



Wirt-Gast-System Hot Paper



Mechanochemische Freisetzung nichtkovalent gebundener Gäste aus einem mit Polymerketten dekorierten supramolekularen Käfig

Robin Küng, Tobias Pausch, Dustin Rasch, Robert Göstl* und Bernd M. Schmidt*

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13626–13630

Internationale Ausgabe: doi.org/10.1002/anie.202102383

Deutsche Ausgabe: doi.org/10.1002/ange.202102383

Abstract: Supramolekulare Koordinationskäfige zeigen ein breites Spektrum an nützlichen Eigenschaften, wie zum Beispiel komplexe maschinenartige Operationen, Katalyse in deren nanoskopischen Hohlräumen und umfangreiche Wirt-Gast-Chemie. Hier berichten wir über die Aufnahme und Freisetzung von nichtkovalent verkapselter, pharmazeutischer Fracht aus einem oktaedrischen Pd-Käfig, welcher an jedem Vertex Polymerketten trägt. Sechs Poly(ethylenglykol)-dekoriierte Bipyridinliganden werden verwendet, um einen oktaedrischen Pd^{II}₆(TPT)₄-Käfig zu bilden. Der entstandene supramolekulare Wirt verkapselt Progesteron und Ibuprofen in seiner hydrophoben Nanokavität. Der Käfig wird mittels Scherkräfte aktiviert, die durch Ultraschall in wässriger Lösung erzeugt werden und zu einer vollständigen Freisetzung der Fracht bei Bindungsbruch führen, wie NMR- und GPC-Analysen zeigen.

Die metallvermittelte Selbstassemblierung von organischen Liganden zu diskreten Nanostrukturen, wie Käfigen^[1] oder Kapseln^[2] (neben anderen Motiven),^[1c,3] hat in den letzten Jahrzehnten eine große Anzahl einzigartiger Strukturen hervorgebracht. Für einige dieser supramolekularen Aggregate konnte gezeigt werden, dass sie Gastverbindungen mit hoher Affinität verkapseln können^[4] und dass sie als molekulare Transporter^[5] oder zur Modulation physikalisch-chemischer Eigenschaften innerhalb der beengten Kavität der Aggregate verwendet werden können.^[6] Zudem wurde über eine Vielzahl von responsiven Systemen berichtet, welche Licht^[7a-c] oder chemische Stimuli als Trigger verwenden.^[7d,e] Zusätzlich

wurde die mechanochemische Aktivierung verschiedener Metall-Liganden-Bindungen – d. h. Metallocene,^[8] Zn-, Cu-, Ni- und Rh-Komplexe,^[9a,b] N-heterocyclische Carbenkomplexe mit Ag, Ru^[9c-i] und Cu^[9j-m] sowie Pd-Phosphane^[9n] – durchgeführt. Darüber hinaus wurde die kraftinduzierte Aktivierung von supramolekularen Rotaxanen mit Poly(methylacrylat) (PMA)-Rückgrat durch Bindungsspaltung an der Rotaxan-Verbindungsstelle erzielt.^[10a,c,d] Im Gegensatz dazu sind Catenane in der Lage, Zugverformungen in den Makrozyklen effektiv zu verteilen, und können somit als mechanische Schutzgruppe betrachtet werden.^[10b]

Die mechanochemische Freisetzung von Gastmolekülen aus ihren jeweiligen Trägerpolymeren ist an sich eine Herausforderung, da die kovalente Kettenspaltung im Allgemeinen zur Entstehung von zwei kürzeren, aber immer noch polymeren Kettenfragmenten führt. Methoden, welche diese Einschränkung geschickt umgehen, ermöglichten die gezielte Freisetzung von Protonen,^[11a] Metallionen (durch den Bindungsbruch von Ferrocen)^[11b] und Furanderivaten^[11c-e] oder die Freisetzung aus raffinierten polymerbasierten Mikrokapseln.^[11f] Die meisten dieser Systeme wurden mittels Ultraschall-erzeugter Trägheitskavitation aktiviert, um Kraft auf ein Trägerpolymer in Lösung auszuüben.

Mittels Ultraschall gelang es bereits prinzipiell, aus Mizellen, Liposomen und Mikrobubbles^[12] Wirkstoffe freizusetzen oder synergetisch die Medikamentenwirksamkeit zu erhöhen.^[13] Kürzlich haben wir im Kontext der Polymermechanochemie^[14] zeigen können, dass auf Kraft reagierende molekulare Einheiten (Mechanophore),^[15] die in Polymeren eingebettet sind, aktiviert werden können, um Wirkstoffe freizusetzen.^[16] Viele der zuvor genannten Beispiele sind jedoch in ihrer Anwendbarkeit limitiert, da sie auf starke und selektive Wirt-Gast-Wechselwirkungen oder sogar chemische Modifikationen der Gastmoleküle angewiesen sind.

Hier zeigen wir die ultraschallinduzierte Fragmentierung eines beladenen selbstassemblierten supramolekularen Pd^{II}₆-(TPT)₄-Käfigs und die resultierende Freisetzung seiner Gäste (Fracht). Des Weiteren werden Beispiele für mehrere nichtkovalent gebundene, unmodifizierte und pharmazeutisch aktive Verbindungen (Abbildung 1) als Fracht vorgestellt.

Um die kraftinduzierte Spaltung der Pd-N-Einheiten innerhalb des Pd-Käfigs **1a** zu ermöglichen, wurden modifizierte Bipyridine als *cis*-blockierende, endverkapselnde Liganden für die Pd-Ecken des Systems gewählt. Als Grundbaustein wurde 4-Brommethyl-4'-methyl-2,2'-bipyridin synthetisiert und Poly(ethylenglykol)-methylether (PEG, *M_n* = 10 kDa) mittels nukleophiler Substitution eingeführt, um das PEG-funktionalisierte Bipyridin **9** zu erhalten (siehe SI, Abbildung S2). PEG wurde wegen seiner Wasserlöslichkeit gewählt und um den hydrophoben Effekt der Käfigkavität

[*] R. Küng, T. Pausch, Dr. B. M. Schmidt
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
E-Mail: Bernd.Schmidt@hhu.de

D. Rasch, Dr. R. Göstl
DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien
Forckenbeckstraße 50, 52056 Aachen (Deutschland)
E-Mail: goestl@dwI.rwth-aachen.de

D. Rasch
Institut für Technische und Makromolekulare Chemie
RWTH Aachen University
Worringerweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)

Hintergrundinformationen und die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors sind unter:
<https://doi.org/10.1002/ange.202102383> zu finden.

© 2021 Die Autoren. Angewandte Chemie veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.

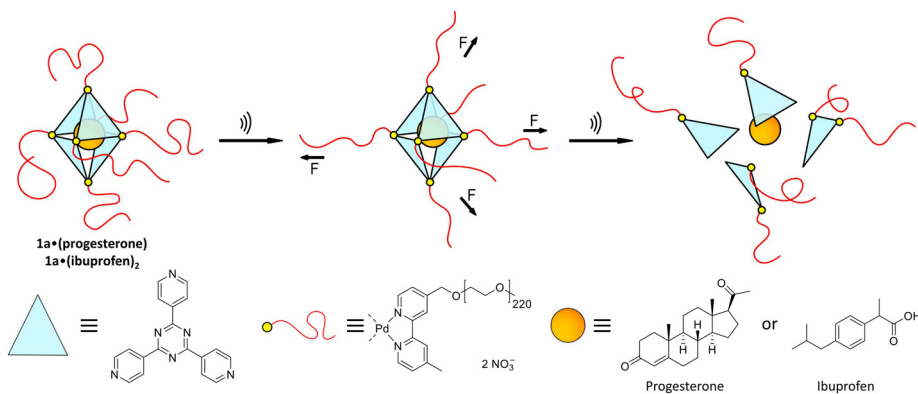


Abbildung 1. Schematische Darstellung des PEG-funktionalisierten oktaedrischen Käfigs **1a**, der im Durchschnitt 220 repetitive Ethylenglykol-Einheiten an jeder Ecke trägt, was zu einer Gesamtmolmasse von 60 kDa führt. Die Aktivierung durch Ultraschall in wässriger Lösung führt zur Fragmentierung des Käfigs, wodurch die nichtkovalent gebundene Fracht freigesetzt wird. Die Ladung ist als orange-farbener Punkt in der Kavität des Käfigs **1a** dargestellt und repräsentiert entweder genau ein Molekül Progesteron oder zwei Moleküle Ibuprofen je supramolekularer Einheit.

nutzen zu können. Die entsprechende Pd-Verbindung **11**, mit Nitrat-Gegenanionen, wurde über zwei Schritte in einer Ausbeute von 92% erhalten. Zur Selbstassemblierung des PEG-funktionalisierten oktaedrischen Käfigs **1a** wurden, basierend auf etablierten Verfahren,^[1d] sechs Äquivalente des PEG-funktionalisierten Pd-Komplexes **11** und vier Äquivalente des Triazins **TPT** in wässriger Lösung miteinander umgesetzt, und der in das Polymer eingebettete sternförmige^[17] Käfig **1a** wurde in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten. Das ¹H-NMR-Spektrum von **1a** in D₂O zeigte die charakteristischen Signale für die Bipyridin- und **TPT**-Paneele, welche zusammen mit den Ethylenglykol-Wiederholungseinheiten sowie Methyl-Endgruppen dem erwarteten Verhältnis entsprachen (48:36:5330:18). Anschließend wurde der Käfig **1a** mit Progesteron bzw. Ibuprofen, durch Zugabe eines Überschusses der pharmazeutisch aktiven Substanzen zu einer wässrigen Käfiglösung, beladen. Die Verkapselung der Gäste innerhalb der Kavität von Käfig **1a** konnte mittels ¹H-NMR in D₂O eindeutig bestätigt werden. So wurde ein ausgeprägter Abschirmungseffekt der Triazin-Paneele auf die verkapselten Gäste beobachtet, welcher zu einer signifikanten Hochfeldverschiebung der entsprechenden Signale von etwa $\delta = 1$ ppm für beide Gäste führte (Abbildung 2c). Zusätzlich wurde die Verkapselung beider Wirkstoffe sowie weiterer Gäste mit einer Modellverbindung **2** (ohne PEG-Einheiten) durchgeführt, die umfangreiche NMR-Experimente, einschließlich ¹H-DOSY sowie heteronukleare 2D-Messungen, ermöglichte (siehe SI Abbildungen S69–S74, S80–S98). Die Modellverbindung **2** zeigt im ¹H-NMR identische chemische Verschiebungen nach Beladung mit den Gastverbindungen und weist zudem eindeutig darauf hin, dass jede

Kavität entweder genau ein Progesteron oder zwei Ibuprofen-Gäste verkapselt.

Anschließende Beschallungsversuche des mit Fracht beladenen Käfigs **1a** wurden mit einer Ultraschall-Tauchsonde (20 kHz) in Wasser durchgeführt und die Freisetzung mittels ¹H-NMR verfolgt, welches in Abbildung 2 für **1a**•(Ibuprofen)₂ dargestellt ist. Die charakteristischen Hochfeld-Gastsignale der Isopropyl- und Methylgruppen 1, 2 und 9 ($\delta = -0.45, 0.35$ und 0.7 ppm; Abbildung 2c, blaue Linie) verschwanden im Laufe des Beschallungsexperiments vollständig, da unserer Hypothese nach das freigesetzte Ibuprofen aus der wässrigen Lösung ausfiel. Die gleichzeitig

auf tretenden Signale, welche möglichen Käfigfragmenten entsprechen ($\delta = 8.79$ – $8.60, 8.16, 7.88$ – 7.75 ppm) zeigen eindeutig, dass der beobachtete Freisetzungsprozess mit der Fragmentierung des Käfigs verbunden ist. Der Fragmentierungsweg blieb jedoch unklar, da die Gastmoleküle entweder aus 1) beschädigten, teilweise intakten Käfigen freigesetzt wurden oder 2) die Entfernung eines Liganden einen vollständigen Zerfall der gesamten Käfigstruktur bewirkte.

Ebenso wurde für **1a**•(Progesteron) eine quantitative Freisetzung bei der Beschallung beobachtet, wobei die Methylgruppen als hervorragender Anhaltspunkt dienen, um die Freisetzung im Hochfeldbereich des ¹H-NMR, ungestört von den breiten PEG-Resonanzen, zu verfolgen (Abbildung S6). Zusätzlich wurde die Fragmentierung des unbeladenen Pd-

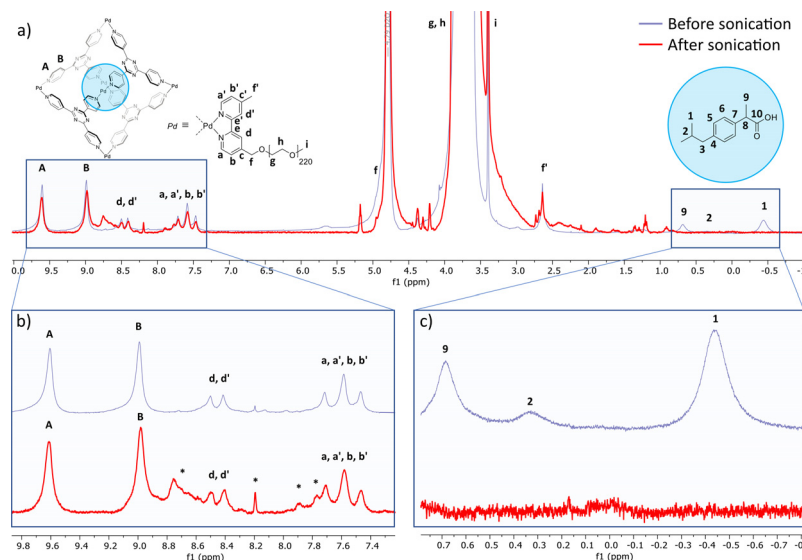


Abbildung 2. ¹H-NMR (D₂O, 298 K) des beladenen Käfigs **1a**•(Ibuprofen)₂ (blaue Linie) und Freisetzung der Ibuprofenladung (rote Linie). Beschallungsdauer 3 h; es wurde eine Abfolge von 1 s „an“ und 1 s „aus“ gewählt; für jedes Experiment ist nur die „an“-Zeit angegeben. Die Sternchen in den Einschüben indizieren Käfigfragmentierungsprodukte.

Käfigs **1a** auf einer ähnlichen Zeitskala beobachtet (Abbildung S5).

Um den Mechanismus der Frachtfreisetzung zu untersuchen, wurde **1a**·(**Ibuprofen**)₂ für lediglich 15 min beschallt. Innerhalb dieser kurzen Zeitspanne, so die Überlegung, hat ein wesentlich kleinerer Teil des Käfigs **1a** die Möglichkeit, durch die entstehende Trägheitskavitation zu zerbrechen, würde jedoch prinzipiell immer noch in der Lage sein, die Gäste freizusetzen, da die Kavität durch das ultraschallinduzierte Abwickeln der Polymere vergrößert und somit das „Herausschlüpfen“ der Gäste erleichtert wird.^[18] Der Erwartung entsprechend, zeigte Käfig **1a** nur geringe Mengen an Fragmentierungsprodukten, gleichzeitig wurde jedoch keine Freisetzung der Fracht im ¹H-NMR beobachtet (Abbildung S8). Zur Bestätigung des mechanochemischen Ursprungs der beobachteten Freisetzung wurde Modellverbindung **2**, welche keine Polymerketten trägt und für die somit angenommen werden kann, dass diese nicht für eine mechanische Aktivierung anfällig ist, unter identischen Bedingungen beschallt (Abbildung S11). Auch hier zeigte Käfig **2** nach den Beschallungsexperimenten keine Veränderungen im ¹H-NMR. Darüber hinaus konnte in Kontrollbeschallungsexperimenten mit **2**·(**Ibuprofen**)₂ weder die Freisetzung der Fracht noch eine Fragmentierung beobachtet werden (Abbildung S12).

Zusätzlich wurde der Abbau der sternförmigen, supramolekularen Frachter mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) unter Verwendung von CHCl₃ als Eluent genauer untersucht. Dazu wurden Proben vor und nach der Beschallung von jeweils **1a**, **1a**·(**Ibuprofen**)₂ und **1a**·(**Progesteron**) analysiert (Abbildung 3). Unter den meisten GPC-Messbedingungen zerfielen die Käfige durch den Einfluss der vorhandenen organischen Lösungsmittel und Salze. Während die Molmassenverteilungen der Fragmente vor der Beschallung mit denen des ursprünglichen GPC-funktionalisierten Bipyridins **9** übereinstimmten (Abbildung S13), konnte nach der Beschallung eine Schulter bei niedrigeren Molmassen beobachtet werden. Diese kann auf unspezifische Fragmentierungsvorgänge einzelner PEG-Ketten zurückgeführt werden, die entweder vor oder nach Spaltung der Käfigstruktur auftraten. Da das Ausmaß der beobachteten unspezifischen Spaltung im Vergleich zur mittels NMR identifizierten quantitativen, mechanochemischen Freisetzung der Frachtmoleküle nur marginal war, schlussfolgerten wir, dass die mechanochemisch schwächste Bindung innerhalb der Käfigstruktur und nicht innerhalb der Polymerketten lag, was die mechanische Aktivierung von **1a** hinlänglich selektiv machte.

Darauffin haben wir untersucht, ob sich eine Erhöhung des Polymerisationsgrades der angehängten PEG-Ketten auch in einer erhöhten Tendenz zur Freisetzung von Ladung niederschlägt. Dazu präparierten wir einen isostrukturellen Käfig mit PEG mit $M_n = 20$ kDa an jeder Ecke (Abbildung 4). Proben des Pd-Käfigs **2** ohne PEG-Ketten, des Käfigs **1a** mit 220 sich wiederholenden Einheiten an jedem Liganden und des Käfigs **1b** mit 440 sich wiederholenden Einheiten an jedem Liganden wurden über einen Zeitraum von 1 h beschallt. Die erwartete Molmassenabhängigkeit konnte durch Vergleich der ¹H-NMR-Integrale beobachtet werden, welche einer etwa 100-prozentigen Erhöhung der

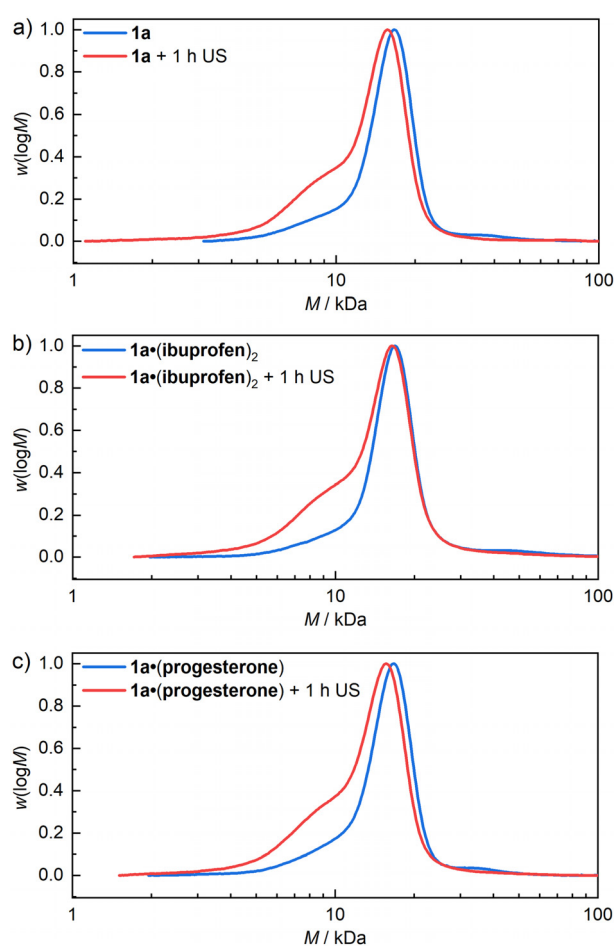


Abbildung 3. GPC-Chromatogramme, erhalten in CHCl₃ vom RI-Detektor des Käfigs **1a** mit und ohne Gäste, vor und nach 1 h Beschallung.

Freisetzungsrates bei Verwendung von 440 (Käfig **1b**) anstelle von 220 sich wiederholenden Ethylenglykol-Einheiten (Käfig **1a**) entspricht (Abbildung 4).

Zusammenfassend haben wir das erste Beispiel eines supramolekularen Koordinationskäfigs vorgestellt, welcher eine sternförmige, wasserlösliche Polymerstruktur ausbildet und auf ultraschallinduzierte Scherkräfte in Lösung reagiert. Wir haben die mechanochemische Freisetzung sowohl von Ibuprofen als auch von Progesteron aus der gleichen übergeordneten Käfigstruktur demonstriert. Da die Freisetzung kleiner Moleküle aus ihren latenten makromolekularen Trägern mittels Polymermechanochemie in der Regel spezifisch funktionalisierte Frachtmoleküle erfordert, gehen wir davon aus, dass unsere Kombination aus universeller supramolekularer Verkapselung und Verwendung von mechanischer Kraft als externem Stimulus zur Entwicklung von molekularen Freisetzungssystemen und fortschrittlichen Therapeutika beitragen wird.

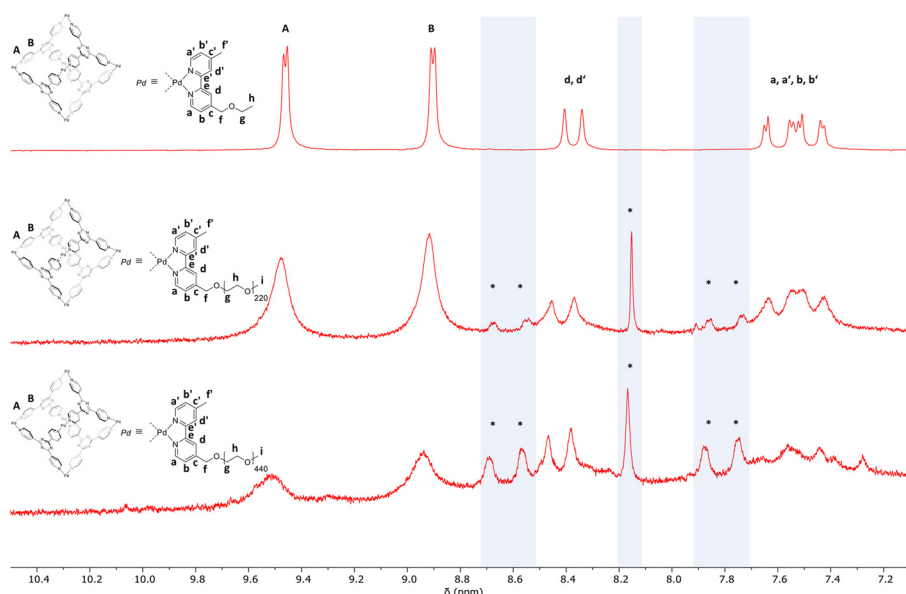


Abbildung 4. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 298 K) von **2**, **1a** und **1b** (von oben nach unten), nach einer Beschallungszeit von insgesamt 1 h „an“. Die Sternchen zeigen die Käfigfragmentierung an. Wegen der intensiven und sehr breiten Resonanzen der PEG-Ketten ist nur der aromatische Bereich mit Tafeln und Bipyridin-Liganden dargestellt.

Danksagung

Wir danken dem Strategischen Forschungsfonds der Heinrich-Heine-Universität (F-2018/1460-4) und der Manhot-Stiftung für ein Stipendium für R.K. Für die analytische Unterstützung durch Markus Leutzsch, Mohanad Aian und Dimitri Wilms wird gedankt. D.R. und R.G. sind dankbar für die Unterstützung durch ein Freigeist-Stipendium der VolkswagenStiftung (Nr. 92888). Teile der analytischen Untersuchungen wurden am Zentrum für Chemische Polymer Technologie CPT durchgeführt, das von der Europäischen Kommission und dem Land Nordrhein-Westfalen (Nr. 300088302) gefördert wurde. Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Stichwörter: Käfigverbindungen · Mechanochemie · Polymere · Wirkstofffreisetzung · Wirt-Gast-System

- [1] a) S. Saha, I. Regeni, G. H. Clever, *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 1–14; b) M. Han, D. M. Engelhard, G. H. Clever, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1848–1860; c) M. M. J. Smulders, I. A. Riddell, C. Browne, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1728–1754; d) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418–3438; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3470–3490.
- [2] a) M. Yamashina, S. Kusaba, M. Akita, T. Kikuchi, M. Yoshizawa, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4227; b) M. Yoshizawa, L. Catti, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2392–2404; c) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1885–1898.

- [3] a) Y. Sun, C. Chen, J. Liu, P. J. Stang, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3889–3919; b) D. Bardhan, D. K. Chand, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12241–12269; c) S. Samantray, S. Krishnaswamy, D. K. Chand, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 880; d) B. M. Schmidt, T. Osuga, T. Sawada, M. Hoshino, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1561–1564; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 1587–1590.
- [4] a) F. J. Rizzuto, K. S. von Krbeek, J. R. Nitschke, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 204–222; b) F. J. Rizzuto, J. P. Carpenter, J. R. Nitschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9087–9095.
- [5] a) L. Ma, C. J. E. Haynes, A. B. Grommet, A. Walczak, C. C. Parkins, C. M. Doherty, L. Longley, A. Tron, A. R. Stefankiewicz, T. D. Bennett, J. R. Nitschke, *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 270–275; b) B.-N. T. Nguyen, A. B. Grommet, A. Tron, M. C. A. Georges, J. R. Nitschke, *Adv. Mater.* **2020**, *32*, 1907241; c) M. Kieffer, A. M. Garcia, C. J. E. Haynes, S. Kralj,

D. Iglesias, J. Nitschke, S. Marchesan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7982–7986; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8066–8070.

- [6] a) J. Gemen, J. Ahrens, L. J. W. Shimon, R. Klajn, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17721–17729; b) L. Pesce, C. Perego, A. B. Grommet, R. Klajn, G. M. Pavan, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9792–9802; c) A. I. Hanopolskyi, S. De, M. J. Bialek, Y. Diskin-Posner, L. Avram, M. Feller, R. Klajn, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2398–2407; d) D. Samanta, D. Galaktionova, J. Gemen, L. J. W. Shimon, Y. Diskin-Posner, L. Avram, P. Král, R. Klajn, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 641; for reviews see e) A. B. Grommet, M. Feller, R. Klajn, *Nat. Nanotechnol.* **2020**, *15*, 256–271; f) A. B. Grommet, L. M. Lee, R. Klajn, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2600–2610; g) C. J. Brown, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3012–3035.
- [7] a) S. J. Wezenberg, *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 609–615; b) L. Wang, Q. Lia, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1044–1097; c) A. J. McConnell, C. S. Wood, P. P. Neelakandan, J. R. Nitschke, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7729–7793; d) S. M. Jansze, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 815–819; e) S. M. Jansze, G. Cecot, K. Severin, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4253–4257.
- [8] a) Y. Zhang, Z. Wang, T. B. Kouznetsova, Y. Sha, E. Xu, L. Shannahan, M. Fermen-Coker, Y. Lin, C. Tang, S. L. Craig, *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 56–62; b) Y. Sha, Y. Zhang, E. Xu, C. W. McAlister, T. Zhu, S. L. Craig, C. Tang, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4959–4965; c) Y. Sha, Y. Zhang, E. Xu, Z. Wang, T. Zhu, S. L. Craig, C. Tang, *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 1174–1179.
- [9] a) X. Zhang, Y. Vidavsky, S. Aharonovich, S. J. Yang, M. R. Buche, C. E. Diesendruck, M. N. Silberstein, *Soft Matter* **2020**, *16*, 8591–8601; b) A. Levy, R. Feinstein, C. E. Diesendruck, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7256–7260; c) R. T. M. Jakobs, S. Ma, R. P. Sijbesma, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 613–616; d) R. T. M. Jakobs, R. P. Sijbesma, *Organometallics* **2012**, *31*, 2476–2481; e) R. Groote, L. van Haandel, R. P. Sijbesma, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 4929–4935; f) R. Groote, R. T. M. Jakobs, R. P. Sijbesma, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1012–1015; g) J. Rooze, R. Groote, R. T. M. Jakobs, R. P. Sijbesma, M. M. van Iersel, E. V. Rebrov, J. C. Schouten, J. T. F. Keurentjes, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 11038–11043; h) R. Groote, B. M. Szyja, E. A. Pidko,

- E. J. M. Hensen, R. P. Sijbesma, *Macromolecules* **2011**, *44*, 9187–9195; i) A. Piermattei, S. Karthikeyan, R. P. Sijbesma, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 133–137; j) H. Rupp, W. H. Binder, *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, *42*, 2000450; k) S. Funtan, A. Funtan, R. Paschke, W. H. Binder, *Org. Mater.* **2020**, *2*, 116–128; l) P. Michael, S. Mehr, S. Khazraee, W. H. Binder, *J. Polym. Sci. Part A* **2017**, *55*, 3893–3907; m) P. Michael, W. H. Binder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13918–13922; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14124–14128; n) J. M. J. Paulusse, R. P. Sijbesma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4460–4462; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4560–4562.
- [10] a) R. Sandoval-Torrientes, T. Carr, G. De Bo, *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, *42*, 2000447; b) M. Zhang, G. De Bo, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5029–5033; c) M. Zhang, G. De Bo, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15879–15883; d) M. Zhang, G. De Bo, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12724–12727.
- [11] a) C. E. Diesendruck, B. D. Steinberg, N. Sugai, M. N. Silberstein, N. R. Sottos, S. R. White, P. V. Braun, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12446–12449; b) M. Di Giannantonio, M. A. Ayer, E. Verde-Sesto, M. Lattuada, C. Weder, K. M. Fromm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11445–11450; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 11616–11621; c) M. B. Larsen, A. J. Boydston, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1276–1279; d) M. B. Larsen, A. J. Boydston, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8189–8192; e) X. Hu, T. Zeng, C. C. Husic, M. J. Robb, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15018–15023; f) A. P. Esser-Kahn, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5539–5553.
- [12] a) S. E. Ahmed, A. M. Martins, G. A. Husseini, *J. Drug Targeting* **2015**, *23*, 16–42; b) F. Kiessling, S. Fokong, P. Koczera, W. Lederle, T. Lammers, *J. Nucl. Med.* **2012**, *53*, 345–348.
- [13] a) K. R. Lattwein, H. Shekhar, J. J. P. Kouijzer, W. J. B. van Wamel, C. K. Holland, K. Kooiman, *Ultrasound Med. Biol.* **2020**, *46*, 193–215; b) I. Rosenthal, J. Z. Sostaric, P. Riesz, *Ultrason. Sonochem.* **2004**, *11*, 349–363.
- [14] Reviews: a) M. Stratigaki, R. Göstl, *ChemPlusChem* **2020**, *85*, 1095–1103; b) Y. Chen, G. Mellot, D. van Luijk, C. Creton, R. P. Sijbesma, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4100–4140; c) E. Izak-Nau, D. Campagna, C. Baumann, R. Göstl, *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 2274–2299; d) B. H. Bowser, S. L. Craig, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 3583–3593; e) P. A. May, J. S. Moore, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7497–7506.
- [15] Übersichten: a) R. T. O'Neill, R. Boulatov, *Nat. Rev. Chem.* **2021**, *5*, 148–167; b) C. L. Brown, S. L. Craig, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2158–2165.
- [16] a) Z. Shi, Q. Song, R. Göstl, A. Herrmann, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1668–1674; b) S. Huo, P. Zhao, Z. Shi, M. Zou, X. Yang, E. Warszawik, M. Loznik, R. Göstl, A. Herrmann, *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 131–139; c) Z. Shi, J. Wu, Q. Song, R. Göstl, A. Herrmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14725–14732; for a review see d) Y. Zhang, J. Yu, H. N. Bomba, Y. Zhu, Z. Gu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12536–12563.
- [17] a) D. C. Church, G. I. Peterson, A. J. Boydston, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 648–651; b) H. Oka, K. Imato, T. Sato, T. Ohishi, R. Goseki, H. Otsuka, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 1124–1127.
- [18] a) T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576–13582; b) M. D. Pluth, K. N. Raymond, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 161–171.

Manuskript erhalten: 16. Februar 2021

Veränderte Fassung erhalten: 8. März 2021

Akzeptierte Fassung online: 17. März 2021

Endgültige Fassung online: 19. April 2021