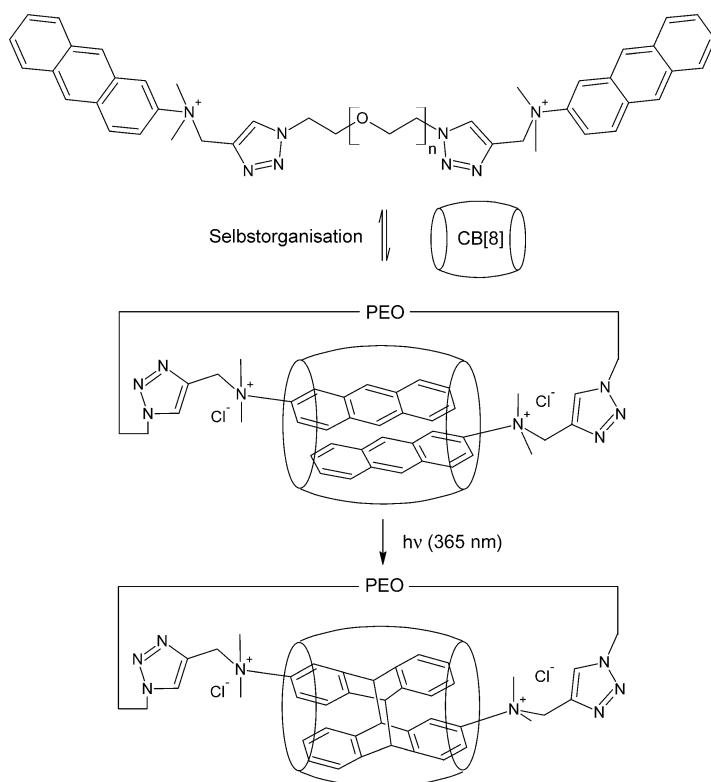


Scheme 9. Synthese von *cyclo*-PS durch ATR-Kupplung.^[45]

Reaktion bei sehr hoher Verdünnung an beiden Enden der Polymerkette stattfindet, führt die radikalische Rekombination zur Bildung von Makrocyclen.

Cyclo-PS wurde in sehr hohen Ausbeuten (> 90%) und Reinheiten isoliert. Interessanterweise lassen sich die Macrocyclen im Eintopfverfahren herstellen, weil die Atomtransferreaktionen sowohl der ATRP als auch der ATRC einen Kupferkatalysator benötigen, womit Bedingungen von industrieller Relevanz vorliegen.^[46] Unseres Wissens wurde auf der Basis dieser Chemie nur ein internationales Patent zur RC-Reaktion im Jahr 2013 angemeldet.^[47]

2015 beschrieben Ji et al. eine selektive und reversible homodifunktionelle unimolekulare Cyclisierungsmethode, die auf Cucurbit[8]uril(CB[8])-stabilisierten π - π -Wechselwirkungen zwischen Naphthalin- oder Anthracen-Endgruppen an PEO-Ketten beruht (Schema 10).^[48] Durch UV-Be-



Schema 10. Synthese von *cyclo*-PEO durch CB[8]-gestützte supramolekulare Aktivierung und Bestrahlung.^[48]

strahlung der supramolekulär stabilisierten Endgruppen bildeten sich kovalente Bindungen an den Kettenenden im Inneren des CB[8]-Hohlraums. Dabei wurde außer den Monocyclen auch ein erheblicher Anteil an Oligomeren nachgewiesen.

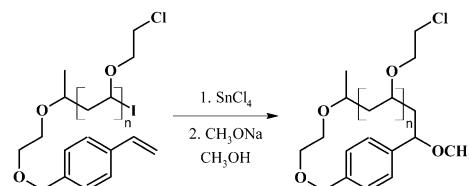
Ebenfalls 2015 berichteten Wang et al. über die Anwendung der Photodimerisierung von Anthracen auf die Herstellung von *cyclo*-PCL, wobei unter den gewählten Konzentrationsbedingungen ($0.01\text{--}0.1 \text{ mg mL}^{-1}$ bei $M_n \approx 14000 \text{ g mol}^{-1}$) vorwiegend cyclische Oligomere mit hohem Molekulargewicht anstelle von PCL-Monocyclen erhalten wurden.^[49]

2.2.2. Heterodifunktioneller unimolekularer Ringschluss

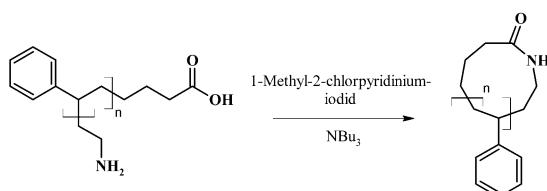
Die Kupplung von heterodifunktionellen Polymeren, d. h. Polymeren mit verschiedenen funktionellen Endgruppen, ist die wirksamste Methode zur Synthese cyclischer Polymere.^[6] Auch wenn die perfekte Funktionalisierung von Polymerketten mit zwei verschiedenen Gruppen schwieriger ist als die Herstellung homodifunktioneller Ketten, bietet die große Zahl quantitativer heterodifunktioneller Kupplungen in der organischen Chemie einen Vorteil gegenüber der Homokupplung. Ein weiterer Punkt zugunsten der Heterokupplung, auf den Grayson und Laurent hingewiesen haben, ist die effektive Molarität der funktionellen Gruppen. Gegenüber der Homokupplung sinkt die effektive Molarität von komplementären funktionellen Gruppen um die Hälfte, wodurch sich das Ausmaß intermolekularer Kupplungen weiter verringert.^[10] Wie die Homokupplung wird auch die Heterokupplung in hoher oder pseudohoher Verdünnung durchgeführt, wodurch die Methode auf die Herstellung von cyclischen Polymeren mit niedrigem Molekulargewicht ($< 25000\text{--}30000 \text{ g mol}^{-1}$) begrenzt ist.^[19]

1991 berichteten Schappacher und Deffieux erstmals über die Anwendung einer Heterokupplung in verdünnter Lösung, mit der ihnen die Herstellung von *cyclo*-Poly(2-chlorethylvinylether) (PCEVE) mit $M_n = 1000\text{--}3000 \text{ g mol}^{-1}$ aus einem definierten iod- und styrylfunktionalisierten PCEVE gelang (Schema 11).^[50] Durch Reaktion des iodsubstituierten Kettenendes mit SnCl_4 entsteht das entsprechende Carbokation, das mit der Styrylgruppe weiterreagiert und das stabile Benzylkation liefert. Aus diesem wird anschließend durch Abfangen mit Natriummethoxid ein stabiler PCEVE-Makrocyclus erhalten. Die Cyclisierungsausbeute betrug ca. 80 %, und nach der Reinigung durch Fraktionierung wurde das reine cyclische Polymer erhalten. Später nutzten Rique-Lurbet et al. die gleiche Methode zur Herstellung von *cyclo*-PS mit breitem Molekulargewichtsbereich ($M_n = 2000\text{--}12000 \text{ g mol}^{-1}$) und Reinheiten > 95 %, sodass Macrocyclen ohne aufwändige Reinigung synthetisiert werden konnten.^[51]

Kubo et al. beschrieben 1997 die Bildung eines Amids aus einem Amin- und Carbonsäure-funktionalisierten PS. Die intramolekulare Reaktion unter Rückfluss mit 1-Methyl-2-chlorpyridiniumiodid als Kupplungsmittel lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung hoch reines *cyclo*-PS (Schema 12).^[52] Durch Variieren des Monomers gelang den Wissen-



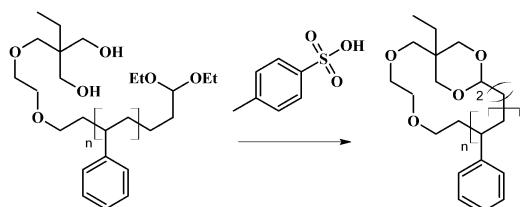
Schema 11. Synthese von *cyclo*-PCEVE durch eine Heterokupplung.^[50]



Schema 12. Synthese von *cyclo*-PS durch Heterokupplung unter Amidbildung.^[52]

schaftlern die Synthese von cyclischem Poly(methylmethacrylat) (PMMA), Poly(*tert*-butylacrylat) (PrBA), Poly(acrylsäure) (PAA) und Poly(kaliumacrylat).^[53]

Schappacher und Deffieux berichteten 2001 auch über die Verwendung der säurekatalysierten Transacetylierung als effiziente Methode zur Synthese cyclischer Polymere.^[54] Ausgehend von Diethoxyacetal- und Diol-funktionalisiertem PS führte die Transacetylierung in verdünnter Lösung zu überwiegend cyclischen Verbindungen (>90%; Schema 13). Diese wegweisenden Arbeiten haben zweifellos de-



Schema 13. Synthese von *cyclo*-PS durch Heterokupplung unter Transacetylierung.^[54]

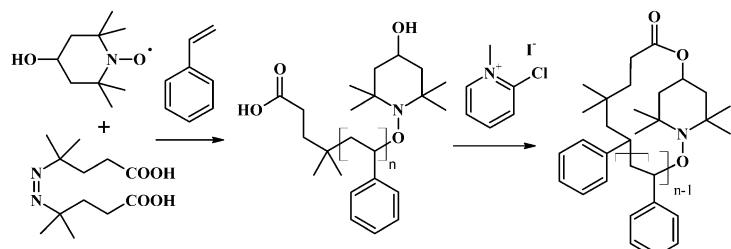
monstriert, dass für die Entwicklung von Cyclisierungsmethoden effiziente Heterokupplungen notwendig sind.

Die neuere Realisierung kontrollierter radikalischer Polymerisationen (z.B. ATRP, Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP) und RAFT-Polymerisation)^[55] und der kontrollierten Ringöffnungspolymerisation (ROP)^[56] zur Herstellung von hoch funktionalen Polymeren hat die Synthese von cyclischen Polymeren revolutioniert. Die bei diesen Polymerisationen erreichte, außergewöhnliche Kontrolle über die Molekülparameter ermöglichte die Herstellung eines sehr breiten Spektrums von Polymergerüsten mit nahezu quantitativer funktionalisierten Kettenenden und der weiteren Option, komplementäre Kettenenden für eine Reihe von Ringschlussreaktionen einzuführen.

Über die erste Verwendung der kontrollierten Polymerisation zur Herstellung von Makrocyclen berichteten Lepoittevin et al. 2001. Sie erhielten durch NMP von Styrol mit dem Radikal 4-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxyl (TEMPO), das die kontrollierte Polymerisation vermittelt, und 4,4'-Azobis(4-cyanvaleriansäure) als Initiator Polystyrol mit einem Carbonsäure- und einem Alkohol-Kettenende (aus TEMPO) und $M_n = 1000\text{--}10\,000\text{ g mol}^{-1}$.^[57] Ähnlich wie bei der von Kubo et al. entwickelten Methode reagierten

beide Kettenenden in hoch verdünnter Lösung mit dem Kupplungsmittel 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid zu *cyclo*-PS, das – zumindest für die niedrigsten M_n -Werte – in sehr hoher Reinheit (>95 %) anfiel (Schema 14).

2006 hatten Grayson und Laurent die ausgezeichnete Idee, cyclische Polymere herzustellen, indem sie die kontrollierte radikalische Polymerisation mit der außergewöhnlichen Kupplungseffizienz der so genannten chemischen Klick-Reaktionen kombinierten.^[27] Dies wird heute übereinstimmend als Durchbruch bei der Synthese von cyclischen



Schema 14. Synthese von *cyclo*-PS durch Heterokupplung unter Veresterung.^[57]

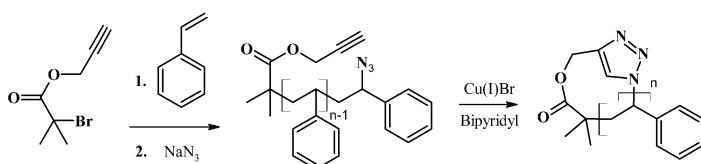
Polymeren betrachtet. Das Konzept der Klick-Chemie wurde 2001 von Sharpless et al. eingeführt, die eine Reihe von Kriterien definierten, die eine Klick-Reaktion erfüllen muss.^[58] Die Reaktion muss:

- 1) modular sein,
- 2) einen breiten Anwendungsbereich haben,
- 3) sehr hohe Ausbeuten liefern,
- 4) nur unbedenkliche Nebenprodukte bilden,
- 5) stereospezifisch sein.

Darüber hinaus sind folgende Eigenschaften zwingend notwendig:

- 1) einfache Reaktionsbedingungen,
- 2) leicht zugängliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien,
- 3) Umsetzung ohne Lösungsmittel oder in einem Solvens, das umweltfreundlich und leicht zu entfernen ist,
- 4) einfache Isolierung des Produkts ohne chromatographische Methoden.

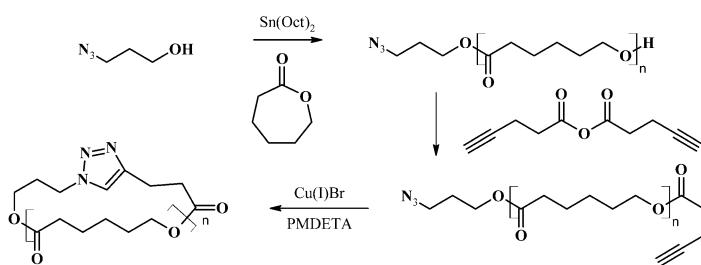
Die kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) wurde dank ihrer außerordentlichen Kupplungseffizienz und der Kompatibilität mit einem breiten Spektrum funktioneller Gruppen rasch die bekannteste Beispielreaktion für die Klick-Chemie.^[59] In diesem Zusammenhang berichteten Grayson und Laurent zuerst über die Anwendung der CuAAC-Klick-Reaktion auf die Herstellung cyclischer Polymere.^[27] Die ATRP von monomerem Styrol und anschließende Funktionalisierung der Endgruppen lieferte gut definiertes, Azid-/Alkin-funktionalisiertes PS. Danach wurde die intramolekulare Cyclisierung durchgeführt, indem das gelöste Polymer tropfenweise einer Lösung des Katalysatorkomplexes zugegeben wurde (Schema 15). Die eingehende Charakterisierung des Reaktionsprodukts durch eine Kombination aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, SEC, MALDI-TOF-



Schema 15. Synthese von *cyclo*-PS über CuAAC.^[27]

MS und FT-IR-Spektroskopie lieferte starke Hinweise auf die quantitative Umwandlung der linearen Vorstufe in *cyclo*-PS.

Seit diesem ersten Bericht wurden verschiedene durch ATRP hergestellte Polymergerüste mit dieser Methode cyclisiert, darunter Poly(*N*-isopropylacrylamid) (PNIPAM), PtBA, PMA und Poly((4-vinylbenzyl)carbazol).^[60–63] Die CuAAC-Reaktion zeichnet sich nicht nur durch ihre interessante Orthogonalität, Schnelligkeit und Effizienz aus, sie ist zudem so vielseitig, dass sie auch auf Polymere angewendet wurde, die durch andere Polymerisationen als die ATRP erhalten wurden, z.B. durch RAFT-Polymerisation wie PNIPAM und PS,^[64–66] durch NMP,^[67] ROP von Lactonen^[68–71] und kationische Polymerisation von Oxazolinen,^[72] sodass cyclische Polymere mit großer Gerüstvielfalt erhalten werden konnten. Ausgehend von der Vermutung, dass die Klick-CuAAC-Cyclisierung so mild ist, dass die Esterbindungen im Polyestergerüst erhalten bleiben, synthetisierten Hoskins und Grayson *cyclo*-Poly(caprolacton) (PCL) mit Molekulargewichten zwischen 3000 und 14 000 g mol⁻¹ (Schema 16),^[70] und



Schema 16. Synthese von *cyclo*-PCL über CuAAC.^[70] Oct = Octanoat.

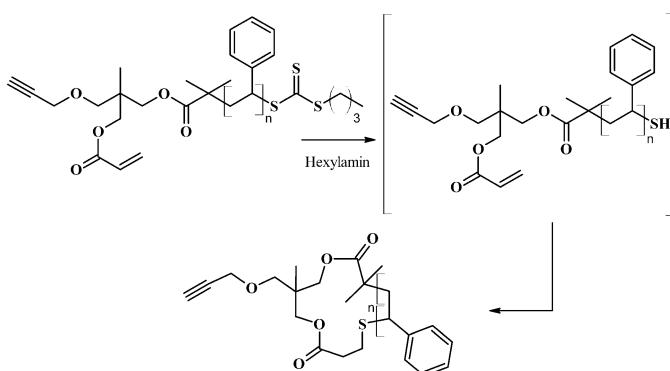
Misaka et al. sowie Josse et al. gelang durch CuAAC-Kupplung die Herstellung von *cyclo*-Poly(valerolacton) (PVL)^[68] bzw. *cyclo*-PLA.^[71] Darüber hinaus hat sich die CuAAC-Klick-Reaktion als geeignete Methode für die Entwicklung von cyclischen Blockcopolymeren wie PMMA-*b*-PS (PMMA-*b*-PS), Poly(2-(2-methoxyethoxy)ethylmethacrylat)-*b*-poly((ethylenglycol)methylethermethacrylat), PS-*b*-PI und Poly(ethylenglycol)-*b*-PCL erwiesen.^[73]

Unter den von Grayson und Laurent beschriebenen Bedingungen^[27] wurde eine glatte Cyclisierung in Gegenwart von etwa 100 Moläquivalenten (Äquiv.) CuBr bezogen auf die reaktiven Funktionalitäten (Alkin und Azid) erreicht. Die Autoren räumen allerdings ein, dass ein solches Verfahren zwar sehr effizient, aber auch zeitraubend ist sowie Lösungsmittel und Katalysator verbraucht, was erhebliche Einschränkungen für die Anpassung des Reaktionsprozesses an industrielle Maßstäbe bedeutet. Daher untersuchten Lons-

dale et al. 2010 die Wirkung von Änderungen experimenteller Größen wie Temperatur, Zugabegeschwindigkeit, Katalysatorkonzentration und Molekulargewicht des Polymers auf die Cyclisierungsausbeute.^[74] Ihren Ergebnissen zufolge konnten cyclische Polymere ($M_n \approx 5000 \text{ g mol}^{-1}$) mit Reinheiten > 95 % bei 25 °C in angemessener Menge (einige zehn mg) und Zeit (< 10 min) durch exakte Einstellung der Zugabegeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Konzentration des Katalysatorkomplexes erhalten werden. Auf diese Weise ließen sich rasch hochreine Makrocyclen herstellen, ohne dass dafür übermäßige Mengen an Lösungsmittel und Katalysator (10–25 Äquiv.) benötigt wurden. Auch eine Temperaturerhöhung beschleunigte die Herstellung von Macrocyclen, dagegen musste für höhere Molekulargewichte die Zugabegeschwindigkeit verringert werden, um hohe Reinheiten zu erzielen. Vor kurzem konnte durch quantitative energieauflösende Tandem-Massenspektrometrie eines durch CuAAC-Kupplung erhaltenen, gut definierten *cyclo*-PLA ($M_n \approx 4000 \text{ g mol}^{-1}$) der Reinheitsgrad (> 96.5 %) der cyclischen Probe genau untersucht werden.^[71] Die Methode basiert darauf, dass lineare und cyclische Isomere verschiedene Fragmentierungswege haben.

In den vergangenen zehn Jahren hat die CuAAC-Kupplung bereits breite Anwendung als wirkungsvolle Methode zur Herstellung maßgeschneiderter cyclischer Polymere durch heterodifunktionellen unimolekularen Ringschluss gefunden,^[10] aber die mögliche Toxizität der Kupferkatalysatoren sowie Einschränkungen bei einer Reihe von anspruchsvoller Anwendungen haben erst kürzlich zunehmendes Interesse an der Entwicklung metall- oder katalysatorfreier Klick-Reaktionen geweckt. Zeitnah zu der verstärkten Entwicklung metallfreier Konjugationsreaktionen in den vergangenen zehn Jahren erfolgte ihre Anwendung auf Polymercyclisierungen. Hierzu sind die Diels-Alder(DA)-Cycloaddition,^[75–81] die Thiol-En- und die basenkatalysierte Michael-Reaktion (konjugierte Addition),^[82,83] die Thiol-Brom-Klick-Kupplung^[84,85] sowie die spannungsvermittelte Alkin-Azid-Cycloaddition (SPAAC)^[86] besonders interessant, denn ihre Effizienz ist in der Literatur zur Polymer-Polymer-Ligation gut dokumentiert.^[87]

2013 berichteten Lu et al. über die Herstellung von Macrocyclen durch basenkatalysierte Thiol-Michael-Klick-Kupplung.^[82] Hierbei wurden zunächst verschiedene Monomere wie Styrol, *N*-Isopropylacrylamid (NIPAM), *t*BA und *N,N*-Dimethylacrylamid (DMA) mit einem Alkinhydroxy-RAFT-Initiator radikalisch polymerisiert. Durch nachträgliche Funktionalisierung der angehängten Hydroxygruppe mit Acryloylchlorid wurden Polymere mit endständigen Acrylatgruppen ($M_n \approx 4000 \text{ g mol}^{-1}$) erhalten. Diese wurden in einer Eintopfreaktion durch Aminolyse des Trithiocarbonats zum Thiol und nachfolgende basenkatalysierte konjugierte Addition des Thiols an die Enfunktion mit Ausbeuten > 80 % in cyclische Polymere überführt (Schema 17). Ebenfalls 2013 entwickelte die Arbeitsgruppe von Kim eine ähnliche Methode basierend auf der radikalisch vermittelten Anthracen-Thiol-Klick-Reaktion von PNIPAM-Ketten.^[83] Die aus dem Kettenstarter 2,2'-Azodiisobutyronitril (AIBN) thermisch



Schema 17. Synthese von *cyclo*-PS über die Thiol-Michael-Heterokupplung.^[82]

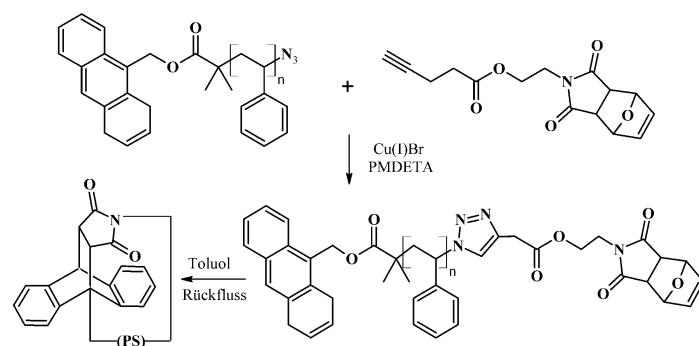
(70 °C) generierten Radikale lieferten auf einfache Weise Makrocyclen in sehr hohen Reinheiten.

Neben diesen organokatalytischen Ringschluss-Klick-Reaktionen sind katalysatorfreie Klick-Reaktionen die wichtigsten und nützlichsten Alternativen zur herkömmlichen CuAAC-Reaktion, vor allem was Reinheiten und Ausbeuten der gebildeten Makrocyclen betrifft. Das erste Beispiel für eine katalysatorfreie intramolekulare Kupplung war eine Diels-Alder-Reaktion, die Mizawa et al. im Jahr 2000 beschrieben.^[75] Durch lebende anionische Polymerisation von monomerem Methylmethacrylat (MMA) und nachträgliche Funktionalisierung der Kettenenden wurde Maleinimid-Dienyl-PMMA hergestellt, das unter Rückfluss in THF in 24 h cyclisierte. Erschwert wurde diese Methode durch die komplizierte Herstellung der Vorstufe sowie durch die eingeschränkte Kontrolle über den Cyclisierungsprozess, die vermutlich auf die niedrige Reaktivität des verwendeten Dienls zurückzuführen ist. Zehn Jahre später beschrieben Durmaz et al. eine effizientere Methode, bei der die lebende radikalische Polymerisation mit der DA-Kupplung kombiniert wird.^[76] Durch ATRP von Styrol mit dem Initiator 9-Anthrylmethyl-2-brom-2-methylpropanoat wurde ein gut definiertes PS mit Anthryl-Kettenende erhalten. Das Brom-Kettenende wurde in eine Azideinheit überführt und danach weiter durch Klick-Reaktion mit einem Alkinyl-Linker umgesetzt, der ein Furan-geschütztes Maleinimid trug. Die Cyclisierung in Toluol unter Rückfluss lieferte binnen 48 h *cyclo*-PS (Schema 18).

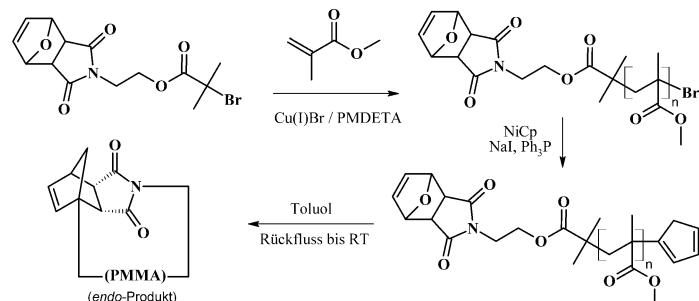
Eine Reihe von Analyseverfahren belegte die erfolgreiche Cyclisierung. Allerdings wurde auch diese Strategie durch die geringe Reaktivität des Dienls beeinträchtigt, woraus sehr lange Reaktionszeiten bei sehr niedriger Anfangskonzentration der linearen Vorstufe resultierten. Später schlugen Glassner et al. eine hoch effiziente Diels-Alder-Methode basierend auf der Kupplung von Cyclopentadien und Maleinimid vor, die sich in der organischen Synthese als schnelle Reaktion unter milden Bedingungen erwiesen hat.^[77] Für die ATRP von MMA und *t*BA diente ein Furan-geschütztes Maleinimid als Initiator. Nach der Polymerisation und Substitution des endständigen Bromids durch eine Cy-

clopentadienylgruppe erfolgte die intramolekulare Cyclisierung in Toluol unter Rückfluss (Schema 19). Dabei wurden die linearen Vorstufen nahezu quantitativ in die Monocyclen *cyclo*-PMMA und *cyclo*-*t*BA umgewandelt, wie die eindeutige Verschiebung der Molmassenverteilung zu höheren Elutionsvolumina in SEC-Messungen sowie die vollständige Änderung der Endgruppen zu den DA-Cycloaddukten in MS- und NMR-Spektren belegen.

Gegenüber der CuAAC-Reaktion haben die effizienten DA-Kupplungen den klaren Vorteil, dass die Reaktion ohne Katalysator durchgeführt werden kann.^[72] Eine Zeit lang war die Kombination der DA-Kupplung mit anderen kontrollierten Polymerisationsmethoden als der radikalischen Polymerisation aus Synthesegründen nicht möglich, vor allem weil die in der ROP gebräuchlichen Kettenenden



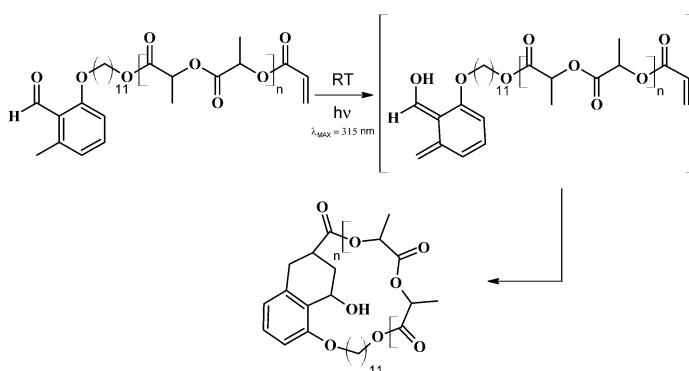
Schema 18. Synthese von *cyclo*-PS über die [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition von Maleinimid- und Anthracen-Einheiten.^[76]



Schema 19. Synthese von *cyclo*-PMMA über die [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition von Maleinimid- und Cyclopentadienyl-Kettenenden.^[77] Cp = Cyclopentadienyl.

beispielsweise durch viele Diene und Dienophile nicht funktionalisiert werden können und weil milde Reaktionen zur Entschützung der reaktiven Gruppen fehlen. In diesem Zusammenhang untersuchten Josse et al. 2014 die Anwendung einer katalysatorfreien photoinduzierten Diels-Alder-RC-Reaktion auf die gut definierten aliphatischen Polyesterketten PLA ($M_n \approx 4000 \text{ g mol}^{-1}$) und PCL ($M_n \approx 3000 \text{ g mol}^{-1}$), die eine photoempfindliche Gruppe als Dienvorstufe und eine Acrylateinheit als Dienophil tragen (Schema 20).^[78]

Die Polymere wurden durch organokatalytische ROP der entsprechenden Lactonmonomere Lactid (LA) und ε-



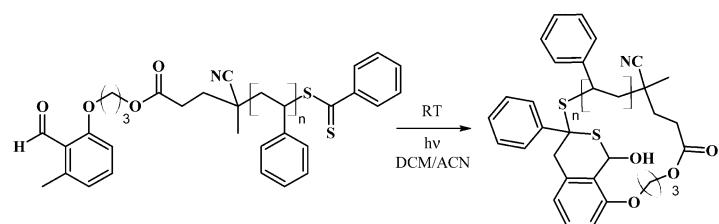
Schema 20. Synthese von *cyclo*-PLA über die [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition von *o*-Methylbenzaldehyd- und Acrylat-Kettenenden.^[78]

Caprolacton (ϵ -CL) sowie nachfolgende Funktionalisierung der Endgruppen erhalten. Die UV-Bestrahlung einer verdünnten Lösung der jeweiligen linearen Vorstufe (25 mg L^{-1}) über Nacht bei Raumtemperatur führte glatt und mit sehr hohen Reinheiten ($> 95\%$) zu *cyclo*-PLA und *cyclo*-PCL. Hierfür sprechen das quantitative Verschwinden der Signale für die reaktiven Gruppen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie die klaren Verschiebungen der Molmassenverteilungen in SEC-Messungen. Mechanistisch findet beim Bestrahlen der Methylbenzaldehyd-Einheit mit UV-Licht ($\lambda_{\text{max}} \approx 315 \text{ nm}$) eine intramolekulare Wasserstoffabstraktion, gefolgt von einer Bindungsreorganisation, statt, wodurch ein *o*-Chinodimethan (Photoenol) als Zwischenstufe entsteht.^[88] Dieses Photoenol ist ein hoch reaktives Dien, das mit einem elektronenarmen Dienophil einfach, schnell und quantitativ reagieren kann.^[89] Interessant sind an dieser RC-Reaktion auch die quantitativen Rückgewinnungsausbeuten, denn in der Lösung liegt nur das Polymer vor. Der einzige Aufarbeitungsschritt besteht im Abdampfen des Lösungsmittels ohne weitere Reinigungsschritte nach der Synthese. Darüber hinaus ist die photoinduzierte [4+2]-Cycloaddition irreversibel und führt zu den thermisch stabileren Cycloaddukten, die unempfindlich gegen Retro-DA-Reaktionen sind.^[90,91]

Seit dieser ersten Arbeit wurden photoinduzierte RC-Reaktionen – vor allem wegen der milden Bedingungen und der beträchtlichen räumlichen und zeitlichen Steuerbarkeit – in großem Umfang als effiziente katalysatorfreie Methode zur Herstellung nahezu reiner cyclischer Polymere mit verschiedenen Polymergerüsten untersucht. Tang et al. griffen diese Strategie auf, indem sie ein maßgeschneidertes Dithioester-RAFT-Reagens mit der photoempfindlichen Einheit herstellten.^[79] Durch Polymerisieren einer Reihe Styrol-, Vinyl- und Acrylmonomere wurde eine Bibliothek linearer Vorstufen mit gut definierten Molekülpараметern erhalten, deren Bestrahlung mit der geeigneten Wellenlänge zur Bildung des Dien und anschließend zum Ringschluss führte (Schema 21). Den direkten Nachweis für die hohe Reinheit der Makrocyclen erbrachte die Analyse durch SEC, $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und MALDI-TOF-MS. Die außergewöhnliche Kinetik dieser RC-Reaktion zeigt sich eindrucksvoll daran, dass ein Ansatz von 5 mg L^{-1} einer definierten PS-

Vorstufe ($M_n \approx 3500 \text{ g mol}^{-1}$) in nur 30 min vollständig in *cyclo*-PS umgewandelt wurde.

Interessanterweise konnten mit dieser Methode auch cyclische Polymere im Eintopfverfahren hergestellt werden, indem die Polymerisationslösung verdünnt wurde, wodurch der nachträgliche Funktionalisierungsschritt und die damit verbundene Reinigung der intermediären linearen Vorstufe entfielen. Zudem ließen sich rasch signifikante Mengen (mehrere zehn mg) der cyclischen Polymere in sehr hoher Reinheit erhalten, wenn die Methode mit einem diskontinuierlichen Betrieb kombiniert wurde, bei dem die lineare Vorstufe nach 30 min Bestrahlung, in der die vorherige Charge vollständig umgewandelt wurde, sukzessive zugegeben

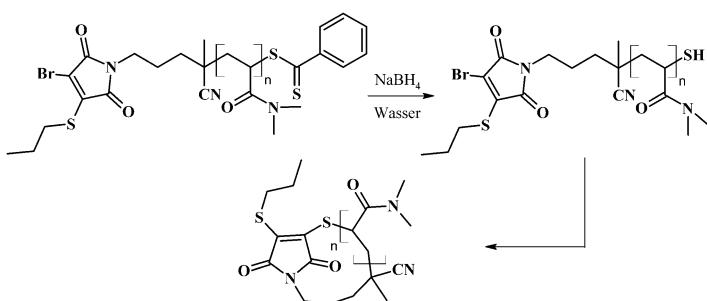


Schema 21. Synthese von *cyclo*-PS über die [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition von *o*-Methylbenzaldehyd- und Dithioester-Kettenenden.^[79] ACN = Acetonitril.

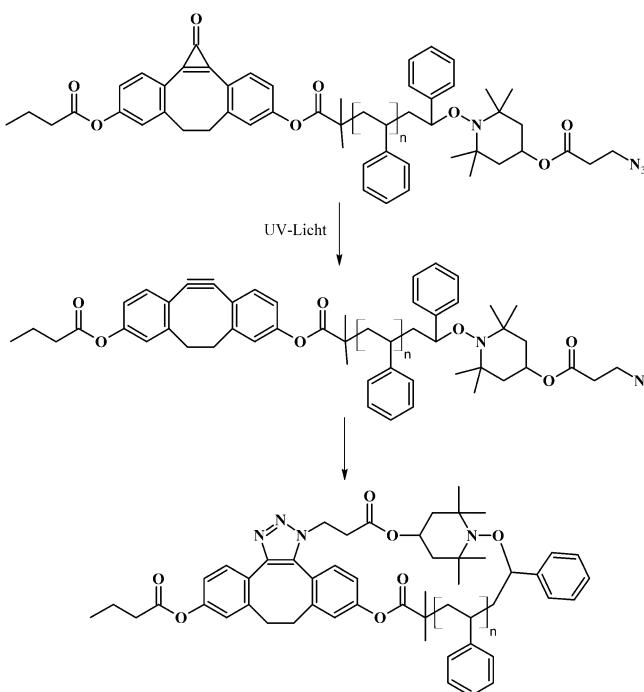
wurde. Im aktuellen Kontext nachhaltiger Entwicklung haben Josse et al. 2015 weiter die Möglichkeit aufgezeigt, diese spezielle Photoenolchemie durch Bestrahlung mit natürlichem Sonnenlicht im Sommer oder Winter durchzuführen, ohne dass dafür spezielle Geräte wie teure UV-Lampen benötigt wurden.^[80]

Die Arbeitsgruppe von Zhang, die intensiv auf dem Gebiet der katalysatorfreien RC-Reaktion forscht, hat seit 2014 weitere zweckmäßige und hoch effiziente Alternativen zur herkömmlichen CuAAC-Reaktion vorgestellt, wobei Kombinationen der RAFT-Polymerisation mit der Thiol-Brommaleinimid-Substitutions-Klick-Reaktion^[84,85] und der ATRP mit der UV-induzierten spannungsvermittelten Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC) verwendet wurden.^[86] Durch RAFT-Polymerisation von DMAM mit einem funktionalisierten maßgeschneiderten RAFT-Reagens wurde gut definiertes wasserlösliches lineares Poly(*N,N*-dimethylacrylamid) (PDMAM) synthetisiert. Die Reduktion der Thiocarbonylthiogruppe bildet eine neue Thiol-Endgruppe, die in situ mit der bromierten Polymer-Endgruppe unter Brommaleinimid-Thiol-Substitution reagiert (Schema 22).^[84] Hierbei konnten problemlos Reinheiten > 95 % erzielt werden. Mit dieser Substitution wurde auch *cyclo*-PNIPAM, ein weiteres wasserlösliches Polymer, in hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten.^[85]

Durch Polymerisation von Styrol mit einem Cyclopropenon-maskierten Dibenzocyclooctin-funktionalisierten ATRP-Initiator und anschließende Funktionalisierung mit einer Azidgruppe gelang Sun et al. die Herstellung von definierten PS-Ketten ($M_n \approx 2750 \text{ g mol}^{-1}$) mit geschützter Alkin- und freier Azidgruppe (Schema 23).^[86] UV-Bestrahlung



Schema 22. Synthese von *cyclo*-PDMAM über die Thiol-Brom-Substitutions-Klick-Reaktion.^[84]



Schema 23. Synthese von *cyclo*-PS über die UV-vermittelte SPAAC-Reaktion von Dibenzocyclooctin- und Azid-Kettenenden.^[86]

($\lambda_{\text{max}} = 315 \text{ nm}$) binnen 5 h in verdünnter Lösung (10^{-4} M ; ca. 230 mg L^{-1}) setzte das reaktive Dibenzocyclooctin quantitativ frei, sodass in situ zwischen den beiden reaktiven Gruppen die SPAAC-Ringschlussreaktion kupferfrei und luftbeständig ablaufen konnte. Die Charakterisierung des Reaktionsprodukts wurde mit einer Kombination aus UV/Vis-, ^1H -NMR- und FT-IR-Spektroskopie, SEC sowie MALDI-MS durchgeführt. Sie belegte die erfolgreiche UV-induzierte SPAAC-Reaktion sowie den Erhalt von hoch reinen PS-Makrocyclen, ohne dass dafür übermäßige Lösungsmittelmengen erforderlich sind. Außerdem wurde eine diskontinuierliche Methode zur Verbesserung der niedrigen Ausbeute bei der RC-Stra tegie entwickelt, bei der die PS-Vorstufe in drei Chargen (jeweils 7 mg) in 30 mL Lösungsmittel nacheinander gleichmäßig im Abstand von 5 h entsprechend der Bestrahlungs dauer zugegeben wurde. Die Isolierung der cyclischen Poly meren erforderte interessanterweise lediglich das Verdampfen der Lösungsmittel.

3. Schlussbemerkungen und Ausblick

Unter allen verfügbaren makromolekularen Grundstrukturen wurden makrocyclische Verbindungen weitgehend unzureichend genutzt, vor allem weil leistungsfähige Synthesemethoden fehlten. Die jüngsten Fortschritte bei lebenden Polymerisationen und effizienten Verknüpfungsreaktionen haben die Herstellung definierter Polymere beschleunigt, wobei die Makrocyclen ohne nennenswerte Verunreinigungen durch lineare Polymere gebildet werden. Kombinationen der Ringschluss-Stra tegie mit Klick-Reaktionen gehören ohne Zweifel zu den wirkungsvollsten Methoden für die exakte Planung von hochreinen (> 95%) cyclischen Polymeren mit niedrigen Molekulargewichten (< 25 000 g mol⁻¹). Auf Grundlage der wegweisenden Arbeiten von Grayson et al. haben diese Kombinationen in den letzten zehn Jahren ein rasches, exponentielles Wachstum erlebt, da Klick-Reaktionen milde Bedingungen bieten und mit einem sehr breiten Spektrum von Polymerisationsmechanismen und Polymergerüsten kompatibel sind. Noch wird die RC-Stra tegie durch die inhärent niedrigen Ausbeuten sowie – bei den meisten der in den ersten zehn Jahren dieses Jahrhunderts entwickelten RC-Reaktionen – durch komplexierte Aufarbeitungsverfahren und Katalysator(Metall)-Spuren im Endprodukt beeinträchtigt; die jüngste Realisierung rascher und effizienter RC-Reaktionen ohne Katalysator, z.B. die photoinitierte DA und SPAAC, ermöglicht jedoch die Herstellung größerer Mengen (mehrere zehn bis einige hundert mg) an cyclischen Polymeren in hoher Reinheit, mit kurzen Reaktionszeiten (Minuten bis Stunden), mit nahezu quantitativen Ausbeuten und ohne jegliche Reinigungsschritte. Vor allem die vielversprechenden extern (z.B. durch Licht) ausgelösten Klick-Reaktionen bieten den unbestreitbaren Vorteil, mit hoher räumlicher und zeitlicher Kontrolle abzulaufen, sodass Verfahren zur Ansatzvergrößerung unter Verwendung von diskontinuierlichen Methoden oder seit kurzem auch Mikroreaktoren^[92] usw. direkt geplant werden können.

Die jüngsten wie auch künftige Fortschritte werfen die Frage auf, ob die Chemie von cyclischen Polymeren industriell relevant für moderne Anwendungen z.B. in der Mikroelektronik oder Biomedizin sein kann. Auch wenn die Leistungsfähigkeit zahlreicher Ringschlussreaktionen anerkannt wird, bedeuten Herkunft und/oder Herstellung der Reagentien (Initiatoren, Monomere usw.) ebenso wie die Komplexität von Mehrstufenreaktionen und die Erfordernis einer großen Lösungsmittelmenge eine erhebliche Einschränkung für industrielle Verwendungszwecke. Industriell relevante RC-Reaktionen sollten idealerweise so einfach wie möglich und auf der Basis folgender, keineswegs vollständiger Vorgaben geplant werden:

- 1) leicht erhältliche und nicht toxische Reagentien,
- 2) direkt aus der Monomerlösung herstellbar,
- 3) unter milden Bedingungen (beständig bei Raumtemperatur, an Luft und bei Feuchtigkeit usw.) durchführbar,
- 4) mit umweltfreundlichen Lösungsmitteln,
- 5) hoher Umsatz,
- 6) wenige oder keine Reinigungsschritte.

Es sind noch erhebliche grundlegende Untersuchungen notwendig, um die Herstellung von cyclischen Polymeren in großem Maßstab in naher Zukunft zu realisieren. Ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung ist zudem die Entwicklung von orthogonalen Ringschlussreaktionen, um damit simultane oder sukzessive Funktionalisierungsschritte zu ermöglichen und so Anwendungsbereiche von Verbindungen mit makrocyclischem Kern (Catenan, Kaulquappen-, Quallen-, Achtform usw.) zu erschließen.

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom European Comission und Région Wallone FEDER Programm (Materia Nova) sowie vom Exzellenzprogramm Opti²Mat, durch das Interuniversity Attraction Pole Programme (P7/05), initiiert vom Belgian Science Policy office, und durch den FNRS-FRFC gefördert. T.J. dankt dem F.R.I.A. für finanzielle Unterstützung durch ein Dissertationsstipendium sowie Hugo Circelli für das Design der TOC-Graphik.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13944–13958
Angew. Chem. **2016**, *128*, 14150–14164

- [1] K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6513.
- [2] N. Hadjichristidis, A. Hiroo, Y. Tezuka, F. Du Prez, *Complex Macromolecular Architectures: Synthesis Characterization, and Self-Assembly*, John Wiley & Sons (Asia) Pte Ltd., **2011**.
- [3] H. R. Kricheldorf, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 251.
- [4] *Compendium of Chemical Terminology*, 2. Aufl. (the „Gold Book“), IUPAC, **1997**.
- [5] a) W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981; b) J. D. Dunitz, *Perspectives in Structural Chemistry*, Bd. 2, Wiley, New York, **1968**, S. 1–70.
- [6] F. Jacob, E. L. Wollman, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1958**, *247*, 154.
- [7] G. F. Gause, M. G. Brazhnikova, *Nature* **1944**, *154*, 703.
- [8] J. F. Brown, G. M. J. Slusarczuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 931.
- [9] C. S. G. Phillips, *Gas Chromatography*, Butterworths, London, **1956**.
- [10] B. A. Laurent, S. M. Grayson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2202.
- [11] Z. F. Jia, M. J. Monteiro, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 2085.
- [12] H. A. Brown, R. M. Waymouth, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2585.
- [13] J. A. Semlyen, *Cyclic polymers*, 2. Aufl., Dordrecht, Niederlande, **2000**.
- [14] N. Nasongkla, B. Chen, N. Macaraeq, M. E. Fox, J. M. J. Fréchet, F. C. Szoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3842.
- [15] J. E. Poelma, K. Ono, D. Miyajima, T. Aida, K. Satoh, C. J. Hawker, *ACS Nano* **2012**, *6*, 10845.
- [16] H. Bennour, A. Fildier, S. Chatti, H. R. Kricheldorf, M. S. Zina, R. Medimagh, *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 1081.
- [17] H. R. Kricheldorf, *Polycondensation: History and New Results*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2014**.
- [18] D. Geiser, H. Höcker, *Macromolecules* **1980**, *13*, 653.
- [19] H. Jacobson, W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 1600.
- [20] B. R. Wood, P. Hodge, J. A. Semlyen, *Polymer* **1993**, *34*, 3052.
- [21] K. Ishizu, A. Ichimura, *Polymer* **1998**, *39*, 6555.
- [22] a) H. R. Kricheldorf, S. Lee, *Macromolecules* **1995**, *28*, 6718; b) H. R. Kricheldorf, S. Lee, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1375; c) H. R. Kricheldorf, S. Eggerstedt, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, 283; d) H. Li, A. Debuigne, R. Jérôme, P. Lecomte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2264; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2322.
- [23] a) C. W. Bielawski, D. Benitez, R. H. Grubbs, *Science* **2002**, *297*, 2041; b) C. W. Bielawski, D. Benitez, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8424; c) A. J. Boydston, Y. Xia, I. Kornfield, A. Gorodetskaya, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12775.
- [24] a) D. A. Culkin, W. Jeong, S. Csihony, E. D. Gomez, N. P. Balasara, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2627; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2681; b) W. Jeong, E. J. Shin, D. A. Culkin, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4884; c) W. Jeong, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8414; d) B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7047; e) N. E. Kamber, W. Jeong, S. Gonzalez, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2009**, *42*, 1634; f) E. J. Shin, W. Jeong, H. A. Brown, B. J. Koo, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2011**, *44*, 2773; g) E. J. Shin, H. A. Brown, S. Gonzalez, W. Jeon, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6388; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6512; h) H. A. Brown, Y. A. Chang, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18738; i) T. S. Stukenbroeker, D. Solis-Ibarra, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2014**, *47*, 8224; j) H. A. Brown, S. Xiong, G. A. Medvedev, Y. A. Chang, M. M. Abu-Omar, J. M. Caruthers, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2014**, *47*, 2955; k) L. Guo, S. H. Lahasky, K. Ghale, D. H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9163; l) H. A. Brown, A. G. De Crisci, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1113; m) H. R. Kricheldorf, N. Lomadze, G. Schwarz, *Macromolecules* **2008**, *41*, 7812; n) O. Coulembier, J. De Winter, T. Josse, L. Mespouille, P. Gerbaux, P. Dubois, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 2103.
- [25] B. Zhang, S. M. Grayson, in *Topological Polymer Chemistry* (Hrsg.: Y. Tezuka), World Scientific, Singapore, **2013**.
- [26] K. Ziegler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1934**, *67*, A139.
- [27] B. A. Laurent, S. M. Grayson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4238.
- [28] P. Rempp, C. Strazielle, P. Lutz, *Encycl. Polym. Sci. Eng.* **1987**, *9*, 183.
- [29] P. Rempp, P. P. Lutz, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1992**, *62*, 213.
- [30] B. Vollmert, J. X. Huang, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1981**, *2*, 467.
- [31] A. Elmadani, J. C. Favier, P. Hemery, P. Sigwalt, *Polym. Int.* **1992**, *27*, 353.
- [32] K. Ishizu, H. Kanno, *Polymer* **1996**, *37*, 1487.
- [33] H. Oike, H. Imaizumi, T. Mouri, Y. Yoshioka, A. Uchibori, Y. Tezuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9592.
- [34] a) Y. Tezuka, K. Mori, H. Oike, *Macromolecules* **2002**, *35*, 5707; b) H. Oike, M. Hamada, S. Egushi, Y. Danda, Y. Tezuka, *Macromolecules* **2001**, *34*, 2776; c) Y. Tezuka, *J. Polym. Sci. Part A* **2003**, *41*, 2905; d) Y. Tezuka, H. Oike, *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, *22*, 1017; e) Y. Tezuka, H. Oike, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1069.
- [35] M. J. Stanford, R. L. Pughaupt, A. P. Dove, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6538.
- [36] Y. Tezuka, R. Komiya, *Macromolecules* **2002**, *35*, 8667.
- [37] S. Hayashi, K. Adachi, Y. Tezuka, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 982.
- [38] R. P. Quirk, S.-F. Wang, M. D. Foster, C. Wesdemiotis, A. M. Yol, *Macromolecules* **2011**, *44*, 7538.
- [39] M. R. Xie, J. X. Shi, L. Ding, J. X. Li, H. J. Han, Y. Q. Zhang, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 3022.
- [40] L. Ding, R. Lu, J. An, X. Zheng, J. Qiu, *React. Funct. Polym.* **2013**, *73*, 1242.
- [41] M. R. Whittaker, Y.-K. Goh, H. Gemici, T. M. Legge, S. Perrier, M. J. Monteiro, *Macromolecules* **2006**, *39*, 9028.
- [42] M. M. Stamenović, P. Espeel, E. Baba, T. Yamamoto, Y. Tezuka, F. E. Du Prez, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 184.

- [43] C. W. Chen, C. C. Cheng, S. A. Dai, *Macromolecules* **2007**, *40*, 8139.
- [44] Y. Zhang, W. Wang, J. Huang, *Macromolecules* **2010**, *43*, 10343.
- [45] A. F. Voter, E. S. Tillman, *Macromolecules* **2010**, *43*, 10304.
- [46] E. M. Carnicom, E. S. Tillman, *React. Funct. Polym.* **2014**, *80*, 9.
- [47] E. S. Tillman, A. F. Voter, **2013**, US Patent App. 13/696,142.
- [48] Z. Ji, Y. Li, Y. Ding, G. Chen, M. Jiang, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 6880.
- [49] H. Wang, L. Zhang, B. Liu, B. Han, Z. Duan, C. Qi, D.-W. Park, I. Kim, *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 1646.
- [50] M. Schappacher, A. Deffieux, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 447.
- [51] L. Rique-Lurbet, M. Schappacher, A. Deffieux, *Macromolecules* **1994**, *27*, 6318.
- [52] M. Kubo, T. Hayashi, H. Kobayashi, T. Itoh, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2805.
- [53] M. Kubo, T. Nishigawa, T. Uno, T. Itoh, H. Sato, *Macromolecules* **2003**, *36*, 9264.
- [54] M. Schappacher, A. Deffieux, *Macromolecules* **2001**, *34*, 5827.
- [55] *Handbook of Radical Polymerization*, (Hrsg.: K. Matyjaszewski, T. P. Davis), John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, **2002**.
- [56] *Handbook of Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: P. Dubois, O. Coulembier, J.-M. Raquez), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [57] B. Lepoittevin, X. Perrot, M. Masure, P. Hemery, *Macromolecules* **2001**, *34*, 425.
- [58] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056.
- [59] J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036.
- [60] J. Xu, J. Ye, S. Liu, *Macromolecules* **2007**, *40*, 9103.
- [61] X. Zhu, N. Zhou, Z. Zhang, B. Sun, Y. Yang, J. Zhu, X. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6615; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6745.
- [62] F. Chen, G. Liu, G. Zhang, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 831.
- [63] Z. F. Jia, M. J. Monteiro, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 2085.
- [64] X.-P. Qiu, F. Tanaka, F. M. Winnik, *Macromolecules* **2007**, *40*, 7069.
- [65] M. D. Hossain, D. Valade, Z. F. Jia, M. J. Monteiro, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 2986.
- [66] A. S. Goldmann, D. Quemener, P. E. Millard, T. P. Davis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, A. H. E. Wuller, *Polymer* **2008**, *49*, 2274.
- [67] G. O'Bryan, N. Ningnuek, R. Braslau, *Polymer* **2008**, *49*, 5241.
- [68] H. Misaka, R. Kakushi, C. Zhang, R. Sakai, T. Satoh, T. Kakushi, *Macromolecules* **2009**, *42*, 5091.
- [69] M. Xie, J. Shi, L. Ding, J. Li, H. Huan, Y. Zhang, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 3022.
- [70] J. N. Hoskins, S. M. Grayson, *Macromolecules* **2009**, *42*, 6406.
- [71] T. Josse, J. De Winter, P. Dubois, O. Coulembier, P. Gerbaux, A. Memboeuf, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 64.
- [72] M. A. Cortez, W. T. Godbey, Y. Fang, M. E. Payne, B. J. Cafferty, K. A. Kosakowska, S. M. Grayson, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6541.
- [73] a) D. M. Eugene, S. M. Grayson, *Macromolecules* **2008**, *41*, 5082; b) Z. Ge, Y. Zhou, J. Xu, H. Liu, D. Chen, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1628; c) A. Touris, N. Hadjichristidis, *Macromolecules* **2011**, *44*, 1969; d) B. Zhang, H. Zhang, Y. Li, J. N. Hoskins, S. M. Grayson, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 845.
- [74] D. E. Lonsdale, C. A. Bell, M. J. Monteiro, *Macromolecules* **2010**, *43*, 3331.
- [75] T. Mizawa, K. Takenaka, T. Shiomi, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, *38*, 237.
- [76] H. Durmaz, A. Dag, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 508.
- [77] M. Glassner, J. P. Blinco, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 724.
- [78] T. Josse, O. Altintas, K. K. Oehlenschlaeger, P. Dubois, P. Gerbaux, O. Coulembier, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2024.
- [79] Q. Tang, Y. Wu, P. Sun, Y. Chen, K. Zhang, *Macromolecules* **2014**, *47*, 3775.
- [80] T. Josse, J. De Winter, O. Altintas, P. Dubois, C. Barner-Kowollik, P. Gerbaux, O. Coulembier, *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 1227.
- [81] W. Zhu, Z. Li, Y. Zhao, K. Zhang, *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 1987.
- [82] D. R. Lu, Z. F. Jia, M. J. Monteiro, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2080.
- [83] B. Liu, H. Wang, L. Zhang, G. Yang, X. Liu, I. Kim, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2428.
- [84] S. Long, Q. Tang, Y. Wu, L. Wang, K. Zhang, Y. Chen, *React. Funct. Polym.* **2014**, *80*, 15.
- [85] Q. Tang, K. Zhang, *Polym. Int.* **2015**, *64*, 1060.
- [86] P. Sun, Q. Tang, Z. Wang, Y. Zhao, K. Zhang, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4096.
- [87] C. Barner-Kowollik, F. Du Prez, P. Espeel, C. J. Hawker, T. Junkers, H. Schlaad, W. Van Camp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 60; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 61.
- [88] G. Porter, M. F. Tchir, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1372.
- [89] T. Gruendling, K. K. Oehlenschlaeger, E. Frick, M. Glassner, C. Schmid, C. Barner Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 807.
- [90] M. Glassner, K. K. Oehlenschlaeger, T. Gruendling, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4681.
- [91] K. K. Oehlenschlaeger, J. O. Mueller, N. B. Heine, M. Glassner, N. K. Guimard, G. Delaittre, F. G. Schmidt, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 762; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 791.
- [92] P. Sun, J. Liu, Z. Zhang, K. Zhang, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 2239.

Eingegangen am 17. Februar 2016,
veränderte Fassung am 1. Mai 2016
Online veröffentlicht am 21. September 2016
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld