

NEUE ANSÄTZE ZUR
MONOMERSEQUENZKONTROLLE IN
SYNTHETISCHEN POLYMEREN

DISSERTATION

VON

SEBASTIAN PFEIFER

EINGEREICHT AN DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT POTSDAM ZUR ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DR. RER. NAT. IN DER WISSENSCHAFTSDISZIPLIN POLYMERCHEMIE

ABGABE: 14.09.2010

BETREUER: PROF. DR. ANDRÉ LASCHEWSKY

Online veröffentlicht auf dem

Publikationsserver der Universität Potsdam:

URL <http://opus.kobv.de/ubp/volltexte/2011/5138/>

URN [urn:nbn:de:kobv:517-opus-51385](http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:517-opus-51385)

<http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:517-opus-51385>

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung und Zielsetzung	1
1. Überblick zur Sequenzkontrolle in Polymeren	2
2. Ziele der Arbeit	7
2.1. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radikalischen Polymerisationen	7
2.2. Flüssigphasensynthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten	10
II. Theoretischer Teil	13
3. Kontrollierte radikalische Polymerisationen	14
3.1. Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP)	16
3.2. Polymerisation mit Kettentransfer über einen reversiblen Additions-Fragmentierungs-Mechanismus (RAFT)	19
3.3. Radikalische Polymerisation mit Atomtransfer (ATRP)	21
4. Click-Chemie als effektive Kupplungstechniken	24
4.1. Ursprung und allgemeiner Überblick zur Click Chemie	24
4.2. Click-Chemie als Werkzeug für makromolekulares Design	26
4.2.1. 1,3-dipolare [3+2] Cycloaddition	26
4.2.2. Addition von Thiolen an Vinyl-doppelbindungen	31
4.2.3. [2+4] Diels-Alder Cycloaddition	34
5. Sequenzkontrolle bei synthetischen Polymeren	35
5.1. Typische Monomersequenzen bei Stufen- und Kettenwachstumsreaktionen	35
5.2. Festphasen- und Flüssigphasensynthese	41

5.3. Polymerisation mit Templaten	43
III. Ergebnisse und Diskussion	45
6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.	46
6.1. Monomere und Polymerisationsystem	46
6.2. Lokalisierung der Maleinsäureimid-Einheiten in der Polystyrolkette	49
6.3. Positionierung von Maleinimid-Einheiten in der Polymerkette	54
6.4. Gezielte chemische Funktionalisierung durch <i>N</i> -substituierte Maleinimide	57
6.4.1. Synthese von <i>N</i> -substituierten Maleinimiden	58
6.4.2. Copolymerisation der <i>N</i> -funktionalen Maleinimide mit Styrol	60
6.5. Sequenzielle Funktionalisierung mit 4 unterschiedlichen Maleinimiden	63
6.6. Funktionalisierung von Oligomerbausteinen für modular aufgebaute periodische Polymere	67
7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten	71
7.1. Synthese der Polymerträger	71
7.1.1. Linearer PS-Träger ohne Linker (Typ 1)	71
7.1.2. PS-Trägerharz für die Festphasensynthese (Typ 2)	72
7.1.3. Linearer PS-Träger für die Flüssigphasensynthese (Typ 3)	73
7.2. Oligomer-Synthese	78
7.2.1. Oligomersynthese an einem PS-Harz mit Wang-Linker	80
7.2.2. Oligomersynthese an einem linearen PS-Träger ohne Linker	82
7.2.3. Oligomersynthese an einem linearen PS-Träger mit Wang-Linker	83
IV. Zusammenfassung und Ausblick	88
V. Materialien, Analytik und Experimente	92
8. Materialien	93
9. Analytik	95
9.1. Kernmagnetresonanzspektroskopie (NMR)	95
9.2. Größenausschlusschromatographie (SEC)	95
9.3. MALDI-TOF Massenspektroskopie	95
9.4. ESI Massenspektroskopie	96

9.5. FT-IR Spektroskopie	96
10. Synthesen	97
10.1. Styrol-Maleinimid-Copolymere	97
10.1.1. ATRP von Styrol:MI = 100:3	97
10.1.2. P(S-co-BzMI) für MALDI-TOF-MS	97
10.1.3. P(S-co-PMI) Typ A (Abb. 6-5)	98
10.1.4. P(S-co-PMI) Typ B (Abb. 6-5)	98
10.1.5. P(S-co-PMI) Typ C (Abb. 6-5)	99
10.1.6. PS mit einer Maleinimid-Sequenz aus 4 unterschiedlichen <i>N</i> - substituierten Maleinimiden	99
10.2. <i>N</i> -substituierte Maleinsäureimide	100
10.2.1. <i>N</i> -Propargyl-maleinsäureimid	100
10.2.2. <i>N</i> -(2-Ethylthio-ethyl)-maleinsäureimid (8)	101
10.2.3. <i>N</i> -4-(Hydroxy)phenyl)-maleinimid (13)	102
10.2.4. <i>N</i> -(2-(Amino-tBoc)ethylen)-maleinimid (15)	102
10.2.5. tert-Butyl 3-[2-(2-(2-maleimidoethoxy)ethoxy)ethoxy] propio- nat (19)	103
10.2.6. <i>N</i> -Benzyloxycarbonylmethyl-maleinimid (20)	104
10.3. ATRP Initiatoren mit Wang-Linkerfunktion	105
10.3.1. Carboxyl-funktionalisierter ATRP-Initiator (Vorstufe)	105
10.3.2. Azid-funktionalisierter ATRP-Initiator	105
10.3.3. Hydroxy-funktionalisierter ATRP-Initiator	106
10.3.4. Amin-funktionalisierter ATRP-Initiator (Fmoc-geschützt)	107
10.3.5. Alkin-funktionalisierter ATRP-Initiator	108
10.4. Träger-Synthesen	108
10.4.1. Linearer PS-Träger ohne Linker	108
10.4.2. PS-Träger für die Festphasensynthese	109
10.4.3. PS-Träger für die Flüssigphasensynthese	109
10.5. Oligomerisierung der A–B und C–D Segmente	111
10.5.1. Amidierung	111
10.5.2. Click-Reaktion (CuAAC)	111
10.5.3. Reinigung nach jedem Reaktionsschritt	111
10.5.4. Abspaltung vom Träger	111
VI. Anhang	113

Inhaltsverzeichnis

Literaturverzeichnis	114
Publikationsliste	123
Danksagung	124
Erklärung der Selbstständigkeit	125

Abkürzungsverzeichnis

AHCA	α -Hydroxymizimtsäure Matrixsubstanz für MALDI-TOF MS
APT	Test auf am C-Atom gebundene Protonen (NMR-Experiment)
ATRP	Radikalische Polymerisation mit Atomtransfer
BzMI	<i>N</i> -Benzylmaleinsäureimid
CROP	kationische Ring-öffnende Polymerisation
CRP	Kontrollierte radikalische Polymerisation
CuAAC	Cu-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dNBipy	4,4'-Dinonyl-2,2'-bipyridin
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (Hydrochlorid)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPA	4-Hydroxymethylphenoxyessigsäure

Abkürzungsverzeichnis

HMQC	selektives 2D-NMR-Experiment auf direkte Kopplung zweier unterschiedlicher Kerne (Heteronucleare Multiple Quantum Coherence)
IR	Infrarot
MALDI-TOF	Matrix unterstützte Laser Desorption Ionisation - Flugzeit
MI	(<i>N</i> -substituiertes) Maleinsäureimid
MMI	<i>N</i> -Methylmaleinsäureimid
MOCMI	<i>N</i> -Methoxycarbonylmaleinsäureimid
MS	Massenspektroskopie
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMP	Nitroxid-vermittelte Polymerisation
OEG	Oligoethylenglycol
PCL	Poly(ϵ -caprolacton)
PDI	Polydispersitätsindex
PEB	1-Brom-1-phenyl-ethan
PMDETA	<i>N,N,N',N'',N''</i> -Pentamethylethylentriamin
PMI	<i>N</i> -Propylmaleinsäureimid
PMMA	Poly(methylmethacrylat)
PS	Polystyrol
RAFT	Polymerisation mit Kettentransfer über einen reversiblen Additions-Fragmentierungs-Mechanismus
RT	Raumtemperatur
S	Styrol
SEC	Größenausschlusschromatographie
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy-

TFA	Trifluoressigsäure
TFMPMI	N-[3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl] maleinimid
THF	Tetrahydrofuran
TsCl	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurechlorid
Äq.	Äquivalent(e)

Teil I.

Einführung und Zielsetzung

KAPITEL 1

Überblick zur Sequenzkontrolle in Polymeren

Von der Natur geschaffene Polymere faszinieren Polymerforscher durch ihre spezielle auf eine bestimmte Aufgabe ausgerichtete Funktionalität. Diese ergibt sich aus ihrer Bausteinabfolge über die Ausbildung von Überstrukturen. Dazu zählen zum Beispiel Proteine (Eiweiße). Beim Menschen sind die 20 proteinogenen Aminosäuren die Monomerbausteine der Proteine. Sie sind über Peptidbindungen kovalent miteinander verbunden.

Die Sequenzabfolge der Aminosäuren (Primärstruktur) bestimmt durch die Lage der Peptidbindungen in der Polypeptidkette die Auffaltung lokaler Segmente in energetisch günstigere Zustände (Sekundärstruktur: z. B. α -Helix, β -Faltblatt, β -Schleife; auch ungeordnete Teilstrukturen (*random coil*) sind möglich). Die Sekundärstruktur wird durch Wasserstoffbrückenbindungen der Peptidbindungen des Polypeptidrückrates bestimmt. Die räumliche Anordnung der sekundären Strukturelemente (Tertiärstruktur) wird durch Wasserstoffbrückenbindungen, Disulfidbrücken, aber auch hydrophobe/-phile, ionische Wechselwirkungen und Van-der-Waals-Kräfte stabilisiert. Durch den Einbau der Aminosäure Cystein bestimmt die Aminosäuresequenz beispielsweise, wo Thiolgruppen sitzen, die Disulfidgruppen ausbilden können. Somit ist auch die Tertiärstruktur auf die Primärstruktur zurückzuführen.¹

Das Beispiel der Proteine zeigt, wie bedeutend die Primärsequenz der Monomerbausteine für die Gestalt der Makromoleküle ist. Aus der Gestalt wiederum ergeben sich wichtige Eigenschaften. Diese Struktureigenschaftsbeziehung gilt ebenso für synthetische Makromoleküle mit entsprechend wechselwirkenden Gruppen, die sodass die Kontrolle der Monomersequenz in Polymeren essentiell für die resultierende Form des Polymermoleküls sein kann.

Obwohl die Synthese von synthetischen Polymeren mit der Komplexität und der Größe von Proteinen in absehbarer Zeit wahrscheinlich nicht gelingen wird, können wir doch von der Natur lernen, um neuartige Polymermaterialien zu synthetisieren,

1. Überblick zur Sequenzkontrolle in Polymeren

die aufgrund ihrer Struktur ganz spezielle Funktionen erfüllen können. Deshalb ist die Entwicklung neuer und besserer Techniken zur Strukturkontrolle von großem Interesse für die Synthese von Makromolekülen, die perfekt auf ihre Funktion zugeschnitten sind.

Solche neuartigen Polymermaterialien, deren Monomersequenz auf die Funktion des Materials ausgerichtet ist, werden einerseits als Modelle für wesentlich komplexere Strukturen verwendet, um die Grundlagen von noch nicht vollständig verstandenen Phänomenen wie Selbstorganisation zu untersuchen.² Andererseits werden sie heute schon verwendet, um Materialien für spezielle Anwendungen zu entwickeln.³ Dazu zählen unter anderem durch Temperatur, pH-Wert oder elektromagnetische Strahlung schaltbare Polymere,⁴⁻⁸ Behälter für *drug delivery*,^{9,10} Biosensoren, künstliche Enzyme, (immobilisierte) Katalysatoren oder künstliche Spinnfäden,¹¹ deren Eigenschaften maßgeblich über das makromolekulare Design eingestellt werden.

Aufgrund der vielfältigen zur Verfügung stehenden Techniken lassen sich schon heute eine Fülle an Polymerarchitekturen realisieren und ihre Eigenschaften wie zum Beispiel elektrische Leitfähigkeit, (biologische) Abbaubarkeit, Kristallinität, Dichte und Aggregationsverhalten je nach Zusammensetzung und Architektur gezielt beeinflussen.

Zu diesen Techniken zählen die lebende (anionische und kationische) Polymerisation und die kontrollierten radikalischen Polymerisationstechniken *atom transfer radical polymerization* (ATRP), *reversible addition-fragmentation chain transfer* (RAFT) Polymerisation und *nitroxide-mediated polymerization* (NMP). Polymere, deren Monomere nicht mit ein und derselben Polymerisationstechnik polymerisiert werden können, sind über moderne, einfache und effektive Kupplungstechniken (z. B. Click Chemie) miteinander verknüpfbar.¹²⁻¹⁷

Dadurch ist es bereits heute möglich auf viele Parameter, die Einfluss auf das Verhalten von Polymeren haben, Einfluss zu nehmen. Allein für Homopolymere aus nur einem Baustein (Monomer) lassen sich durch Variation der mittleren Molmasse, der Molmassenverteilung und der Architektur lineare, verzweigte, sternförmige, vernetzte, dendritische und zyklische Polymere unterschiedlicher Größe realisieren.

Bei zwei unterschiedlichen Monomeren erweitert sich der Spielraum für die Gestaltung der Polymere durch die Verteilungsmöglichkeiten der Comonomere im Polymer. Es können statistische, Block- oder alternierende Copolymere oder Polymere mit einem Comonomergradienten synthetisiert werden. Auch über das Comonomerverhältnis lassen sich die Eigenschaften des Copolymers beeinflussen. Mit mehr als zwei Monomeren nimmt die Variabilität weiter zu, bei Triblockcopolymeren durch die Länge und die Reihenfolge der Blöcke. Eine Architektur, bei der zwei Monomere einen gemischten Block und ein drittes den zweiten Block bilden, ist ebenfalls möglich.

Teil I. Einführung und Zielsetzung

Die Einführung funktioneller Gruppen ist eine weitere Möglichkeit zur Steuerung der Eigenschaften von Polymeren. Technisch kann sie über Endgruppen- und Initiatorfunktionalisierung realisiert werden. Diese ergeben entweder mono-endfunktionalisierte Polymere oder (wenn beides erfolgte) telechele Polymere, bei denen beide Kettenenden funktionelle Gruppen tragen. Durch Modifizierung von Monomeren, die vor oder nach der Polymerisation erfolgen kann, lassen sich ebenfalls chemische Gruppen entlang der Polymerkette einführen.¹⁸ Eine weitere Variante, eine Polymerkette zu funktionalisieren, ist beispielsweise die Polymerisation mit Hilfe eines entsprechend modifizierten Initiators mit zwei initiierenden Einheiten.¹⁹ Hierbei wird die funktionelle Gruppe mittig in die Polymerkette integriert.

Die räumliche Anordnung der Substituenten (Taktizität) hat ebenfalls Einfluss auf die Polymereigenschaften (Kristallinität) und wird meistens über einen speziell auf das Monomer zugeschnittenen Katalysator (z. B. Ziegler-Natta-Katalysatoren) gesteuert.^{20–22}

Im Gegensatz zu der Anzahl fortgeschrittener Synthesestrategien zum Design ausgefallener Polymerarchitekturen – wie zum Beispiel Sterne oder baumartige Polymere (Dendrimere) – gibt es vergleichsweise wenig Ansätze zur echten Sequenzkontrolle in synthetischen Polymeren.²³ Zur Sequenzkontrolle in synthetischen Polymeren wurden bisher nur zwei grundlegende Ansätze publiziert: die schrittweise Synthese an einem Trägermaterial mit einer entsprechenden Schutzgruppen- und Abspaltungsstrategie^{24–26} und die Nutzung von Templaten.^{27–31}

Die schrittweise Synthese an einem Träger-Harz führte Merrifield 1963 für die Peptidsynthese ein um die Aufreinigung während der aufwendigen Peptidsynthese zu vereinfachen.³² Nach Merrifields Methode wird die erste Aminosäure am N-terminalen Ende mit einer Carbobenzyoxygruppe geschützt und die Carbonsäure am C-terminalen Ende mit einem Harz (quervernetztes Polystyrol) kovalent als Benzylester verbunden. Nach dem Entfernen der Carbobenzyoxyschutzgruppe konnte die zweite (ebenfalls N-terminal geschützte) Aminosäure an die erste gekoppelt werden. Durch die kovalente Bindung am Harz war es erstmals möglich, freie Nebenprodukte und Reagenzien durch Filtration und Waschen einfach zu entfernen. Damit konnte ein rascher, schrittweiser Aufbau einer Aminosäuresequenz ohne aufwendige Umkristallisation der Zwischenstufen erfolgen.

Merrifields Methode wurde ständig weiterentwickelt und ist vor allem in der Peptidsynthese heute noch weit verbreitet. Mit der Einführung von sogenannten löslichen Polymerträgern, die zu Beginn der 1970er Jahre aufkamen, sollten einige Nachteile der Festphasensynthese beseitigt werden.³³ Diese polymeren Träger sind im Vergleich

1. Überblick zur Sequenzkontrolle in Polymeren

zu Merrifields Festphasensynthese nicht quervernetzt. Dadurch kann das als Träger dienende, meist lineare Makromolekül einerseits unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels in Lösung gehen (Aufbaureaktion) und andererseits für eine selektive Abtrennung niedermolekularer Bestandteile genutzt werden (Aufreinigungsschritt, z. B. Fällung, Dialyse, Membranfiltration oder Zentrifugation). Dadurch, dass die Aufbaureaktionen in homogener Lösung stattfinden können, sind die funktionellen Gruppen wesentlich besser erreichbar. Außerdem können Peptide in Lösung gebracht werden, die in der klassischen organischen Synthese ungelöst bleiben würden. Heute werden lösliche Trägerpolymere auch für die Synthese von Peptiden, Oligonukleotiden, Oligosacchariden und niedermolekularen Substanzen verwendet. ^{34,35}

Der Templat-Ansatz zielt darauf ab, vor der eigentlichen Polymerisationsreaktion eine Vorordnung der Monomere an einem komplementären Schablonenmolekül (Templat) zu erreichen. Da die Bindung der Monomere am Templat über Wasserstoffbrückenbindung(en) erfolgt, ist dieser Ansatz auf Monomere beschränkt, die diese Bindungen selbst ausbilden können. Das sind in der Regel Nukleinsäure-haltige Monomere, die sich zum Beispiel an Desoxyribonukleinsäure-Templaten ausrichten. Dieser Ansatz war bis in die 1990er Jahre nicht effektiv genug, um eine hohe Ordnung im resultierenden Polymer zu erreichen. Nur ein geringer Prozentsatz der synthetisierten Polymerspezies entsprach der angestrebten Sequenz.

Grundsätzlich sind dabei die folgenden drei Probleme zu lösen: (I) Die effektive Anlagerung der Monomere am Templat. (II) Die Bindung des Templats am wachsenden Polymer, sodass eine örtliche Nähe zwischen aktivem Kettenende und vorgeordneten Monomeren entsteht und das aktive Kettenende selektiv mit den vorgeordneten Monomeren reagiert. (III) Die Konformation des Templat-Moleküls und die Ausrichtung der verbindungs bildenden Gruppen muss auf einander abgestimmt werden. Aufgrund dieser hohen Anforderungen an eine erfolgreiche Template-Polymerisation, wurden effektive Template-Polymerisationen hauptsächlich mit Nukleinsäure-haltigen Templaten und Monomeren durchgeführt (mit denen eine möglichst gute Lösung aller drei Probleme gelingt).

Trotz der Fortschritte in der sequenzkontrollierten Synthese durch die Fest- und Flüssigphasensynthesetechniken ist dieses schrittweise Verfahren auf Peptide mit ca. 100 Aminosäuren beschränkt, da bei wachsender Sequenzlänge über die Ausbildung von Sekundär- und Tertiärstrukturen die Reaktionszentren immer schlechter erreichbar werden. Abhilfe schafft die Kopplung von vorgefertigten Peptidsegmenten, doch auch dabei sind die Möglichkeiten durch die schlechte Verfügbarkeit der zu koppelnden chemischen Gruppen eingeschränkt. Umsätze im Größenbereich eines Technikums oder Industriemaßstab sind mit diesen Methoden nicht zu erreichen.

Teil I. Einführung und Zielsetzung

Radikalische Polymerisationen könnten Substanzmengen in industrieller Größenordnung liefern, doch lassen sich die hochreaktiven Radikale schlecht verwenden, um eine Sequenzkontrolle zu erreichen. Außer mit funktionellen Endgruppen oder Initiatoren ist es bisher nicht gelungen, einen einzelnen Baustein innerhalb einer Polymerkette gezielt zu platzieren und über ihn chemische Funktionen in die Polymerkette einzuführen. Jedoch ist dieser Lösungsansatz auf Endgruppen und mittelständige Funktionalisierungen (funktionelle Initiatoren mit zwei initiierenden Einheiten) beschränkt und es konnten keine chemischen Funktionen an einer anderen gewünschten Stelle und lokal begrenzt innerhalb einer Polymerkette eingebaut werden. Genau das ist eine neue Herausforderung für die Polymerwissenschaften, an der sich die Ziele dieser Arbeit orientieren.

KAPITEL 2

Ziele der Arbeit

Mit dem Ansatz, zwei Comonomere zu wählen, die bevorzugt und nahezu ausschließlich alternierend miteinander reagieren, konnte bereits eine gewisse Sequenzordnung erreicht werden. Das erste Thema dieser Arbeit „Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radikalischen Polymerisationen“ wird auf diesen Ansatz aufbauen und ihn so verändern, dass einzelne chemische Funktionen gezielt in die Polymerkette eingebaut werden können.

Einen ganz anderen Ansatz wird das zweite Thema dieser Arbeit „Flüssigphasensynthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten“ verfolgen. Dieser geht von einem modularen Aufbau eines Oligomers aus, bei dem jedes Oligomersegment maßgeschneidert sein könnte. Für den Beweis des Konzepts wurden jedoch zwei unmodifizierte Bausteine verwendet, einer mit polarem und der andere mit unpolarem Charakter. Es soll gezeigt werden, dass die Synthese an einem (löslichen) Polymerträger nicht nur geeignet ist, um natürliche oder der Natur ähnliche Monomere nach einer vorgegebenen Sequenz zu synthetisieren, sondern auch rein synthetische Polymere mit definierten Sequenzabschnitten erfolgreich über dieses Verfahren hergestellt werden können.

2.1 Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radikalischen Polymerisationen

Sequenzkontrolle bei der radikalischen Polymersynthese ist im Vergleich zur schrittweisen Polymerisation extrem schwierig, da die radikalischen Spezies hochreaktiv sind. Deshalb wurde ein Konzept entwickelt, um Polymerketten während einer radikalischen Polymerisation gezielt zu funktionalisieren.

Teil I. Einführung und Zielsetzung

Das Konzept basiert auf folgenden Überlegungen: die verwendeten Monomere Styrol und Maleinimid reagieren in einer radikalischen Polymerisation nahezu ausschließlich alternierend, das Kreuzwachstum ist bevorzugt (Abb. 2-1a). Nutzt man anstatt eines äquimolaren Monomerverhältnisses nur sehr geringe Maleinimidmengen, erfolgt während der Styrolpolymerisation ein schneller Einbau des Maleinimids in die Polymerkette (Abb. 2-1b).

Die Verwendung einer kontrollierten Polymerisationstechnik (z. B. ATRP) ist von entscheidender Bedeutung, denn mit dieser Technik starten alle Polymerketten annähernd gleichzeitig. Das macht es möglich, das Maleinimid an einer beliebigen Stelle in der Polystyrolkette zu platzieren, indem es zu der Reaktion zu der Zeit zugegeben wird, die mit der gewünschten Position in der Kette übereinstimmt. Die Korrelation von Kettenlänge und Reaktionszeit kann durch eine kinetische Studie ermittelt werden (Abb. 2-1c). Zusätzlich führt eine kontrollierte Polymerisationstechnik zu engeren Kettenlängenverteilungen als freie radikalische Polymerisationen.

Diese Überlegungen sollten durch Polymerisation von Styrol mit Modell-Maleinimiden überprüft werden, die die kontrollierte radikalische Polymerisation mit Sicherheit nicht beeinträchtigen (z. B. Alkyl-, Benzyl- oder Phenyl-Maleinimid). In weiteren Versuchen sollte der Einfluss von funktionellen Gruppen auf das Polymerisationssystem untersucht werden, da diese die Polymerisation verlangsamen oder sogar verhindern können bzw. die Kontrolle über die Polymerisation verloren geht.

Für die chemische Funktionalisierung der Styrolketten werden *N*-substituierte Maleinimide verwendet. Durch die Wahl des Stickstoffsubstituenten kann die funktionelle Gruppe variiert werden. Von den *N*-substituierten Maleinimiden werden während der Polymerisation nur geringe Mengen zugegeben, um einen raschen, lokalen Einbau in die Polymerkette zu erzielen.

Mit geeigneten Analysemethoden, wie z. B. Kernmagnetresonanz-Spektroskopie (*nuclear magnetic resonance*, NMR), Größenausschlusschromatographie (*size exclusion chromatography*, SEC) und Massenspektroskopie (MS) sollte untersucht werden, ob die Copolymerisation von Styrol mit *N*-substituierten Maleinimid-Derivaten mittels ATRP geeignet ist, um diese kontrolliert durchzuführen, ob eine gezielte Positionierung eines Maleinimids in der Styrolkette möglich ist, wie groß die Verteilung eines einzelnen Maleinimids in der Kette ist, wenn nur 1 Äquivalent Maleinimid pro Kette für die Polymerisation verwendet wird und ob es gelingt, über die sequenzielle Zugabe verschiedener Maleinimide, eine vorgegebene Sequenz von chemischen Funktionen in die Styrolkette einzubauen.

Den sofortigen Einbau des Maleinimids wird man nicht über Analysen des Endprodukts nachweisen können. Das wird nur über ¹H NMR-Messungen von Proben möglich

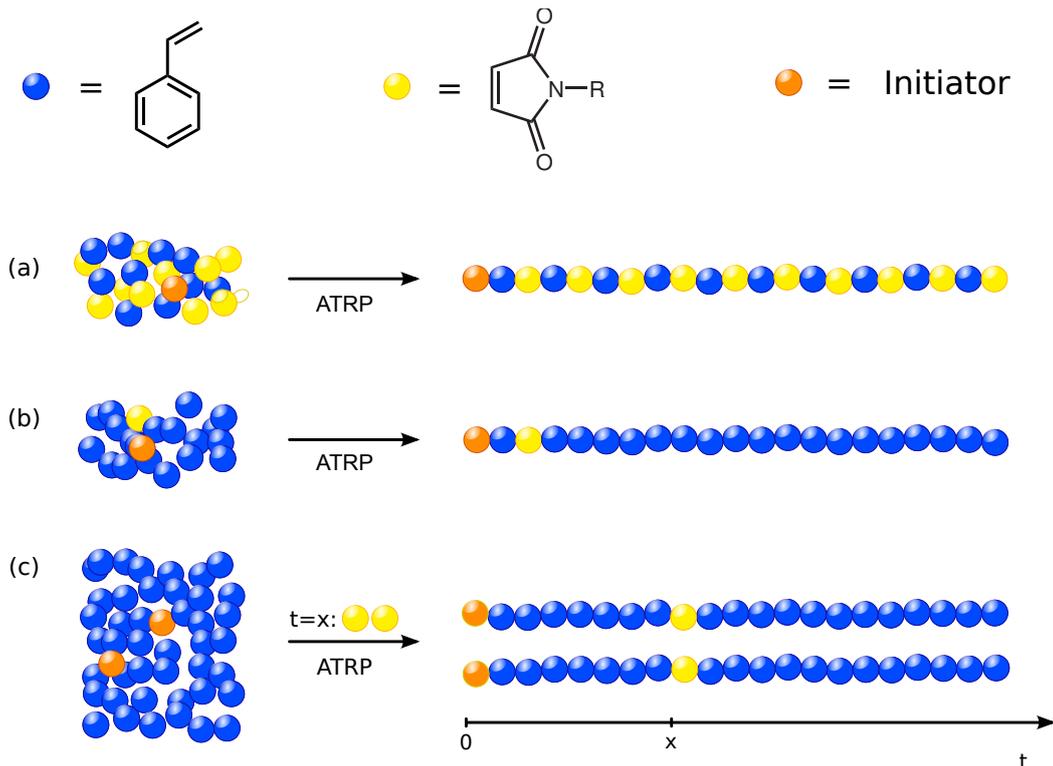


Abbildung 2-1. Konzept zur Funktionalisierung von Polystyrol mit *N*-substituierten Maleinsäureimiden während einer kontrollierten radikalischen Polymerisation (ATRP). (a) Styrol und Maleinimid reagieren nahezu ausschließlich alternierend miteinander, (b) geringe Mengen an Maleinimid werden schnell in die Styrolkette eingebaut, (c) das simultane Wachstum aller Polymerketten ermöglicht den gezielten Einbau von Maleinimid-Bausteinen.

sein, die der Reaktionsmischung direkt vor und nach der Zugabe des Maleinimids entnommen werden. Bedingung dafür ist, dass der *N*-substituierte Rest des Maleinimids ein NMR-Signal ergibt, das nicht von anderen Signalen überlagert wird. Darüber kann der Bereich der Kette bestimmt werden, in dem das jeweils zugegebene Maleinimid in die Kette eingebaut ist. Diese Vorgehensweise ist auch für Polymerisationen mit mehr als einem Maleinimid pro Kette geeignet. Mit MALDI-TOF-MS wird es möglich sein, die Anzahl der eingebauten Maleinimide pro Kette zu ermitteln, wenn nur ein Äquivalent Maleinimid pro Kette zugegeben wird. Hierbei ist es wichtig, das Polystyrol (PS) nicht zu groß werden zu lassen, weil die Auflösung in der Massenspektroskopie mit steigender Molmasse pro Ladung sinkt und mit der MALDI-Technik in der Regel keine mehrfach geladenen Ionen erzeugt werden.

2.2 Flüssigphasensynthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

Flüssigphasensynthese wurde bisher genutzt, um Peptide, Oligonukleotide, Oligosaccharide und niedermolekulare Substanzen zu synthetisieren, jedoch nicht, um rein synthetische Polymere herzustellen, die keine naturidentischen oder naturähnliche Bausteine (z. B. nicht in der Natur vorkommende Nukleotide oder Aminosäuren) enthalten. Das Ziel dieses Teiles der Arbeit ist es, die Nützlichkeit und Machbarkeit dieser Synthesemethode auch für synthetische Polymere zu zeigen. Dazu sollen Modell-Oligomere mit abwechselnden polaren und apolaren Segmenten an einem löslichen Polymerträger synthetisiert werden.

Ein besonderes Augenmerk lag in der Synthese ohne Schutzgruppen. Zu diesem Zweck stützt sich diese neue Synthesestrategie auf zwei bifunktionalisierte Bausteine (A–B und C–D), die abwechselnd über zwei extrem effiziente und chemoselektive Kuppelungsreaktionen schrittweise verknüpft werden. Das ist die 1,3-dipolare Cycloaddition endständiger Alkine (A) und Azide (D), sowie die Amidierung von Carbonsäuren (B) und primären Aminen (C). Die Bausteine sollen aus kurzen Kettensegmenten bestehen, wobei eines der Segmente hydrophob (A–B) und das andere hydrophil (C–D) sein soll, sodass am Ende ein Oligomer aus diesen Kettensegmenten entsteht (Abb. 2-2).

Um diese Synthesestrategie zu überprüfen, soll ein Modell-Blockcopolymer aus den oben beschriebenen Bausteinen an einem klassischen PS-Harz, wie es auch in der Festphasensynthese eingesetzt wird, synthetisiert werden (Abb. 2-2, Träger Typ 2). Das Harz soll mit einem durch Trifluoressigsäure (TFA) spaltbaren Linker und mit einer Azid-Gruppe als Verbindungseinheit für das erste A–B Segment versehen sein, um das Blockcopolymer durch eine TFA-Behandlung vom Harz trennen zu können. Der Verlauf der Synthese soll mittels ^1H NMR, MALDI-TOF-MS, Größenausschlusschromatographie und Infrarot (IR) Spektroskopie (Azid-Bande $\nu = 2105\text{ cm}^{-1}$) verfolgt werden.

Der für die Flüssigphasensynthese verwendete lineare Polymerblock (ebenfalls PS) kann mittels kontrollierter radikalischer Polymerisation (CRP) präzise gestaltet werden. Das ermöglicht es zum einen (im Vergleich zu kommerziell erhältlichen Polymeren) das Trägermaterial nach den eigenen Ansprüchen zu gestalten, aber auch den Träger als Teil eines Blockcopolymers (in unserem Fall PS-*b*-Oligomer) zu nutzen. Je nach Bedarf kann die Bindung des Oligomers an den Träger dauerhaft (Abb. 2-2, Träger Typ 1) oder temporär (Träger Typ 3) erfolgen.

Die permanente Bindung des Oligomers an den PS-Block (Typ 1) könnte durch die

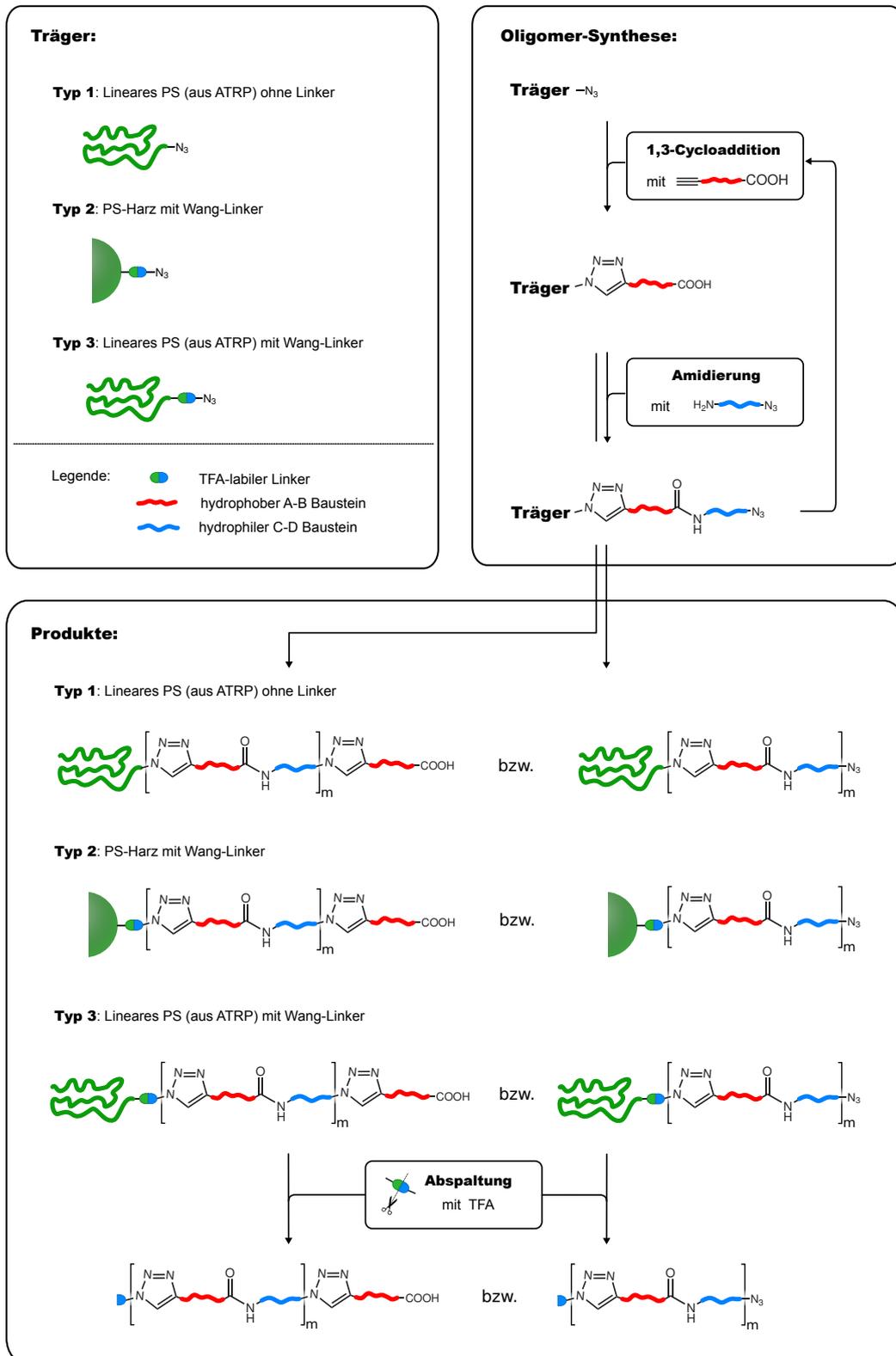


Abbildung 2-2. Konzept für eine Oligomersynthese mit definierten polaren und unpolaren Sequenzabschnitten an einem temporär gebundenen, löslichen PS-Polymerträger.

Teil I. Einführung und Zielsetzung

Substitution des endständigen Bromids (das vom ATRP-Initiator stammt) durch eine Azid-Funktion nach der PS-Synthese realisiert werden. Für die temporäre Bindung wäre ein säure-labiler Wang-Linker mit einer ATRP initiiierenden Einheit (Typ 3) bzw. eines PS-Harzes (Typ 2) auf der einen Seite und einer Azid-Funktion auf der anderen Seite geeignet, da dieser mit Trifluoressigsäure abgespalten wird und die Synthese unter wesentlich basischeren Bedingungen stattfindet. In beiden Fällen wäre die Azid-Gruppe in der Lage mit dem ersten A–B Baustein zu reagieren. Dabei unterscheidet sich nur die Aufreinigung nach den einzelnen Syntheseschritten: während das Harz mit Lösungsmittel gut gespült wird bis alle niedermolekularen Bestandteile (Reagenzien und Monomer) entfernt sind, kann bei der Flüssigphasensynthese eine selektive Ausfällung in Methanol erfolgen. Dazu müssen die abzutrennenden Bestandteile im Fällungsmittel löslich sein.

Die Synthese mit einem löslichen Polymerträger hat den weiteren Vorteil, dass die Analysen während der Oligomersynthese sich nicht auf die Beobachtung der Azid-Bande im IR beschränkt, sondern auch ^1H NMR- oder SEC-Messungen möglich wären. Die SEC-Daten des unbenutzten Trägers, sowie des PS-co-Oligomers vor und nach der Abspaltung durch TFA sollten wichtige Einblicke im Hinblick auf den Erfolg der Synthesemethode geben, ebenso wie MALDI-TOF-MS.

Des Weiteren sollte untersucht werden, inwieweit lösliche Polystyrol-Träger mit anderen chemischen Funktionalitäten außer Azid (z. B. Alkohol-, Fmoc-geschützte Aminfunktion) synthetisierbar sind. Das würde den Einsatzbereich dieser Träger wesentlich erweitern.

Teil II.
Theoretischer Teil

KAPITEL 3

Kontrollierte radikalische Polymerisationen

Ein wichtiger Bestandteil des modernen Polymerdesigns ist die Synthese von Polymeren durch lebende/kontrollierte Polymerisationstechniken. Im Vergleich zur freien radikalischen Polymerisation lassen sich mit diesen Techniken einheitlichere Polymere herstellen, da die Polymerketten simultan starten und dementsprechend zeitlich parallel zueinander wachsen. Der Anteil an Abbruchreaktionen ist im Vergleich zur Wachstumsreaktion vernachlässigbar gering.

Nur bei lebenden ionischen Polymerisationen bleiben die aktiven Kettenenden vollständig erhalten (daher die Bezeichnung „lebend“).^{36,37} Dadurch ist es möglich nach vollständigem Umsatz durch erneute Monomerzugabe die Polymerisation fortzusetzen. Um das zu erreichen muss allerdings ein hoher apparativer Aufwand betrieben werden, der sicherstellt, dass alle Chemikalien und Apparaturen extrem sauber sind, Sauerstoff bzw. Wasser von der Reaktion fernhält (da diese zu Abbruchreaktionen führen) und die Arbeit bei tiefen Temperaturen ermöglicht (da die Polymerisation sonst viel zu schnell ablaufen würde).

Eine Alternative dazu sind die kontrollierten radikalischen Polymerisationen (NMP, ATRP, RAFT), die durch gezielte reversible Deaktivierung der wachsenden Polymerketten, Abbruchreaktionen bei parallelem Wachstum stark minimieren und dadurch Merkmale von lebenden Polymerisationen aufweisen (daher die Bezeichnung „kontrolliert“). Das Gleichgewicht zwischen aktiven und schlafenden Ketten ist dabei so eingestellt, dass nur ein geringer Prozentsatz der Polymerketten momentan aktiv ist. Entscheidend für den Erfolg einer kontrollierten Polymerisation ist eine schnelle, parallele Initiierung aller Ketten am Anfang der Polymerisation und ein schneller Eintritt der initiierten Ketten in das Gleichgewicht zwischen aktiver und inaktiver (schlafender) Spezies, wobei die Lage des Gleichgewichts deutlich auf Seite der deaktivierten Spezies liegen soll. Der Vorteil gegenüber den ionischen Polymerisationen ist der geringere apparative Aufwand und die breitere Toleranz in Bezug auf funktionelle Gruppen,

3. Kontrollierte radikalische Polymerisationen

Lösungsmitteln und zum Teil auch Kohlendioxid. Hervorzuheben ist dabei die Toleranz gegenüber Wasser als umweltfreundliches Lösungsmittel.

Mit lebenden ionischen und kontrolliert radikalischen Polymerisationen lassen sich Polymere mit einheitlichen Molmassen und niedrigen Polydispersitäten erzielen. Da in einer synthetischen Polymerisation praktisch nie ausschließlich Polymerketten einer Länge entstehen, haben Polymere keine eindeutige Molmasse (wie niedermolekulare Substanzen). Für Polymere kann demzufolge nur einen Mittelwert der Molmasse angegeben werden. Dieser Mittelwert kann statistisch unterschiedlich gewichtet sein. Die beiden häufigsten verwendeten Mittelwerte sind die nach (An-)Zahl n und Masse m gewichteten Mittelwerte M_n und M_w :

$$M_n = \frac{\sum_i n_i P_i}{\sum_i n_i} \quad (3.1)$$

$$M_w = \frac{\sum_i n_i M_i P_i}{\sum_i n_i M_i} = \frac{\sum_i m_i P_i}{\sum_i m_i} \quad (3.2)$$

Der Polydispersitätsindex D ist

$$D = \frac{M_w}{M_n} = U + 1 \quad (3.3)$$

definiert und kann auch über die Uneinheitlichkeit U (siehe oben) ausgedrückt werden. Anhand der Zahlen- und Gewichtsmittel der Molmasse lassen sich mit der Molmasse des Monomers M_0 die Gewichts- und Zahlenmittel des Polymerisationsgrades P_n und P_w definieren (Gleichungen 3.4). Der Quotient aus beiden entspricht bei gleichzeitigem Kettenstart und parallelem Wachstum ohne Abbruchreaktionen einer Poisson-Verteilung (Gleichung 3.5).³⁸

$$P_n = \frac{M_n}{M_0}, \quad P_w = \frac{M_w}{M_0} \quad (3.4)$$

$$\frac{P_w}{P_n} = 1 + \frac{P_n}{(P_n + 1)^2} \quad (3.5)$$

Da bei Ketten $P_n + 1 \approx P_n$ ist, kann zu

$$\frac{P_w}{P_n} = 1 + \frac{1}{P_n} \quad (3.6)$$

vereinfacht werden und mit Gleichung 3.4 erhält man

$$D = \frac{M_w}{M_n} = 1 + \frac{M_0}{M_n} \quad (3.7)$$

Aus dieser Gleichung wird ein Merkmal der lebenden Polymerisation deutlich: Bei schon geringem Polymerisationsgrad ist der Polydispersitätsindex annähernd 1 und nähert sich mit steigender Kettenlänge immer mehr 1 (monodisperse Ketten) an.

Lebende und kontrollierte Polymerisationen erlauben einen kontrollierten Aufbau komplexerer Polymerstrukturen, weil sich im Gegensatz zu den klassischen Methoden (bei denen Initiierung und Abbruch über die ganze Dauer der Polymerisation stattfindet) nahezu alle Ketten im gleichen Entwicklungsstadium befinden und sich gezielte Modifikationen auf alle Ketten gleich auswirken. Keine der kontrollierten radikalischen Polymerisationstechniken ist ein perfektes lebendes System, gelegentlich treten hier auch Rekombinationen, Disproportionierungen oder Transferreaktionen zum Lösungsmittel, Monomer oder Initiator auf. Letztere können aber durch geeignete Reaktionsbedingungen auf ein Minimum reduziert werden.

Beginnend mit der Einführung der lebenden anionischen bzw. kationischen Polymerisation in den frühen 1950er Jahren, gefolgt von NMP, RAFT und ATRP entwickelte sich ein ganz neues Forschungsgebiet, das grundlegende Struktur-Eigenschaftsbeziehung wohl-definierter Polymere untersucht, Struktureigenschaften gezielt für Anwendungen nutzt, aber auch immer bestrebt ist, neue Strukturen zu kreieren. Das Gebiet der kontrollierten Polymersynthese ist dabei so erfolgreich, dass es eine Basis für viele interdisziplinäre Forschungsgebiete geworden ist.

Ein Großteil der industriell gefertigten Polymere werden über radikalische Polymerisation hergestellt, weil diese Polymerisationsmethode sehr effizient ist. Und obwohl sich mit lebenden ionischen Polymerisationen schmalere Kettenlängenverteilungen ($M_w/M_n < 1,01$) erreichen lassen, sind die radikalischen Methoden aufgrund ihrer geringeren apparativen Anforderungen und der Robustheit gegenüber (geringen) Verunreinigungen wirtschaftlich interessanter. Daher werden im Folgenden die am häufigsten verwendeten kontrollierten radikalischen Polymerisationstechniken vorgestellt.

3.1 Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP)

Die Nitroxid-vermittelte Polymerisation ist eine radikalische Polymerisation, die durch Alkoxyamine kontrolliert wird. Für die Initiierung gibt es prinzipiell zwei Wege: über einen thermolabilen Initiator und reversibler Anlagerung des Nitroxidradikals oder den

3. Kontrollierte radikalische Polymerisationen

direkten Kettenstart durch das Alkoxyamin.

Allgemein zerfallen diese Alkoxyamine (Abb. 3-1, links) unter Wärmeeinwirkung reversibel in Nitroxidradikale (Abb. 3-1, rechts) und reaktive Alkylradikale (Abb. 3-1, Mitte). Dabei sind die Stickstoff-Reste so gewählt, dass das Nitroxidradikal ein sog. persistentes Radikal bildet, das aufgrund der Instabilität einer N-O-O-N-Bindung nicht mit anderen Nitroxidradikalen, sondern nur mit einem Alkylradikal rekombinieren kann. Das Gleichgewicht zwischen aktiver und inaktiver Spezies bei Nitroxid-gesteuerten Polymerisationen ist stark temperaturabhängig und wird über die Temperatur so eingestellt, dass nur wenige aktive Kettenenden (Alkylradikale) vorliegen. Nur an diese aktiven Kettenenden kann Monomeraddition erfolgen.

Zwei typische Vertreter sind das 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy- (TEMPO-) und das α -Methylbenzyl-Radikal. Das entsprechende Alkoxyamin wurde zur Initiierung von Styrol in Abb. 3-1 genutzt. Die Abbildung zeigt einen Additionszyklus einer TEMPO-gesteuerten Styrolpolymerisation.

Mit TEMPO verschiebt sich das Gleichgewicht erst bei Temperaturen über 80 °C deutlich in Richtung der Radikalspezies. In der Praxis liegt die Reaktionstemperatur ungefähr zwischen 120 °C und 145 °C und damit deutlich über 100 °C. Bei diesen Temperaturen findet auch Selbstinitiierung von Styrol statt. Daraus resultiert einerseits ein teilweiser Verlust über die Kontrolle der Polymerisation, was an typischen Polydispersitäten von 1,2 bis 1,4 erkennbar ist. Andererseits lassen sich irreversible

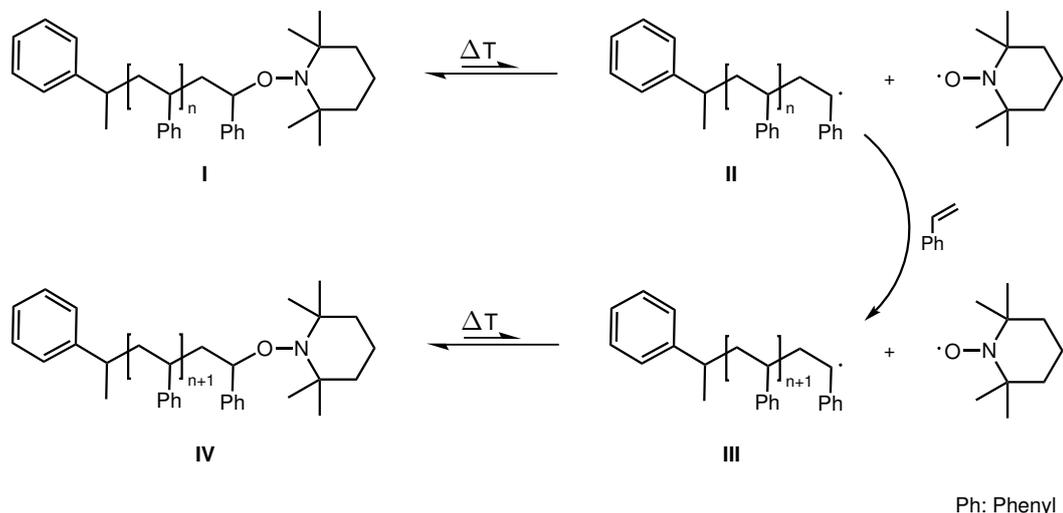


Abbildung 3-1. Nitroxid-vermittelte Polymerisation am Beispiel von TEMPO-vermittelter Synthese von PS: Aktivierung des Kettenendes (I) durch Bildung des Alkyl- und (TEMPO-)Nitroxidradikals (II), Wachstum durch Styroladdition (III) und Desaktivierung zum Alkoxyamin (IV). Das Verhältnis zwischen inaktiver Alkoxyamin- (links) und reaktiver Alkylradikalspezies (rechts) wird über die Temperatur eingestellt.

Abbruchreaktionen nicht vermeiden, sodass sich im Laufe der Polymerisation durch Anwachsen der Zahl überschüssiger persistenter Radikale, das Gleichgewicht auf die Seite der schlafenden Spezies verschiebt. Diese Verschiebung führt zwangsläufig zum Erliegen der Polymerisation. Somit wirkt die Bildung neuer Radikale durch die Selbstinitiierung von Styrol dieser Entwicklung entgegen.

Daraufhin wurden weitere Nitroxidradikale entwickelt, die eine verbesserte Kontrolle über die Molmasse für styrolähnliche Polymere erlauben ($D \approx 1,1$, Abb. 3-2a+b).³⁹ Nitroxidradikale von *Gnanou et al.* ermöglichten die Polymerisation weiterer wichtiger Monomergruppen wie Acrylate, Acrylamide und Acrylonitrile mit gut kontrollierten Molmassen und deren Verteilungen bis hin zu Polydispersitäten von 1,05 innerhalb weniger Stunden (Abb. 3-2c+d).^{40,41} Der Erfolg dieser Systeme beruht darauf, dass die durch Abbruchreaktionen der wachsenden Polymerketten frei werdenden persistenten Nitroxidradikale sich zersetzen. Die Nitroxidradikale sind so konzipiert, dass diese Zersetzung ungefähr genauso schnell abläuft, wie die Erzeugung der frei werdenden persistenten Radikale.

Die optimierten Nitroxid-Systeme brachten viele unterschiedliche Polymerarchitekturen wie Blockcopolymere, telechele Polymere, diverse Copolymere, Kammpolymer und Dendrimere hervor.⁴² Heute wird NMP oft in kombinierten Synthesestrategien (z. B. RAFT, ATRP und diverse Click-Reaktionen)^{43,44} und in oberflächeninitiierten Polymerisationen genutzt.⁴⁵ Mit letzteren sind zum Beispiel TEMPO-gesteuerte Polymerisationen von Acrylsäure, N-(2-Hydroxypropyl)-methacrylamid und N-(iso-Propyl)-acrylamid möglich, die in Lösungspolymerisation nicht gelingen.⁴⁶ Substanzen, die NMP initiieren und kontrollieren können, sind kommerziell erhältlich (z. B. unter dem Namen *Bloc Builder* der Firma Arkema).

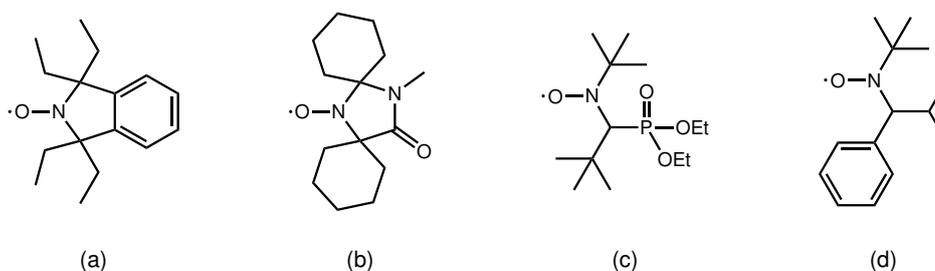


Abbildung 3-2. Nitroxidradikale der 2. Generation.³⁹⁻⁴¹

3.2 Polymerisation mit Kettentransfer über einen reversiblen Additions-Fragmentierungs-Mechanismus (RAFT)

Diese kontrollierte radikalische Polymerisationsmethode wurde als Alternative zur ATRP von einer CSIRO-Gruppe unter Beteiligung von *Moad, Rizzardo* und *Thang* eingeführt (CSIRO: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation). Der Vorteil gegenüber ATRP ist die Robustheit gegenüber Säuregruppen während der Polymerisation und der Erhalt von metallfreien Produkten, die für eine Reinigung nicht aufwendig vom verwendeten Katalysator (hauptsächlich Kupferkomplexe) getrennt werden müssen.⁴⁷⁻⁴⁹

Der Mechanismus der RAFT-Polymerisation ist in Abbildung 3-3 zu sehen. In der frühen Phase einer RAFT-Polymerisation reagieren durch einen Initiator erzeugte Radikale (1) mit Monomer (M) zu Oligomeren mit aktiven Kettenenden (2), die durch Addition an das Kettenübertragungsreagenz (3) und anschließender Fragmentierung des entstandenen intermediären Radikals (4) deaktiviert (5) werden können. Das dabei freigesetzte Radikal aus der R-Gruppe (6) initiiert neue Polymerketten (7). Sind alle R-Gruppen des Kettenübertragungsreagenzes freigesetzt, wird die Kinetik (idealerweise) nur noch vom Kettengleichgewicht bestimmt. Aktive Kettenenden (7) werden an das Kettenübertragungsreagenz (5) addiert. Durch die Übertragung der Radikalfunktion über das intermediäre Radikal (8) auf die am Reagenz gebundene (inaktive) Polymerkette und deren Abspaltung wird die soeben addierte Polymerkette deaktiviert (9) und die abgespaltene Polymerkette (2) aktiviert. Letztendlich sind die Polymerketten immer nur kurzzeitig aktiv, bevor die Reaktivität wieder auf eine andere Kette übertragen wird. Als Kettenüberträger können nicht nur Dithioester sondern auch Dithiocarbamate,⁵⁰⁻⁵³ Trithiocarbonate^{54,55} oder Xanthate⁵⁶⁻⁵⁸ dienen. Allen gemeinsam ist jedoch die Dithiocarbonyleinheit (Abb. 3-4). Einen guten Einblick in diese komplexe Materie vermitteln *Barner-Kowollik et al.* am Beispiel von Dithiobenzoat-gesteuerten RAFT-Polymerisationen.⁵⁹

Bei der Blockcopolymersynthese durch aufeinanderfolgende Zugabe von Monomeren ist zu beachten, dass die Fragmentierungsrate des intermediären Radikals aus RAFT-Reagenz und Polymerkette des ersten Blocks mindestens gleich oder größer als die des zweiten Blocks ist. Ansonsten fragmentiert das intermediäre Radikal nicht schnell genug und die Synthese des zweiten Blocks wird unvollständig oder gar unmöglich. Dieses Problem kann umgangen werden, indem die separat synthetisierten Blöcke über

eine geeignete Kupplungstechnik z. B. Click-Chemie, Veresterung oder Amidierung verbunden werden.

RAFT-Polymerisationen lassen sich als Masse-, Lösungs-, Suspensions- oder Emulsionspolymerisation durchführen und die unterschiedlichsten Polymerarchitekturen wie beispielsweise Blockcopolymere, Stern-, Kammpolymere und Microgele realisieren.^{47,53,58,60,61}

3.3 Radikalische Polymerisation mit Atomtransfer (ATRP)

Mitte der 1990er Jahre entdeckten zwei Forschergruppen fast zeitgleich, dass sich Übergangsmetalle eignen, um kontrollierte radikalische Polymerisationen zu katalysieren. Das war zum einen eine Gruppe um *Sawamoto*, die mit zweiwertigen Rutheniumkomplexen arbeitete und zum anderen eine Gruppe um *Matyjaszewski*, die sich hauptsächlich mit Kupfer (I)-Ligand-Komplexen beschäftigte.^{62,63} Letztere prägte den Namen *atom transfer radical polymerization* (ATRP). Kontrollierte radikalische Polymerisationen können auch mit Eisen-, Nickel- und anderen Komplexen katalysiert werden.⁶⁴

Die folgenden Ausführungen sind auf Kupfer-katalysierte radikalische Polymerisationen beschränkt, denn während die anderen Metallkatalysatoren oft eine aufwendige und teure Synthese des gewünschten Komplexes erfordern, hat die Kupfer-katalysierte ATRP den Vorteil, dass die Zugabe von Kupfer (I)-Salz und einem entsprechenden Stickstoff-Ligand zur Reaktionsmischung genügt, um den Katalysator zu bilden.

Wie in Abbildung 3-5 zu sehen, besteht der Katalysator aus einem Übergangsmetall Mt (Cu) mit der Oxidationszahl n, einem entsprechenden Gegenatom Y (meist Bromid oder Chlorid) und 2-, 3-, 4- oder 5-zähligen Stickstoffliganden (Abb. 3-6). Dadurch, dass das Übergangsmetall weiter oxidierbar ist und freie Koordinationsstellen besitzt, kann es eine Alkylhalogenidbindung unter Eigenoxidation und Aufnahme des Halogenids homolytisch spalten. Das Halogenid stammt bei der Initiierung vom Initiator und später vom inaktiven (schlafenden) Kettenende. Dabei entsteht der entsprechende

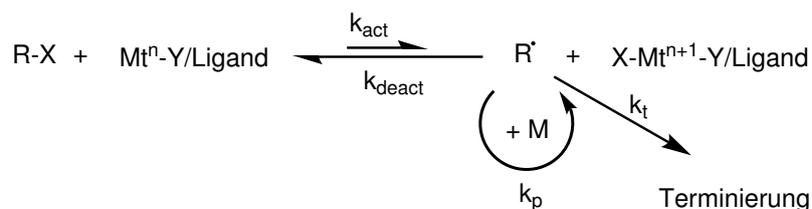


Abbildung 3-5. Allgemeiner Mechanismus der ATRP.

Metallhalogenid-Komplex $X-Mt^{n+1}-Y$ /Ligand und ein freies (aktives) Alkylradikal $R\cdot$, das mit Monomer reagieren (Geschwindigkeitskonstante k_{act}), reversibel deaktiviert (k_{deact}), aber auch terminiert (k_t) werden kann.

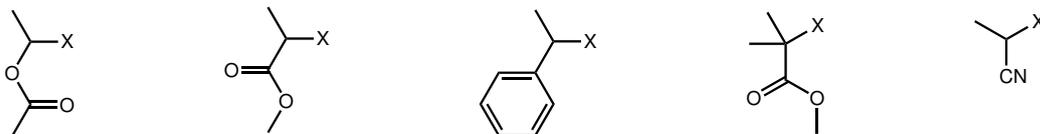
Als Initiatoren werden überwiegend sekundäre oder tertiäre Alkylhalogenide eingesetzt, die wesentlich stabiler als primäre Alkylhalogenide sind und eine intermolekulare Verschiebung der Radikalfunktion verhindert wird (Abb. 3-6).

Bedingung für eine gute Kontrolle über Molmasse und Polydispersität ist eine schnelle Initiierung und ein schneller Austausch zwischen deaktivierter und aktiver Spezies, bei der die Lage des Gleichgewichts stark auf der Seite der inaktiven Spezies liegt. Einfluss darauf haben die Stärke des Liganden, das verwendete Salz des Übergangsmetalls, die Temperatur und das Monomer und letztendlich auch die Konzentration des Katalysators.

Fast alle Vinylmonomere lassen sich mit ATRP polymerisieren. Problematisch sind Alkynylgruppen (unerwünschte Nebenreaktionen wie Vernetzung) und Monomere, die das Katalysatorsystem stören – zum Beispiel Elektronendonatoren, die als Ligand wirken (Carbonsäuren, Amine und Amide). Dafür sind ATRP gegenüber geringen Mengen Wasser unempfindlich, einige Polymerisationen lassen sich sogar in Wasser durchführen.

Sauerstoff stört das Katalysatorsystem indem es Kupfer (I) irreversibel zu Kupfer (II) oxidiert. Deswegen muss bei der ATRP unter Schutzgas gearbeitet werden. Weiterentwicklungen lösen dieses Problem, indem das oxidierte Kupfer über ein mildes Reduktionsmittel (z. B. Zinn (II)-2-ethylhexanoat, Glucose oder Ascorbinsäure) wieder in Kupfer (I) umgewandelt wird (*activators regenerated by electron transfer*: AR-

Initiatoren



X = Br oder Cl (selten I)

Liganden

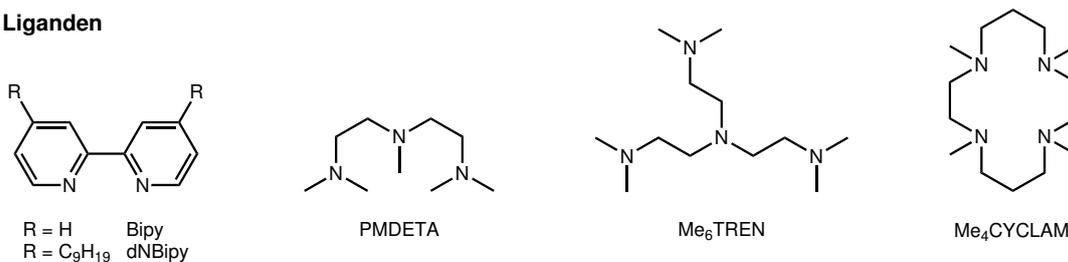


Abbildung 3-6. Initiatoren und Liganden für ATRP.

3. Kontrollierte radikalische Polymerisationen

GET) oder die eingesetzte Kupfer (II)-Spezies zu Kupfer (I) reduziert wird (*activators generated by electron transfer: AGET*).⁶⁵⁻⁶⁷

Trotzdem ist die ATRP hervorragend zur Synthese von wohl-definierten Polymeren, Strukturen und Materialien geeignet. Über den Initiator können ganz gezielt endständige Funktionen an die Polymerkette geknüpft werden. Dass die endständigen Halogenidgruppen auch bei hohen Umsätzen gut erhalten bleiben (Verlust < 10 %), ist ein ganz entscheidender Vorteil gegenüber RAFT und NMP. Interessante Beispiele für die Nutzung der Endgruppen sind die Umwandlung eines mittels ATRP synthetisierten Polymers in ein Makro-RAFT-Reagenz, ein für NMP geeignetes Makro-Alkoxyamin oder in ein Makromonomer durch Einführung einer Vinylfunktion.^{3,67,68}

KAPITEL 4

Click-Chemie als effektive Kupplungstechniken

4.1 Ursprung und allgemeiner Überblick zur Click Chemie

Den Begriff der Click-Chemie führten *Kolb, Finn* und *Sharpless* 2001 ein.⁶⁹ Aus ihrer Sicht ist die Carbonylchemie mit ihren komplexen Schutzgruppenstrategien (wie sie heutzutage bei Naturstoffsynthesen genutzt wird) ungeeignet für die Entdeckung und Synthese neuer Wirkstoffverbindungen, da sie sich zu sehr auf die Struktur anstatt auf die Funktion konzentriert. Die Synthese von Derivaten ist durch die komplexe Synthese extrem erschwert und verhindert somit ein breites Screening möglicher Wirkstoffkandidaten.

Weiterhin ist die thermodynamische Triebkraft bei vielen Carbonylreaktionen, bei denen „neue“ C-C-Verknüpfungen entstehen, gering. Aufgrund der besseren thermodynamischen Triebkraft finden sich in der Click-Chemie viele Reaktionen, die (i) zwei Einheiten über Heteroatome verknüpfen (C-X-C) und/oder (ii) Mehrfachbindungen für die Umlagerung von einer C-C- π -Bindung in eine σ -C-Bindung nutzen. Die letztgenannten fallen nach *Kolb et al.* nicht unter „neue“ C-C-Bindungen, weil die Energie für die erzeugte Verknüpfung größtenteils schon im π -Bindungsanteil der Mehrfachbindung vorhanden ist.

Kolb et al. schlugen ein neues System zur Synthese von Wirkstoffkandidaten vor, dass sich auf einen flexiblen modularen Aufbau von Strukturen über besonders effektive chemische Reaktionen stützt und dabei die letztendliche Funktion und nicht die Struktur des Moleküls im Auge hat. Diese effektiven Reaktionen bezeichnen die Autoren als Click-Chemie, für die sie folgende Kriterien aufstellten: Die Reaktion muss für den modularen Aufbau von Strukturen geeignet und vielfältig anwendbar sein. Die Edukte sollen leicht verfügbar sein und das Lösungsmittel soll (falls verwendet)

4. Click-Chemie als effektive Kupplungstechniken

eine einfache Produktisolierung zulassen und leicht wieder zu entfernen sein. Die Reaktion selbst soll unter einfachen Bedingungen und stereospezifisch ablaufen, zu sehr hohen Ausbeuten führen und im Idealfall unempfindlich gegen Wasser bzw. Sauerstoff sein. Als Nebenprodukte werden nur solche akzeptiert, die sich leicht und mit nicht-chromatographischen Methoden abtrennen lassen (z. B. Umkristallisation oder Destillation). Letztendlich soll das gebildete Produkt unter physiologischen Bedingungen stabil sein.

Für die Click-Chemie sind Olefine wichtige Bausteine, die sich über die Doppelbindung mit anderen Bausteinen verknüpfen lassen. Die Lage der Doppelbindung im Olefin bestimmt dabei den Punkt der Verknüpfung. Dazu wird die Doppelbindung erst in eine energiereiche Zwischenstufe oxidiert (z. B. Epoxide, Aziridine, Episulfoniumionen oder Aziridinium-Ionen) und dann mit einem Nucleophil (dem zweiten Baustein) umgesetzt. Diese Vorgehensweise erhöht die thermodynamische Triebkraft für die Öffnung des gespannten Rings enorm. Die Folge ist, dass energiearme (und damit sehr stabile) Verbindungen entstehen, hohe Umsätze erreicht werden und die Reaktionen meist irreversibel sind. Außerdem verlaufen diese Reaktionen in der Regel stereospezifisch und können zum Teil über die Wahl des Lösungsmittels, beziehungsweise des Katalysators, gesteuert werden. Diese Art der Verknüpfung bilden eine von drei Hauptgruppen der Click-Chemie nach *Kolb et al.*.

Eine weitere Hauptgruppe bilden Cycloadditionen, die Heteroatome im Ring einbinden. Dabei werden zwei ungesättigte Bausteine über einen fünf- oder sechs-gliedrigen Heterocyclus verbunden. Zu diesen Reaktionen gehören die Hetero-Diels-Alder-⁷⁰ und die 1,3-dipolare Cycloaddition.⁷¹ Zu den letzteren zählt auch die Cycloaddition nach *Huisgen*, bei der Azide unter Verwendung eines Katalysators (Cu^{I} -Komplex) mit endständigen Alkinen verbunden werden. Aufgrund der orthogonalen Eigenschaften der Azidgruppe in Bezug auf viele Synthesebedingungen in der organischen Chemie und der hohen Reaktivität und Selektivität gegenüber Alkinen ergibt sich die besondere Bedeutung für die Click-Chemie. Die *Huisgen*-Cycloaddition hat sich sogar weit über den Ursprung der Click-Chemie hinaus (Wirkstofffindung und kombinatorische Synthese) einen festen Platz im makromolekularen Design errungen und wird in dem Zusammenhang später noch genauer besprochen (siehe Abschnitt 4.2.1).

Die letzte Hauptgruppe der Click-Reaktionen nach *Kolb et al.* bilden (Voll-) Acetale und Ketale. Sie lassen sich aus benachbarten Hydroxygruppen unter wasserfreien Bedingungen in säurekatalysierten Reaktionen mit Aldehyden oder Ketonen in hohen Ausbeuten herstellen. Normalerweise sind Acetale und Ketale Schutzgruppen für Diole, doch unter Aspekten der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung sind diese Moleküle von besonderem Interesse, da sie räumlich gerichtete Substituenten aufweisen,

Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und letztendlich unter physiologischen bzw. basischen Bedingungen hydrolysestabil sind und unter diesen Bedingungen als feste Strukturbestandteile angesehen werden können.⁶⁹

Obwohl Aldehyde und Ketone thermodynamisch stabiler sind als Olefine, gibt es einige Reaktionen, die ausreichend Triebkraft unterliegen um ebenfalls unter die Click-Chemie zu fallen: die Hydroxymethylierung mit Formaldehyd, die Kondensation zu Iminen und die Addition von Blausäure. Die letzten beiden sind zwar typischerweise reversibel, erfüllen aber das Kriterium von *Kolb et al.*, unter physiologischen Bedingungen stabil zu sein.

4.2 Click-Chemie als Werkzeug für makromolekulares Design

Obwohl die Click-Chemie ursprünglich für das Feld der Wirkstofffindung und kombinatorischen Synthese gedacht war, wurde schnell erkannt, dass sich die Prinzipien und Reaktionen hervorragend für das makromolekulare Design eignen. Aufgrund der rasant wachsenden Anzahl der Publikationen zum Thema Polymerdesign mit Click-Chemie im Laufe der letzten Jahre ist es unmöglich, einen vollständigen Überblick zu geben. Jedoch haben drei Reaktionen ganz besondere Verbreitung als Werkzeug im makromolekularen Design erlangt: Die 1,3-dipolare [3+2] Cycloaddition, die Addition von Thiolen an Vinyl-doppelbindungen und bestimmte [4+2] Cycloadditionen (Diels-Alder). Auf diese soll im Folgenden kurz eingegangen werden. Die aufgeführten Beispiele sollen die besondere Eignung dieser Reaktionen beim Aufbau neuer Polymermaterialien belegen.

4.2.1. 1,3-dipolare [3+2] Cycloaddition

Die 1,3-dipolare Addition von Aziden und endständigen Alkinen zu Heterocyclen war lange vor ihrer Renaissance in der Click-Chemie bekannt.^{72,73} Die Hauptgründe warum sie nicht schon früher so intensiv wie heute genutzt wurde, waren wahrscheinlich, dass die Reaktion ohne Katalysator meistens nur unvollständig ablief und es berechtigte Sicherheitsbedenken gegenüber der Handhabung niedermolekularer (explosiver) Azide gab.⁷⁴ Diese Bedenken sind heute sicher nicht verschwunden, aber die technischen Möglichkeiten haben sich seitdem um einiges verbessert. Nachdem entdeckt wurde, dass katalytische Mengen an Cu^I zu extrem effizienten und schnellen Umsetzung führen und fast ausschließlich das 1,4-disubstituierte Triazol entsteht, war der Grundstein für

4. Click-Chemie als effektive Kupplungstechniken

den Erfolg dieser Reaktion gelegt. Die Erkenntnis, dass mit bestimmten Ruthenium-Komplexen auch die gezielte Synthese des 1,5-disubstituierten Triazols katalysiert werden kann,^{75,76} ermöglichte die komplette Kontrolle über die Regioselektivität der *Huisgen*-Addition (Abb. 4-1 zeigt beide Reaktionspfade). Die Umsetzung erfolgt in polaren Lösungsmitteln wie beispielsweise THF, DMF oder auch Wasser bei sehr milden Temperaturen von 25 °C bis ca. 60 °C.

Außerdem aktivieren einige Ruthenium-Komplexe nicht nur endständige, sondern auch interne Alkine^{75,77}. Doch die Ruthenium-katalysierte Alkin-Azid Cycloaddition hat sich aus zwei Gründen nicht so stark verbreitet wie die Kupfer-katalysierte Variante: Erstens führt das 1,5-Triazol zu starken Knicken in der Kette, die in den meisten Fällen von den Polymerdesignern nicht gewünscht sind und zweitens sind die benötigten Rutheniumkomplexe schwerer herzustellen und deutlich teurer als ihre Kupferanaloga. Obwohl mit einigen Ruthenium-Komplexen auch 1,4-Triazole synthetisiert werden können, überwiegen hier die Vorteile des Cu-katalysierten Cycloaddition.

Wu et al. synthetisierten endfunktionalisierte Dendrimere mit der Cu-katalysierten Azid-Alkin Cycloaddition (CuAAC) und demonstrierten damit erstmalig die Eignung dieser Reaktion zum Aufbau von polymeren Strukturen.⁷⁸ Die Effizienz dieser Reaktionen war gerade in der Dendrimersynthese ein großer Fortschritt, da weniger störende Nebenprodukte anfielen (und abgetrennt werden mussten). Als Folge dessen reduzierte sich der Materialverbrauch und damit auch die Kosten für die Synthese von Dendrimeren.

Van Hest et al. verwendete die CuAAC als Kupplungsreaktion für Polymerblöcke aus PMMA, PS und PEG.⁷⁹ Zur Einführung der Alkinfunktion polymerisierten sie Styrol

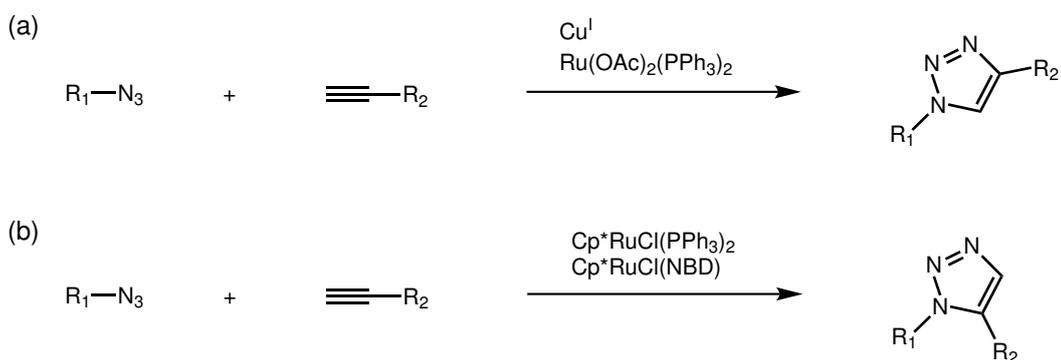


Abbildung 4-1. Steuerung der Regioselektivität der 1,3-dipolaren Cycloaddition nach *Huisgen* durch Wahl des Katalysators: (a) Cu^{I} und einige Ruthenium-Komplexe⁷⁵ führen zum 1,4-substituierte Triazol (b) Cyclopentadien-Ru-Komplexe katalysieren das 1,5-substituierte Triazol. NBD: Norbornadien, Ph: Phenyl, Ac: Acetyl, Cp: Cyclopentadienyl.

bzw. Methylmethacrylat mit einem ATRP-Initiator, der eine Acetylengruppe enthielt. Diese Gruppe war während der Polymerisation mit einer Trimethylsilylgruppe geschützt, die nach der Polymerisation mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) entfernt wurde (Abb. 4-2a zeigt das am Beispiel von MMA). Die Azidgruppe führten *van Hest et al.* nach der ATRP von Styrol über Substitution der endständigen Bromids (das vom Initiator stammt) mit Hilfe von Trimethylsilylazid und TBAF ein (Abb. 4-2b). Später wurde gezeigt, dass diese Substitution direkt mit Natriumazid möglich ist.^{16,80} PEG-methyletherblöcke konnten durch einfache Veresterung mit einer ω -Alkinyl-carbonsäure über die Aktivierung mit einem Carbodiimid mit einer Acetylengruppe versehen werden (Abb. 4-2c) oder nach Tosylierung zum Einführen einer guten Abgangsgruppe mit Natriumazid substituiert werden um eine Azidgruppe einzuführen (Abb. 4-2d).⁷⁹ Die ersten Ansätze zur Einführung von Alkin- und Azidgruppen waren so effektiv, dass sie bis jetzt kaum verändert wurden. Unzählige Arbeiten zu diesem Thema unterstreichen den Wert der katalysierten *Huisgen*-Addition auf dem Gebiet des Polymerdesigns.⁸¹

Lutz et al. zeigten, dass die CuAAC ebenfalls geeignet ist, um per ATRP hergestelltes Polystyrol mit ganz spezifischen Endgruppen zu versehen. Dazu wurde ebenfalls die Br-Endgruppe durch Azid ausgetauscht und dieses mit Propargylalkohol, Propinsäure bzw. 2-Methyl-1-buten-3-in in einer Cu-katalysierten *Huisgen*-Addition umgesetzt. Die ersten beiden ergaben dementsprechend Hydroxy- und Carboxy-endfunktionalisiertes Polystyrol. Die Einführung der Vinylgruppe verwandelte das Polystyrol in ein Makromonomer.⁸⁰ Dieses Konzept ist (wie sie am Beispiel von Oligo(ethylenglycol)acrylat zeigten) ebenfalls auf hydrophilere Monomere anwendbar. An mit ATRP polymerisiertem Poly(oligo(ethylenglycol)acrylat) knüpften *Lutz et al.* Hydroxy- bzw. Amin-Funktionen, Fmoc-geschütztes L-Propargylglycin und sogar eine GGRGDG-Oligopeptidsequenz und bewiesen damit, dass sich die *Huisgen*-Addition auch für die Synthese von biokompatiblen Polymeren und Biopolymer-Konjugaten eignet.^{16,82}

Die CuAAC wurde in den folgenden Jahren mit fast allen gängigen Polymerisationsverfahren kombiniert. Dazu gehören ATRP,^{83,84} RAFT Polymerisation, NMP, kationische und anionische Ring-öffnende Polymerisationen (ROP), Ring-öffnende Metathese-Polymerisation (ROMP)⁸⁵ und auch die Polykondensation. *Binder et al.* stellten mit Hilfe der kupferkatalysierten *Huisgen*-Addition seitenkettenfunktionalisierte Poly(Oxynorboren)e durch Monomerfunktionalisierung oder Post-Modifikation des Polymers her (Abb. 4-3).⁸⁵

RAFT-Polymersynthesen wurden ebenfalls stark *in situ* mit der CuAAC kombiniert, da jedes Monomer ein geeignetes RAFT-Reagent erfordert. Das limitierte die Blockcopolymersynthese mit nur einem RAFT-Agent erheblich. Deshalb synthetisierten zum Beispiel *Barner-Kowollik et al.* RAFT-Reagenzien mit terminalen Alkin- bzw. Azidein-

4. Click-Chemie als effektive Kupplungstechniken

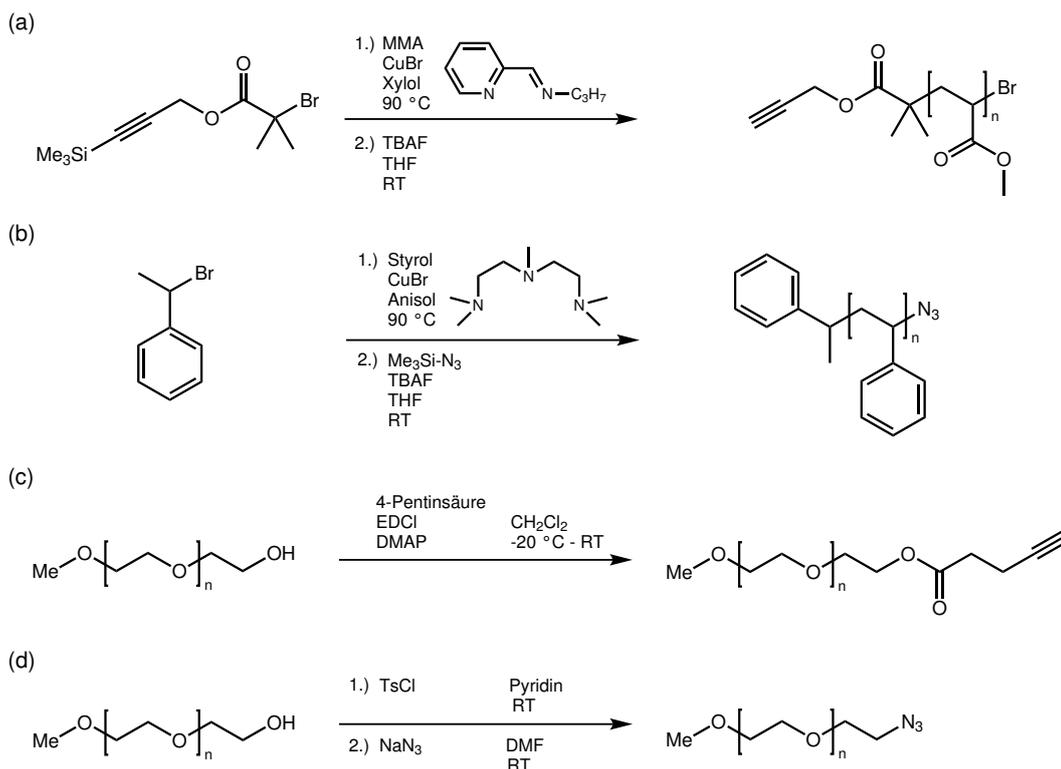


Abbildung 4-2. Strategien für die Synthese von Polymerblöcken mit Azid- bzw. Alkin-Funktion (a) ATRP von MMA mit einem Initiator, der eine Alkin-funktion enthält, die während der Polymerisation mit einer Trimethylsilylgruppe geschützt ist (b) ATRP von Styrol mit anschließender Substitution der Br-Endgruppe durch Azid (c) Veresterung von PEG-methylether mit 4-Pentinsäure über die Aktivierung mit einem Carbodiimid (d) Tosylierung der Hydroxygruppe von PEG-methylether und anschließende Substitution mit Natriumazid. Me: Methyl, EDCI: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochlorid, TsCl: *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, DMAP: 4-Dimethylaminopyridin.⁷⁹

heiten und verknüpften zwei über RAFT-Polymerisation hergestellte Poly(vinylacetat)- und Poly(styrol)-Blöcke (Abb. 4-4).⁸⁶

Die Materialwissenschaften profitierten ebenfalls von der Kupfer-katalysierten Cycloaddition von Aziden und endständigen Alkinen. So banden beispielsweise *Reek et al.* das π -Elektronensystem des bei der Reaktion entstehenden Heterocyclus geschickt in Fluoren-basierte Polymere ein, um Polymere mit konjugierten π -Elektronen zu erhalten.⁸⁷ *Bakbak et al.* erzeugten Halbleitermaterialien mit einer Lithographietechnik, bei der die *Huisgen*-Addition über einen beheizten AFM Cantilever-Tip induziert wurde.⁸⁸ *Li et al.* funktionalisierten *single-walled carbon nanotubes* mit Polystyrol und verbesserten damit zum Beispiel die Dispersionseigenschaften der *nanotubes* in THF.⁸⁹ Die Verwendung von Kupfer als Katalysator hat den Nachteil, dass Kupfer giftig auf Organismen wirkt. Somit unterliegen die Kupfer-katalysierten Materialien Beschränkungen in biologischen Anwendungen. Außerdem sind zum Beispiel Peptide in

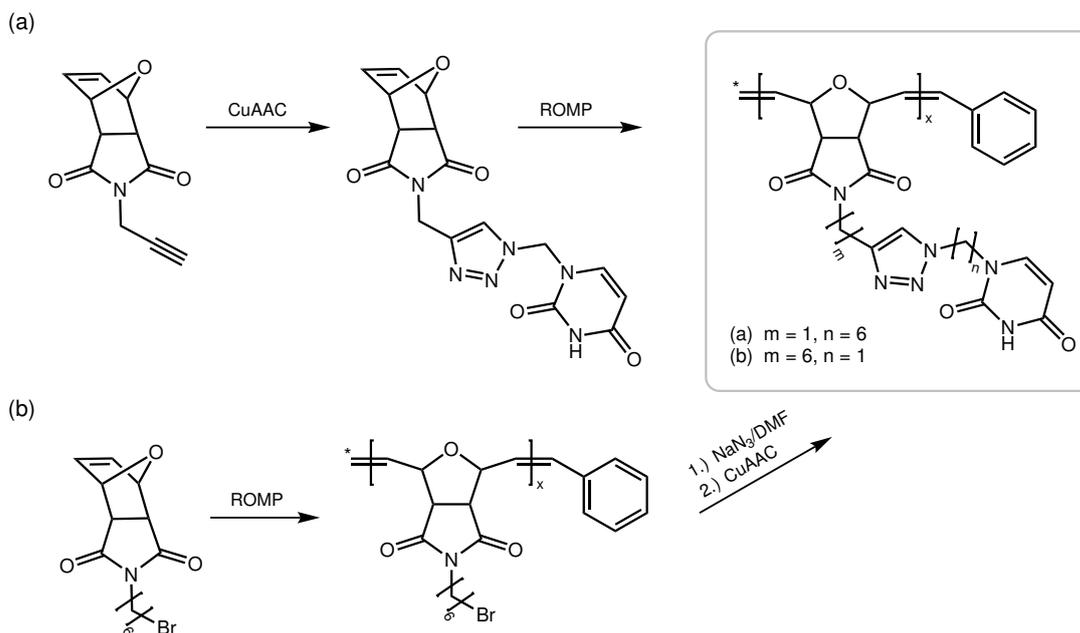


Abbildung 4-3. Synthese seitenkettenfunktionalisierter Poly(Oxynorborene) mit ROMP und Click-Chemie (CuAAC) über 2 unterschiedliche Strategien: (a) Monomermodifizierung *via* Click-Chemie und anschließender Ring-öffnender Metathese-Polymerisation (b) ROMP mit Post-Modifizierung durch Click-Chemie.⁸⁵

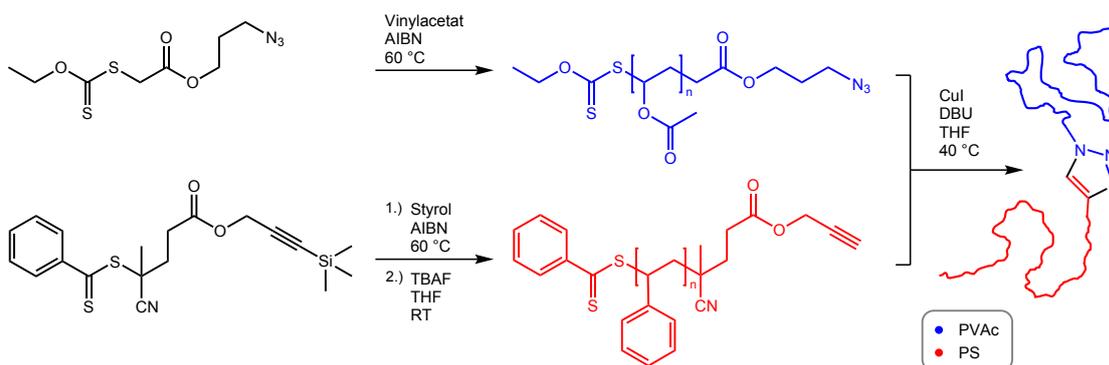


Abbildung 4-4. Synthese von Poly(PVAc-*b*-PS) über Kombination von RAFT-Polymerisation und Click-Chemie (CuAAC).⁸⁶

der Lage, Kupfer irreversibel zu binden. Das kann zur Beeinträchtigung der Funktion des Peptids führen. Aus diesen Gründen gibt es Bestrebungen, gleichwertigen Ersatz für die Kupfer- bzw. allgemein der Metall-katalysierten *Huisgen*-Addition zu finden.⁹⁰

Ein Lösungsansatz dafür ist die Anwendung der kupferfreien Azid-Alkin-[3+2]-Cycloaddition unter Abbau von Ringspannung (SPAAC), bei der in α -Position der Alkinfunktion fluorinierte Cyclooctinderivate verwendet werden, um die Aktivität des Alkins zu erhöhen. Diese Methode wurde von einer Gruppe um *Bertozzi* entwickelt und bereits *in vivo* verwendet, doch die aufwendige Synthese der Cyclooctinderivate macht diese Methode für eine breitere Anwendung weniger praktikabel. Außerdem ist es fraglich, ob ein so großes Verknüpfungsglied wie der achtgliedrige Ring mit den stark polaren Fluoreinheiten für breitere Anwendungen geeignet ist.⁹⁰

Ein anderer Ansatz ist die Entwicklung weg von der Azid-Alkin- hin zur nicht katalysierten Nitriloxid-Alkin-Cycloaddition, die ebenfalls eine [3+2]-Cycloaddition ist. In der Praxis wird das Nitriloxid *in situ* aus einem Oxim hergestellt.⁹¹ Sie wurde bereits mit Isoxazol-modifizierten Oligonucleotiden und steroiden Glycokonjugaten durchgeführt.^{92,93} Abbildung 4-5 zeigt als weiteres Beispiel die Funktionalisierung eines Alkin-funktionalisierten Poly(Oligoethylenglycol-methylether-methacrylat)s (P(OEGMA)), bei der die Verknüpfung regioselektiv zu einem 1,5-substituierten Isoxazol erfolgt. Das Alkin-funktionalisierte P(OEGMA) wurde mittels ATRP hergestellt, bei der ein Initiator verwendet wurde, dessen Alkinfunktion während der Polymerisation mit einer Trimethylsilylgruppe geschützt war.⁹⁴

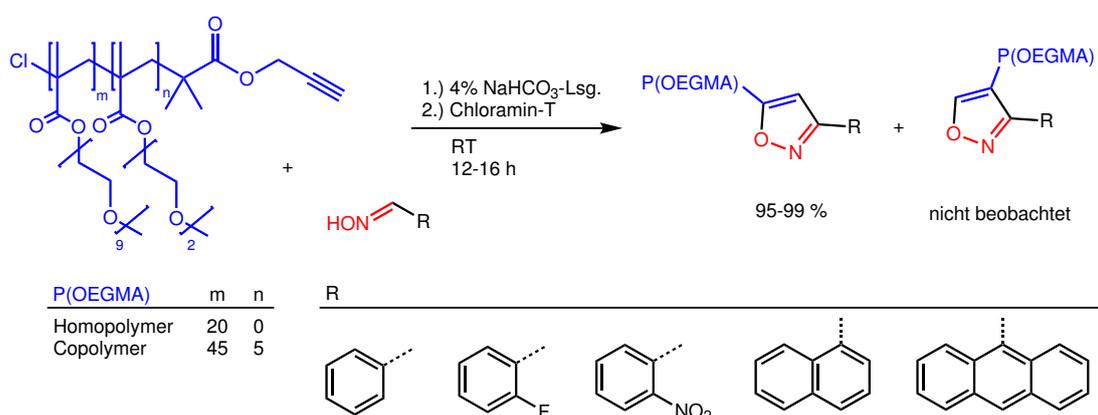


Abbildung 4-5. Metallfreie Click-Chemie: Nitriloxid-Alkin-[3+2]-Cycloaddition.

4.2.2. Addition von Thiolen an Vinyldoppelbindungen

Thiole sind eine extrem vielseitige Stoffklasse, die sich sowohl zur Synthese von niedermolekularen Verbindungen als auch zum Aufbau makromolekularer Substanzen

eignet.⁹⁵ In den Polymer- bzw. Materialwissenschaften entwickelte sich ein starker Fokus auf die Thiol-En-Reaktionen, der radikalischen oder katalytischen Addition von Thiolen an endständige Alkene. Obwohl die Reaktion schon sehr alt ist,⁹⁶ erlebte sie seit der Einführung der Click-Chemie durch *Kolb et al.* eine Renaissance, die auf die gute Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien, die einfachen und milden Reaktionsbedingungen und die guten Umsätze zurückzuführen ist. Damit entspricht diese Reaktion den wichtigsten Grundsätzen der Click-Chemie und fand damit Einzug in viele Forschungsbereiche der Polymerchemie.⁹⁷

Unter anderen zeigten *Schlaad et al.*, dass die auch zur Aushärtung von Polymeren genutzte Thiol-En-Reaktion, den Kriterien einer Click-Reaktion nach *Kolb et al.* entspricht und bezeichneten diese Reaktion erstmalig als „Thio-Click“. Sie verwendeten die radikalinduzierte Thio-Click Reaktion, um über kationische Ring-öffnende Polymerisation (CROP) hergestelltes Poly[2-(3-butenyl)-2-oxaxolin] zu modifizieren. Über die in 24 Stunden unter UV-Strahlung und Schutzatmosphäre quantitativ zu Thioethern umgesetzten Doppelbindungen (Anti-Markovnikov-Produkt) konnten beispielsweise fluorinierte Einheiten, Ester, Diole und sogar acylierte β -D-Glucopyranose an das Polymer gebunden werden.⁹⁸

Ähnliche Versuche mit Poly-1,2-butadien zeigten, dass sich ringförmige Nebenprodukte bei diesem Polymer nicht vermeiden lassen, aber sich dieses Polymer ebenso gut *via* Thio-Click modifizieren lässt wie Poly[2-(3-butenyl)-2-oxaxolin]. Wie am Beispiel von 3-Mercapto-methylpropionat gezeigt wurde, lassen sich die Synthesebedingungen der Thio-Click Reaktion soweit optimieren, dass eine 80 %-ige Umsetzung der Doppelbindungen zu Thioethern erreicht werden kann. Dazu geeignete Maßnahmen sind vor allem das Arbeiten bei hohen Polymerkonzentrationen (10 - 15 w-%) und die Verwendung des Thiols im Überschuss. Bei sperrigen Thioetherderivaten wie Zucker oder Thio-Cholesterin wird mit Poly-1,2-butadien nur eine maximale Funktionalisierung von ca. 50 % erreicht. Der Funktionalisierungsgrad kann bei tiefen Temperaturen noch verbessert werden, wobei der Click-Charakter im Sinn von leichter Handhabbarkeit wieder etwas verloren geht. Letztendlich ist es egal, ob die Radikale thermisch (AIBN oder Benzophenon), über UV-Bestrahlung (303 nm) oder Sonnenlicht erzeugt werden. Trotz unvollständiger Funktionalisierung (bedingt durch die Bildung der cyclischen Nebenprodukte) sind die engen Molekulargewichtsverteilungen ($< 1,1$) aus der anionischen Polymerisation von 1,3-Butadien erhalten geblieben.⁹⁹

Hawker et al. nutzten die Thio-Click Reaktion als Teil einer extrem effizienten 4-Generationen Dendrimersynthese. Eine UV-Lampe ($\lambda = 365$ nm) erzeugte die benötigten Radikale. Spuren an zusätzlichem Photoinitiator erhöhten die Reaktionsgeschwindigkeit (durch Erhöhung der Radikalkonzentration), sodass eine Reaktionszeit

4. Click-Chemie als effektive Kupplungstechniken

von 30 min ohne Schutzatmosphäre zur vollständigen Umsetzung ausreichte. Außerdem wurde die Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt. Die Aufreinigung erfolgte durch einfache Ausfällung.¹⁴

Die Thio-Click Reaktion schien eine metallfreie Alternative zur Kupfer-katalysierten Azid-Alkin Cycloaddition zu sein, doch neueste systematische Untersuchungen relativieren diese Sichtweise. *Koo et al.* untersuchten radikalisch induzierte Thio-Click Reaktionen bei der Synthese von Polymer-Polymer-Kupplungsprodukten genauer. Die Autoren zeigten, dass die Effizienz der radikalischen Thio-Click Reaktion deutlich geringer ist, als bisherige Untersuchungen vermuten ließen. Durch die systematische Variation der Reaktionsbedingungen ließ sich keine Optimierung erreichen.¹⁰⁰

Chan et al. stellten mit Hilfe der Thio-Click Reaktion 3-armige Sternpolymere über einen konvergenten Synthesansatz her. Nach der RAFT Polymerisation von Poly(N,N-diethylacrylamid) (der Arme des Sterns) wurde das RAFT-Reagenz (ursprünglich ein Dithioester) in einer Ein-Topf-Reaktion zum Thiol reduziert und an ein Triacrylat-Derivat gebunden (Abb. 4-6). Interessanter Weise geben die Autoren an, dass diese Thio-Click Reaktion nicht über einen freien radikalischen Mechanismus abläuft, sondern über nukleophile Katalyse mit Dimethylphenylphosphin.¹⁰¹ Der Vorteil der radikalisch induzierten Thiol-En-Reaktion nur mit einer UV-Quelle und ohne Katalysator auszukommen, ist bei dieser Reaktionsführung nicht mehr gegeben. Dafür verhindert das Dimethylphenylphosphin die Bildung von Disulfiden und die Umsätze sind nahezu quantitativ. Auf die Aufreinigung der Sterne gehen die Autoren (auch in den zusätzlichen Informationen) nicht näher ein, aber es ist anzunehmen, dass diese ohne Schwierigkeiten ohne chromatographische Methoden möglich ist.

Somit hat zumindest die nicht radikalisch geführte Variante der Thiol-En-Reaktion gute Click-Eigenschaften, die zur Synthese von Bio-Polymeren-Konjugaten aus thiolhaltigen biologisch aktiven Verbindungen und synthetischen Polymeren genutzt werden könnten. Es gibt zwar noch andere Ansätze zur metallfreien Click-Reaktion, jedoch nutzen diese wesentlich komplexere Gruppen, die einerseits die Einführung dieser

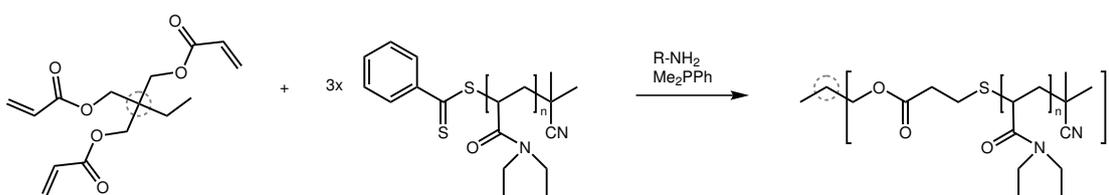


Abbildung 4-6. Synthese von 3-armigen Sternpolymeren aus Poly(N,N-diethylacrylamid). Die über RAFT-Polymerisation hergestellten Arme wurden über Thio-Click mit dem Sternzentrum verbunden.¹⁰¹

Gruppen selbst erschweren und andererseits auch vielen Anwendungen im Weg stehen dürften.⁹⁰

4.2.3. [2+4] Diels-Alder Cycloaddition

Die Möglichkeiten der Diels-Alder Chemie als Ansatz zum modularen Aufbau von Makromolekülen wurde bereits wenige Jahre nach der Einführung des Click-Chemie-Konzeptes untersucht. So zum Beispiel verbanden *Hizal et al.* Blöcke aus Polystyrol, Polymethylmethacrylat, Poly-*tert*-butylacrylat bzw. Polyethylenglycol über eine Diels-Alder Reaktion der endständige Anthracen- bzw. Maleinimid-Gruppen zu Diblockcopolymeren. Diese wurden entweder über einen entsprechend modifizierten ATRP-Initiator bei Blocksynthese (PS, PMMA, PtBA) oder über eine Veresterung (PEG) eingeführt.¹⁰² Aus den gleichen Polymerblöcken stellen *Hizal et al.* dreiarmlige Sterne her, die über einen Kern mit drei Anthraceneinheiten verbunden wurden.¹⁰³ Mit Toluol unter Rückfluß bei 110 °C waren die Kupplungen zwar effektiv, aber die Bedingungen können unter biologischen Gesichtspunkten nicht als mild bezeichnet werden.

Für besonders milde und effiziente Diels-Alder (HDA) Kupplungen hat sich die Gruppe um *Barner-Kowollik* und *Stenzel* verdient gemacht. Sie entwickelten zwei RAFT-Reagenzien mit besonders elektronenziehenden Gruppen, die sich nach erfolgreicher RAFT-Polymerisation direkt mit Dienen umsetzen lassen. Dazu wurden beispielsweise lineare 2,4-Diene an PCL gebunden und mit Katalysatoren bei 50 °C innerhalb von 24 h umgesetzt (Abb. 4-7a).¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Eine noch effizientere HDA Kupplung ohne Katalysator konnte innerhalb einer Minute mit Cyclopentadienderivaten erzielt werden (Abb. 4-7b).¹³ Damit haben diese Hetero-Diels-Alder Reaktionen Potential als metallfreie Click-Reaktionen für biologische oder medizinische Anwendungen.

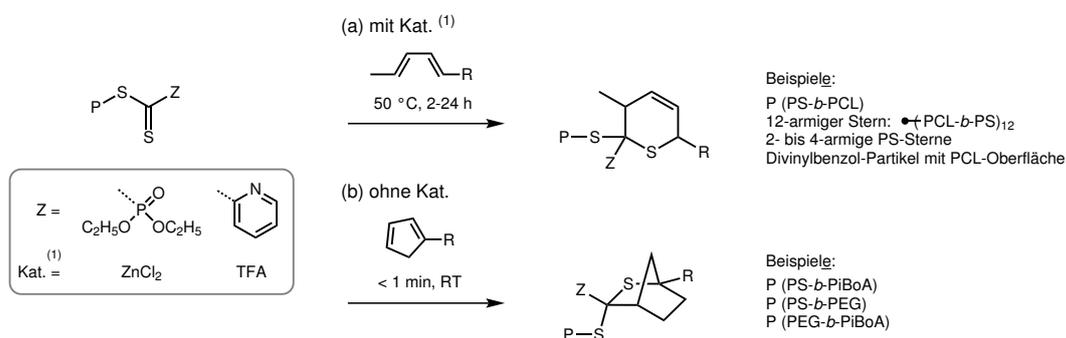


Abbildung 4-7. Hetero Diels-Alder Reaktionen mit Click-Eigenschaften: Über RAFT-Reagenzien mit elektronenziehender Z-Gruppe hergestellte Polymere lassen sich effizient mit (a) linearen Dienen oder (b) Cyclopentadienen zu interessanten Architekturen umsetzen.^{13,104-107}

KAPITEL 5

Sequenzkontrolle bei synthetischen Polymeren

5.1 Typische Monomersequenzen bei Stufen- und Kettenwachstumsreaktionen

Stufenwachstumsreaktionen und radikalische Polymerisationen sind zwei chemisch unterschiedliche Ansätze, um monomere Einheiten miteinander zu verbinden. Bei einer Stufenwachstumsreaktion erfolgt die Verbindungsbildung unter den Monomeren zwischen zwei chemischen Funktionen, entweder ohne Austritt (Polyaddition) oder mit Austritt eines kleineren Moleküls (Polykondensation). Jedes Monomer besitzt (mindestens) zwei davon, die meistens endständig angeordnet sind. Bei der radikalischen Polymerisation erfolgt die Verbindungsbildung quasi durch Addition der Doppelbindungen unter Öffnung π -Bindung.

Daraus resultiert, dass sich im Polymerrückgrat nur ganz bestimmte Atome befinden können. Die restlichen Atome der Monomere gruppieren sich (als Seitenkette) um das Polymerrückgrat. Es ist auch möglich, dass ein Monomer mehrere polymerisierbare Funktionen enthält. Diese bilden verzweigte Polymere. Ich möchte mich in der Betrachtung der Sequenzen der Einfachheit halber auf lineare Polymere beschränken. Bei den Stufenwachstumsreaktionen bilden alle Atome zwischen den Verknüpfungsfunktionen das Polymerrückgrat, bei radikalischen Polymerisationen sind das nur die Kohlenstoffatome der polymerisierten Doppelbindungen.

Einige Beispiele für typische Sequenzen bei Stufenpolymerisationen sind in Abbildung 5-1 zu sehen. Einfluss auf die Sequenzen haben zum Beispiel die funktionellen Gruppen (A bzw. B) des/der Monomers/Monomere, die an der Kettenbildung beteiligt sind. Hat ein Monomer zwei gleiche Gruppen, kann es am α - oder am ω -Ende in die Polymerkette eingebaut werden. Ist ein solches Monomer zwischen den reaktiven Endgruppen symmetrisch (z. B. Ethylenglycol), hat das Polymer eine regelmäßige

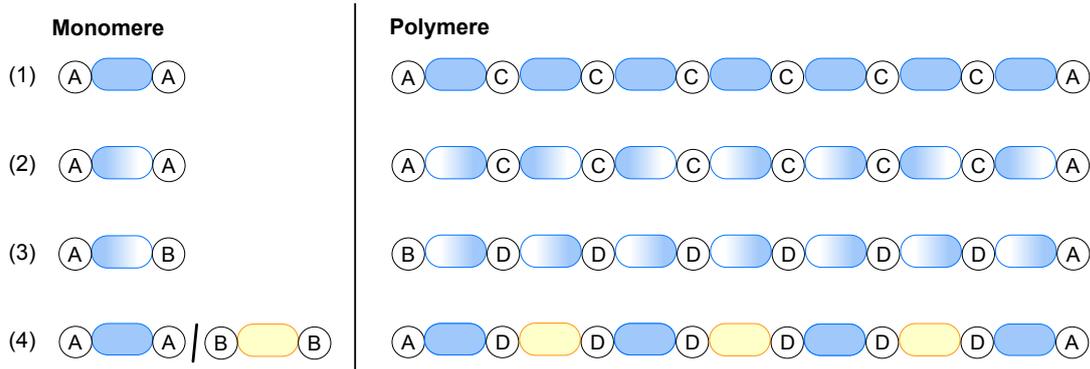


Abbildung 5-1. Beispiele für Monomersequenzen bei Stufenpolymerisationen: (1) symmetrisches und (2) asymmetrisches Monomer mit gleichen funktionellen Gruppen (A); (3) asymmetrisches Monomer mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen (A,B); (4) zwei (symmetrische) Monomere mit intramolekular gleichen, intermolekular unterschiedlichen funktionellen Gruppen. Verbindungsgruppen aus gleichen funktionellen Gruppen (A+A) ergeben (C) und aus unterschiedlichen Gruppen (D).

Sequenz (1). Ist es asymmetrisch (z. B. 1,2-Propandiol), hat das Polymer eine unregelmäßige Sequenz und es kann keine exakte Wiederholungseinheit angegeben werden (2). Deshalb werden bei Stufenwachstumsreaktionen von Monomeren mit gleichen funktionellen Gruppen in der Regel symmetrische Monomere verwendet.

Um immer die gleiche Orientierung der Monomere im Polymer zu erreichen, werden Monomere mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen (z. B. ω -Hydroxycarbonsäuren) genutzt (3). Häufig werden auch zwei Monomere verwendet, die intramolekular betrachtet die gleichen, intermolekular jedoch unterschiedliche funktionelle Gruppen zur Verbindungsbildung besitzen. Unter der Voraussetzung, dass die funktionellen Gruppen unter den Polymerisationsbedingungen nicht mit sich selbst reagieren und die Monomere symmetrisch sind (z. B. 1,4-Butandiol oder 1,2-Ethandiamin mit Oxalsäure als Comonomer), entstehen periodische Polymere (4).

Obwohl sich bei den Stufenwachstumsreaktionen theoretisch längere und definierte Sequenzen über die Auswahl der Monomere einbauen ließen, verhindert der Ablauf dieser Polymerisationen den gezielten Einbau in die Polymerkette. Weil die wachsenden Ketten immer bifunktional sind, kann dabei nicht gesteuert werden, welches Monomer sich später an welcher Stelle der Kette im fertigen Polymer befindet. Daher ist (auch wenn sich bei vielen dieser Polymerisationen alternierende Strukturen ergeben) eine gezielte Sequenzkontrolle bei Stufenwachstumsreaktionen nicht möglich.

Um Sequenzen bei Kettenwachstumsreaktionen (zu denen die radikalische Polymerisation gehört) zu erzielen, müssen (mindestens) zwei Monomere zu Copolymeren umgesetzt werden. Typische (idealisierte) Monomersequenzen aus kontrollierten radikalischen Polymerisationen sind in [Abbildung 5-2](#) zu sehen, hierbei wurde davon

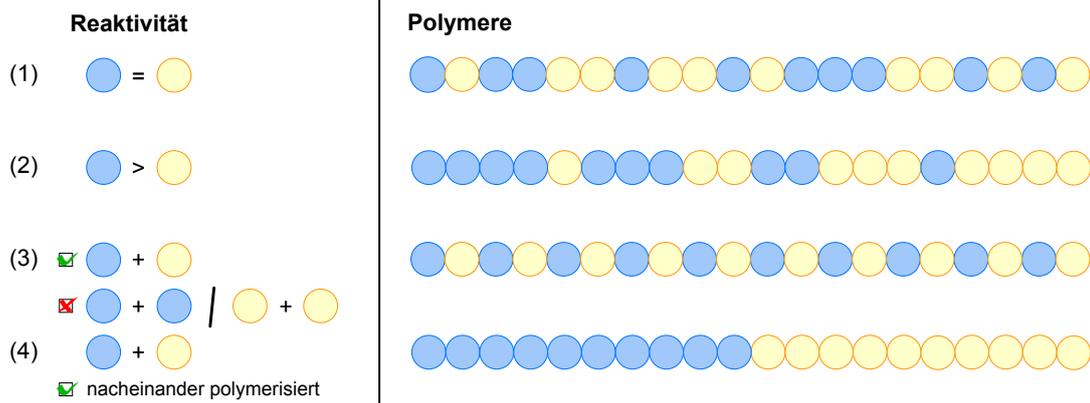


Abbildung 5-2. Beispiele für (idealisierte) Monomersequenzen in Polymeren, die durch kontrollierte radikalische Polymerisation zweier Monomere im äquimolaren Verhältnis erzeugt wurden: (1) statistisches Copolymer, (2) Gradient-Copolymer, (3) alternierendes Copolymer, (4) Blockcopolymer.

ausgegangen, dass zwei Monomere im Verhältnis 1 : 1 eingesetzt wurden. Bei gleicher Reaktivität der Monomere entstehen statistische Copolymere mit einer zufälligen Verteilung der Monomere im Copolymer (1). Ist eines der Monomere reaktiver, wird dieses am Anfang der Polymerisation bevorzugt in die Kette eingebaut, das weniger reaktive eher selten. Mit sinkender Konzentration des reaktiveren Monomers steigt der Anteil des weniger reaktiven Monomers, der in die Kette eingebaut wird. Es entsteht ein Polymer mit einem Monomergradient (2). Eine weitere Möglichkeit, einen Monomergradient in einem Polymer zu erzeugen, ist die Veränderung der Monomerzusammensetzung während der Polymerisation (erzwungener Gradient). Falls beide Monomere nicht oder nur extrem selten mit sich selbst reagieren (Homowachstum), reagieren beide Monomere beim Kettenaufbau abwechselnd miteinander (Kreuzwachstum). Es entsteht ein alternierendes Copolymer (3). Durch die Nutzung des lebenden Charakters einer kontrollierten radikalischen Polymerisation, lassen sich zwei Monomere nacheinander polymerisieren, es entsteht ein Blockcopolymer (4).

Mit freier radikalischer Polymerisation ließen sich in Bezug auf die Monomerabfolge in der Polymerkette nur das statistische und das alternierende Copolymer erzeugen. Blockcopolymer sind damit unmöglich zu synthetisieren, weil die Kettenenden nach der Polymerisation tot sind (siehe Abschnitt 3). Zwei Monomere mit unterschiedlichen Reaktivitäten führen in freier radikalischer Polymerisation zu einer Mischung aus Polymerketten mit den unterschiedlichsten Zusammensetzungen. Das ist darin begründet, dass die Initiierung aller Polymerketten, die sich bis zu der Gesamtdauer der Polymerisation hinziehen kann, nicht simultan erfolgt. Demzufolge haben beispielsweise sehr früh initiierte und entsprechend früh terminierte Ketten einen höheren Anteil an

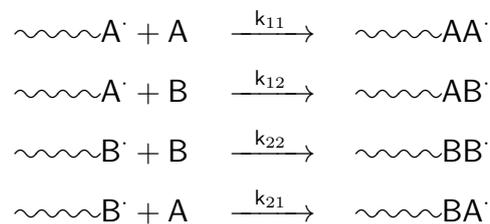
reaktiverem Monomer.

Diese (idealisierten) Betrachtungen beschreiben die Realität nur unzureichend und sind nicht in der Lage, den Zusammenhang von Monomerzusammensetzung und den resultierenden Anteil der Monomere im Copolymer darzustellen. Für diese Darstellung wurde die Copolymerisationsgleichung (Gleichung 5.1) entwickelt.

$$\frac{a}{b} = \frac{[A]}{[B]} \cdot \frac{r_1[A] + [B]}{r_2[B] + [A]} \quad (5.1)$$

- a: Stoffmenge Monomer A im Copolymer
- b: Stoffmenge Monomer B im Copolymer
- [A]: Konzentration von Monomer A im Monomerfeed
- [B]: Konzentration von Monomer B im Monomerfeed
- r_1 : Copolymerisationsparameter für Monomer A
- r_2 : Copolymerisationsparameter für Monomer B

Die Herleitung geht von den vier Additionsmöglichkeiten der Monomere A und B an Polymerketten mit terminalen A- bzw. B-Ende mit den entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten k aus:



Unter den Annahmen, dass (1) die Eigenschaften des Polymerradikals im wesentlichen von der zuletzt addierten Monomereinheit bestimmt wird, (2) der Verbrauch der Monomere bei Start-, Abbruch- und Übertragungsreaktionen vernachlässigt werden kann, (3) die Lebensdauer der aktiven Polymere im Verhältnis zur Gesamtpolymerisationsdauer kurz ist (sodass ein quasistationärer Zustand angenommen werden kann) und (4) keine Rückreaktion stattfindet, führen kinetische Betrachtungen zu der Copolymerisationsgleichung. Darin sind die Copolymerisationsparameter r die Quotienten aus Geschwindigkeitskonstante von Homo- zu Kreuzpolymerisation des betrachteten Monomers.

$$r_1 = \frac{k_{11}}{k_{12}}, \quad r_2 = \frac{k_{22}}{k_{21}} \quad (5.2)$$

Die Copolymerisationsgleichung beschreibt die Copolymerzusammensetzung in Ab-

5. Sequenzkontrolle bei synthetischen Polymeren

hängigkeit vom Monomerverhältnis in der Ausgangsmischung zu jedem Zeitpunkt der Polymerisation. Das ist nicht unbedingt die Endzusammensetzung, weil sich die Monomierzusammensetzung während des Verlaufs der Polymerisation ständig ändern kann. Allerdings lassen sich über Copolymerisationen unterschiedlicher Monomierzusammensetzung und der entsprechenden Analyse der Copolymere, die Copolymerisationsparameter grafisch ermitteln (z. B. Finemann-Ross- oder Kelen-Tüdös-Auftragung).

Während mit Hilfe der Copolymerisationsgleichung nur die Copolymerzusammensetzung für ein gegebenes Comonomerverhältnis in der Reaktionsmischung errechnet werden kann, liefert ein Copolymerisationsdiagramm die Zusammensetzung, die sich aus allen möglichen Monomerverhältnissen ergibt. Abbildung 5-3 zeigt ein solches Diagramm mit einigen charakteristischen Kurvenverläufen.

Bei Copolymerisationsparametern r_1 und r_2 gleich (oder nahe) 1, d.h. die Geschwindigkeitskonstante für das Homowachstum ist gleich der des Kreuzwachstums, entsteht ein ideal statistisches Copolymer in einer azeotropen Copolymerisation (Kurve a). Bei idealen Copolymerisationen entspricht das eingesetzte Monomerverhältnis zu jedem Zeitpunkt der Copolymerisation dem der Monomeranteile im entstandenen Copolymer. Azeotrope Copolymerisationen weisen einen oder mehrere Schnittpunkte mit der Winkelhalbierenden des Diagramms auf. Solch ein Schnittpunkt wird als azeotroper Punkt (P) bezeichnet. In einem azeotropen Punkt verhalten sich Monomer- und Copolymerzusammensetzung ideal. Aus diesem Grund sind azeotrope Punkte von technischer Bedeutung, weil sich die Monomierzusammensetzung während der Copolymerisation nicht ändert und auch bei hohen Umsätzen ein chemisch einheitliches Produkt entsteht.

Es gibt außerdem eine nicht azeotrope Variante der idealen Copolymerisation, bei der das Verhältnis von Homo- zu Kreuzwachstum für beide Monomere gleich ist (Kurve e). Somit ist die Reaktivität der beiden möglichen Polymerradikale bezüglich der beiden Monomere gleich. Das ist der Fall, wenn einer der Copolymerisationsparameter größer, der andere kleiner 1 und das Produkt aus beiden gleich 1 ist.

Sind beide Copolymerisationsparameter gleich (oder nahe) 0, tritt kein (oder kaum) Homowachstum auf, entsteht ein alternierendes Copolymer (Kurve b). Desweiteren sind in Abbildung 5-3 Kurvenverläufe für nicht ideale azeotrope (Kurve c) und nicht ideale und nicht azeotrope (Kurve d) Copolymerisationen zu sehen.

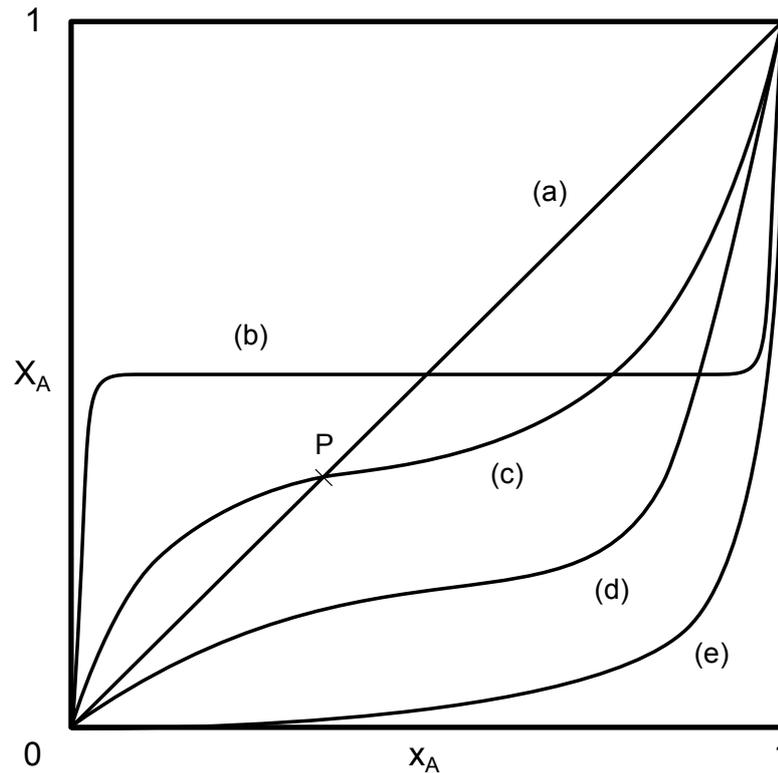


Abbildung 5-3. Copolymerisationsdiagramm mit typischen Kurven für (a) ideales azeotropes; (b) alternierendes; (c) nicht ideales azeotropes; (d) nicht ideales, nicht azeotropes; (e) ideales nicht azeotropes Copolymerisationsverhalten. An einem azeotropen Punkt (P) entspricht die Comonomerzusammensetzung den Monomeranteilen in der Reaktionsmischung. x_A : Stoffmengenanteil von Monomer A in der Reaktionsmischung, X_A : Stoffmengenanteil von Monomer A im Copolymer.

Die Copolymerisationsparameter sind nicht nur für ein bestimmtes Monomerpaar definiert, sondern auch für nur ein reaktives Zentrum. Aufgrund anderer Monomerreaktivitäten durch unterschiedliche Resonanzstabilisierungen, Polaritäten und sterische Effekte, können die Copolymerisationsdiagramme eines Monomerpaares bei kationischer, radikalischer und anionischer Polymerisation völlig unterschiedlich aussehen.¹⁰⁸

Alfrey und Price entwickelten das sogenannte Q-e-Schema, welches die Resonanzstabilität (Q) und Polarität (e) eines Monomers mit den Copolymerisationsparametern r_1 und r_2 korreliert. Nachdem der Q-Wert von Styrol willkürlich auf 1 und der e-Wert auf -0,8 gesetzt wurde, können die Q- und e-Werte anderer Monomere mit Hilfe ihrer Copolymerisationsparameter berechnet werden. Andersherum lassen sich bei bekannten Q- und e-Werten die Copolymerisationsparameter beliebiger Monomerpaare berechnen. Der Q-Wert hängt auch von der Art der Polymerisation (radikalisch od. ionisch) und der Temperatur ab. Dieses System nimmt gleiche Polaritäten für Monomer und Radikalspezies an und berücksichtigt keine sterischen Einflüsse bei substituierten Monomeren. Deshalb lassen sich Copolymerisationsparameter unbekannter Monomer-

paare nicht immer vorhersagen. Trotzdem ermöglicht das Q-e-Schema in der Regel eine gute qualitative Abschätzung der r -Werte.

5.2 Festphasen- und Flüssigphasensynthese

Mit der Einführung der Festphasensynthese durch Merrifield in den frühen 1960er Jahren³² hatte die Wissenschaft ein Werkzeug, mit dem sie das erste Mal in der Lage war, gezielt und auf synthetischem Wege oligomere Aminosäuresequenzen aufzubauen. Diese Methode war durchaus effektiv, jedoch waren die Umsätze bei längeren Aminosäuresequenzen nicht quantitativ. Das war zum einen der geringen Löslichkeit bzw. Quellbarkeit der verwendeten Harze und zum anderen der schlechten Löslichkeit der wachsenden Peptide zuzuschreiben. Die Wahl des Lösungsmittels war insofern beschränkt, weil es in der Lage sein musste, das Harz zu quellen. Für einen möglichst quantitativen Umsatz wurden Lösungsmittel mit hohen Dielektrizitätskonstanten verwendet. Neben der Erreichbarkeit der Ankergruppen war die Kopplung sperriger Aminosäuren (wie Valin oder Isoleucin) ein Problem (heterogene Reaktion).

Außerdem mussten nicht nur die α -Aminogruppen der Aminosäuren, sondern auch die Seitengruppen wie zum Beispiel ω -Amino- oder ω -Carboxy-, Thiol-, Imidazol- oder Guanidino-Gruppen multifunktionaler Aminosäuren geschützt werden. Dabei sollten die Seitenschutzgruppen selektiv ansprechbar (orthogonal) sein, d.h. bei der N_α -Entschützung und den Kupplungsreaktionen sollten die Seitenschutzgruppen stabil bleiben. Das gilt auch für die Anbindung an das Harz (Merrifield verwendete einen Benzylester). Diese Bindung musste ebenfalls die ganze Synthese über halten. Da Merrifield die Carbobenzyloxy-Gruppe mit einer Mischung aus Eisessig und HBr entfernte, verlor er auch immer einen Teil seines Peptids durch saure Hydrolyse des Benzylesters. Er überwandt das Problem durch Optimierung der Mischung (10 % HBr in Eisessig) und partielle Nitrierung des für das Harz verwendeten Polystyrols. Die Kupplung selbst führte er über die Aktivierung der freien Carbonsäure mit N,N' -Dicyclohexylcarbodiimide durch. Die damals in der konventionellen Peptidsynthese verwendete Aktivierung über einen p -Nitrophenylester war auch bei höheren Temperaturen (80 °C) nicht quantitativ und führte teilweise zu Racemisierung. Weiterhin mussten die Umsätze der einzelnen Reaktionen nahezu 100 % betragen und freie Aminosäuren aus vorherigen Stufen komplett entfernt werden, um eine hohe Ausbeute und Reinheit des angestrebten Peptids zu gewährleisten.

Heutzutage kommen hauptsächlich zwei Schutzstrategien zur Anwendung: die Boc- und die Fmoc-Strategie. Die Boc-Methode schützt die α -Aminogruppe mit einer

tert-Butoxycarbonylgruppe (Boc). Sie ist im Säuren durch eine Behandlung mit Trifluoressigsäure (TFA) abspaltbar. Als Seitenschutzgruppen werden unter anderem Benzyl- oder Cyclohexylgruppen verwendet. Die Entfernung der Seitenschutzgruppen und die Abspaltung vom Harz erfolgen simultan durch eine Behandlung mit flüssigem HF.

Bei der neueren Fmoc-Variante wird die Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe (Fmoc) zum Schutz der α -Aminogruppe der zu koppelnden Aminosäure eingesetzt. Sie ist im Basischen leicht durch sekundäre Amine (u. a. Piperidin oder Diethylamin) entfernbar. Dazu orthogonale Seitenschutzgruppen sind beispielsweise Trityl für Cystein und Asparagin, *t*-Butyloxymethyl für Histidin, *t*-Butylester für Asparagin- und Glutaminsäure sowie 2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl für Arginin. Sie können nach der Synthese durch Säurebehandlung abgespalten werden.¹⁰⁹ Die Carbonsäureaktivierung kann mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) bzw. *O*-Benzotriazolyl-tetramethylisouroniumhexafluorophosphat (HBTU) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) erfolgen. Die Spaltung des Linkers erfolgt hauptsächlich durch TFA-Behandlung.

Mittlerweile gibt es eine sehr große Anzahl an Schutzgruppen für Aminosäuren.¹¹⁰ Die Schutzgruppenstrategie muss sich immer nach den verwendeten Aminosäuren und deren gegebenenfalls zu schützenden Seitengruppen, sowie nach der dem Bindung zum Harz richten (bzw. durch welche Bedingungen diese Bindung gespalten wird). Im Laufe der Jahrzehnte wurden ebenso viele Linker wie Schutzgruppen entwickelt,²⁴ die alle ihre Vor- und Nachteile haben. Daher kann man kein Patentrezept zur Peptidsynthese formulieren, sondern benötigt für jede Synthese eine individuell zugeschnittene Lösung.

Durch die Optimierung der Syntheseschritte wurde eine Automatisierung der Peptidsynthese ermöglicht.^{111,112} Doch einige der auftretenden Probleme konnten erst durch die Nutzung löslicher Polymerträger anstelle der in der Festphasensynthese üblichen Harze beseitigt werden. So synthetisierten *Bayer* und *Mutter* bereits 1972 ein H₂N-Leu-Thr(OBz)-Ala-Leu-Gly-COOH Pentapeptid an einem PEG-Träger in homogener Lösung und reinigten die Zwischenstufen einfach und schnell durch Ultrafiltration.³³ Die Flüssigphasensynthese wurde parallel zur Festphasensynthese weiterentwickelt – und zwar nicht nur, weil sie eine einfache Aufreinigung und die Möglichkeit der homogenen Reaktionsführung auf sich vereint, sondern auch weil die Zwischenprodukte der Synthese (ohne sie vom Träger abspalten zu müssen) Routineanalysemethoden zugänglich sind. Darunter fallen zum Beispiel NMR, UV-IVS-Spektroskopie, hochauflösende Massenspektroskopie und Dünnschichtchromatographie.¹¹³

Polyethylenglykol (PEG) Trägermaterialien haben sich für unterschiedliche Synthesen als geeignet erwiesen: Peptid-, Oligonukleotid-, Oligosaccharid-Synthesen, aber auch die von kleineren Molekülen oder kombinatorische Chemie lassen sich mit ihnen durch-

führen. Doch auch andere polymere Träger haben Einzug in die Flüssigphasensynthese gehalten (z. B. Polyvinylalkohol, Cellulose, Polyacrylamid oder lineares Polystyrol; auch Copolymere).³⁴ Erstaunlicherweise gibt es nur wenige Veröffentlichungen, die feste oder lösliche Trägermaterialien zum Aufbau synthetischer polymerer Strukturen nutzen. So verwendeten *Angot et al.* ein Wang-Harz, um daran über ATRP Polymethylmethacrylat (PMMA) bzw. PMMA-*b*-PBzMA (Polybenzylmethacrylat) herzustellen und es anschließend vom Kupfersalz (Katalysatorbestandteil) zu reinigen. Die Autoren berichten über 97 % weniger Kupfer im erhaltenen Polymer als bei der herkömmlichen Methode ohne Träger.¹¹⁴

5.3 Polymerisation mit Templaten

An dem Ansatz, über die Vorordnung funktioneller Monomere an einem komplementären Templat Sequenzkontrolle zu erreichen, wird schon seit Jahrzehnten gearbeitet. Erst seit den letzten 15 Jahren zeigen sich nach und nach Erfolge, die die grundlegenden drei Probleme mehr oder weniger effektiv lösen konnten: (1) Die Anlagerung der einzelnen Monomere am Templat ist nicht stark bzw. selektiv genug. (2a) Das Templat ist nicht am wachsenden Polymer gebunden, sodass keine örtliche Nähe zwischen aktivem Kettenende und vorgeordneten Monomeren entsteht. Dies führt dazu, dass das aktive Kettenende nicht selektiv mit den vorgeordneten Monomeren reagiert, sondern auch mit freiem Monomer. (2b) Selbst wenn diese örtliche Nähe vorhanden ist, können unerwünschte Polymerisations- oder Kupplungsreaktionen auftreten. (3) Die Konformation des Templat-Moleküls muss auf die Monomere abgestimmt sein, damit Verbindungsstellen miteinander reagieren können.¹¹⁵

Im Folgenden möchte ich mich auf die nicht-enzymatische Synthese unter Verwendung von Templaten beschränken. Daneben gibt es noch die enzymatischen Synthesen, die entweder RNS- oder DNS-Polymerasen oder ribosomale Mechanismen nutzen. Obwohl bemerkenswerte Erfolge mit den enzymatischen Methoden erreicht wurden, haben sie den Nachteil, dass sie fast ausschließlich natürliche Polymerrückgrate akzeptieren, die besonders empfindlich gegenüber pH-Wert- und Salzgehaltänderungen der Umgebung sind. Außerdem sind die enzymatischen Syntheseansätze eher biochemischer als chemischer Natur.

Für die nicht-enzymatische Synthese ist die Vorordnung der Monomere am Templatmolekül von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Sequenzkontrolle. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Erfolge der letzten Jahre hauptsächlich mit nukleinbasenhaltigen Monomeren erzielt wurden. Bei diesen Basenpaaren mit ihren möglichen

drei (Cytosin-Guanin) bzw. zwei (Adenin-Thymin/Uracil) Wasserstoffbrückenbindungen ging man davon aus, dass die Anlagerung vom Monomer am Templat effektiv und stark genug ist, um eine gute Vorordnung der Monomereinheiten zu erreichen. So wurden beispielsweise aktivierte nukleinbasenhaltige (zum Teil modifizierte) Phosphat-einheiten an Templatmolekülen wie (Desoxy-)Ribonukleinsäuren, Peptidnukleinsäuren, Hexitolnukleinsäuren oder Altritolnukleinsäuren vorgeordnet und anschließend polymerisiert. Doch die Ausbeute der Polymere mit der richtigen Sequenz entsprach nur wenigen Prozent.^{116,117}

Selektivität zwischen Monomer und Templat (1) konnte durch die Nutzung von Tetrameren als monomeren Einheiten deutlich verbessert werden. *Liu et al.* versuchten fünf solcher tetrameren Peptidnukleinsäuren durch DNS-gestützte Synthese miteinander zu verbinden und erreichten eine Erfolgsquote von 20%.²⁷ Dieser Teilerfolg stützte sich nicht nur auf die verbesserte Selektivität von Monomer und Templat, sondern auch auf die Anbindung des ersten Tetramers an die DNS über eine Haarnadelschleife (hairpin-loop). Das verschaffte den vorgeordneten Monomeren die örtliche Nähe zum aktiven Kettenende (2a).

Grund für die dennoch relativ schlechten Ausbeuten war die verwendete Verknüpfungsreaktion (Aminacylierung), die unabhängig vom Abstand Templat-Verknüpfungsreagenz stattfindet. Die Umstellung auf eine abstandsabhängige Reaktion (reduktive Aminierung) führte zu einer effizienten, sequenzspezifischen (und regioselektiven) Oligomerisierung von Peptidnukleinsäuren mit Hilfe von 5'-Amino-Oligonukleotiden (mit hairpin-loop).²⁷

Einige Jahre später konnte dieser Erfolg mit in γ -Position seitenkettenfunktionalisierten Peptidnukleinsäuren ausgeweitet werden.³⁰ Dabei hatte die Stereochemie entscheidenden Einfluss: während in α -Position der verwendeten Peptidnukleinsäure-Bausteine beide Stereoisomere toleriert wurden, führte in γ -Position nur die L-Form zur effektiven Umsetzung.

Teil III.

Ergebnisse und Diskussion

KAPITEL 6

Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radikalischen Polymerisationen

6.1 Monomere und Polymerisationsystem

Da das Konzept der Funktionalisierung einer Polymerkette während einer radikalischen Polymerisation auf die bevorzugte alternierende Copolymerisationen der Monomere beruht, bieten sich die Paarungen Styrol-Maleinimid bzw. Styrol-Maleinsäureanhydrid an. Zur dauerhaften Funktionalisierung eignen sich *N*-substituierte Maleinimide besser, weil sie sehr hydrolysestabil sind und die Einführung funktioneller Gruppen an dem Stickstoffatom ohne Ringöffnung erfolgen kann. Die Öffnung des Anhydrids würde zu einer freien Säuregruppe führen, die Probleme während der ATRP verursacht.

Maleinsäureanhydrid und Maleinimid sind bekannt dafür, bei Polymerisationen mit Styrol nahezu alternierende Copolymere zu ergeben.^{118–121} Setzt man Maleinsäureanhydrid oder Maleinimid mit Styrol in äquimolaren Mengen um, findet aufgrund des streng bevorzugten Kreuzwachstums kaum Homopolymerisation statt. Das schlägt sich auch in den Copolymerisationsparametern nieder, die das Verhältnis von Homowachstum zu Kreuzwachstum eines Monomers darstellen. Sie liegen zum Beispiel für das Comonomerpaar Styrol und Maleinimid bei $r_1 = 0,057$ (Styrol) und $r_2 = 0,088$ (Maleinimid). Andere *N*-substituierte Maleinimide haben ähnliche Copolymerisationsparameter (Tab. 6-1).¹²²

Bei wesentlich geringeren Mengen Maleinimid (z. B. Styrol : Maleinimid = 100 : 1) sollte nur am Anfang der Polymerisation Kreuzwachstum auftreten (bis das Maleinimid verbraucht ist) und dann das restliche Styrol in Homopolymerisation in das Polymer eingebaut werden. *Benoit et al.* zeigten, dass bei kontrollierter Copolymerisation (NMP) von Styrol und Maleinsäureanhydrid das Anhydrid am Anfang der Reaktion umgesetzt wird. Das Produkt ist ein Blockcopolymer, dessen erster Block aus alternierendem

6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.

Tabelle 6-1. Copolymerisationsparameter von Styrol (M_1) und einiger *N*-substituierter Maleinimide (M_2).

Monomer M_1	Monomer M_2	r_1	r_2	Referenz
Styrol	Maleinimid	0,057	0,088	122
Styrol	<i>N</i> -Butyl-maleinimid	0,02	0,06	122
Styrol	<i>N</i> -Phenyl-maleinimid	0,07	0,01	123
Styrol	<i>N</i> -Benzyl-maleinimid	0,04	0,02	124

Styrol und Maleinsäureanhydrid bestand. Der zweite ist ein reiner Polystyrol-Block.¹²⁵ Aufgrund der starken Ähnlichkeit von Maleinsäureanhydrid und *N*-substituierten Maleinimiden (MI) ist das gleiche Verhalten für Styrol-Maleinsäureimid-Copolymerisationen zu erwarten.

Zur kontrollierten Copolymerisation von Styrol und *N*-substituierten Maleinimiden kommen NMP, ATRP oder RAFT-Polymerisation in Frage. Wegen der einfachen Verfügbarkeit der Reagenzien, der Robustheit gegenüber vielen funktionellen Gruppen und entsprechenden Erfahrungen in unserer Forschungsgruppe, wurde ATRP ausgewählt. Erste Versuche mit dem gut dokumentierten ATRP-System Styrol/CuBr/dNBipy ergaben, dass Polymerisation in Lösung zu langsam (ca. 24 h) abläuft, um weitere Maleinsäureimidzugaben in einem geeigneten Zeitrahmen durchzuführen. Es zeigte sich, dass dieses System (zusammengefasst in Tabelle 6-2) trotzdem geeignet ist, wenn die Polymerisation in Masse durchgeführt wird.

Um das Copolymerisationsverhalten von *N*-substituierten Maleinimiden und Styrol zu studieren, sollten ATRP von Styrol mit kleinen Mengen eines Maleinsäureimids durchgeführt werden (Abb. 6-1), wobei Styrol in einem 100-fachen Überschuss eingesetzt und in Masse polymerisiert wird. ¹H NMR Analysen vor und nach dem Start der Polymerisation (t_0 und t_1) und am Ende (t_{Ende}) sollten den Umsatz beider Monomere verfolgen. Für die Umsatzberechnung von Styrol können die Monomersignale

Tabelle 6-2. Polymerisationssystem zur Copolymerisation von Styrol und *N*-substituierten Maleinimiden (alle Polymerisationen starten als Massepolymerisation bei 110 °C, Maleinimid-Zugaben erfolgen mit einer minimalen Menge Toluol)

Zusammensetzung	Verbindung	molares Verhältnis
Initiator	1-Brom-1-phenyl-ethan	1
Monomer 1	Styrol	100
Monomer 2	MI	1 oder 3
Katalysator	CuBr	1
	dNBipy	2

der Vinylprotonen ($\delta = 6,77, 5,79$ und $5,28$ ppm) und das Mischsignal zwischen $6,9$ und $6,3$ ppm aus Monomer (Vinylproton bei $6,77$ ppm) und Polymer (2 aromatische Protonen) verwendet werden. Für *N*-substituierte Maleinimide sollte sich beispielsweise eine zum Stickstoffatom des Maleinimids α -ständige CH_2 -Gruppe (Abb. 6-1, gelb) und das dazugehörige Polymersignal eignen. Ähnliche Signale könnten ebenfalls dafür verwendet werden, wenn ihre chemische Verschiebung im Bereich von $5,0$ und $2,5$ ppm liegt (in diesem Bereich werden sie nicht von Styrolsignalen überlagert). SEC Analysen sollten der Kontrolle der kontinuierlichen Polymerisation dienen und das Endprodukt charakterisieren. MALDI-TOF Massenspektren des aufgereinigten Copolymeren haben Aussagekraft hinsichtlich der Anzahl des in die Styrolkette eingebauten Maleinimidderivats.

Mit fortschreitendem Umsatz einer Masse-Polymerisation erhöht sich die Viskosität und verringert sich das Lösungsvermögen der Reaktionsmischung. Beides kann sich bei Maleinsäureimidzugaben, die nicht direkt zu Reaktionsbeginn erfolgen, negativ auswirken. Zum einen wird das Maleinimid unter Umständen nicht sofort vollständig gelöst (und steht damit der Reaktion nicht vollständig zur Verfügung) und zum anderen kann es sein, dass das Maleinimid nicht homogen verteilt ist.

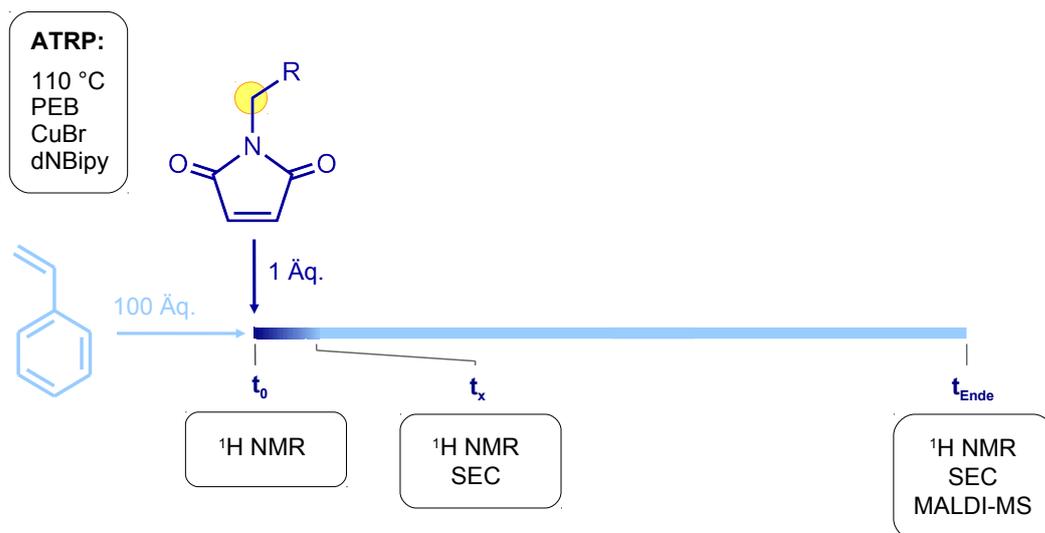


Abbildung 6-1. Konzept zur Untersuchung des Copolymerisationsverhaltens von Styrol mit einem geringen Anteil eines *N*-substituierten Maleinimides.

Zugabe auch die Polymerisationsgeschwindigkeit herabgesetzt, sodass eine Anfangs unter reinen Bulk-Bedingungen durchgeführte Kinetik nur als Orientierung für die Maleinimidzugaben (und damit der Stelle der Maleinimide in der Polymerkette) dienen kann. Die Position, an der das jeweilige Maleinimid in die Polymerkette eingebaut ist, muss über Umsatzbestimmungen des Styrols zu den Zeitpunkten der Zugabe und dem vollständigen Umsatz des Maleinimids ermittelt werden.

6.2 Lokalisierung der Maleinsäureimid-Einheiten in der Polystyrolkette

Generell sind zur Ortsbestimmung der Maleinimide in der Kette zwei Fragen zu beantworten. Zum einen, in welchem Kettenabschnitt die Maleinimid-Einheiten in das Polystyrol eingebaut sind, und zum anderen, wie die Maleinimid-Bausteine in diesem Abschnitt verteilt sind (Anzahl der Maleinimide).

Dass das von *Benoit et al.* beschriebene Polymerisationsverhalten von Styrol und Maleinsäureanhydrid¹²⁵ auch für Copolymerisationen von Styrol und *N*-substituierten Maleinsäureimiden gilt, zeigten erste kinetische Untersuchungen mit Modell-Maleinimiden. Bedingung für diese Modell-Maleinimide war, dass mindestens ein Signal des Substituenten am Stickstoff im ¹H NMR sichtbar ist und nicht von anderen Signalen überlagert wird. Diese Signale dienten zum berechnen der Umsätze der MI-Monomere. Um die Maleinimide lang genug per ¹H NMR verfolgen zu können, wurden 3 Äquivalente Maleinimid und 100 Äquivalente Styrol für diese Untersuchungen eingesetzt.

Abbildung 6-2 zeigt am Beispiel der Modell-Copolymerisationen von Styrol mit *N*-Benzyl- (BzMI), *N*-Methyl- (MMI), *N*-Propyl- (PMI) bzw. *N*-Methoxycarbonyl-maleinsäureimid (MOCMI), dass zum Zeitpunkt des vollständigen Umsatzes des Maleinimids der Styrolumsatz vergleichsweise niedrig ist. Die drei Maleinimide je Polymerkette, die sich aus dem Verhältnis von eingesetztem Styrol zu eingesetztem Maleinimid ergeben, werden mindestens zu 95 % innerhalb der ersten 10 Styroleinheiten in die Polymerkette eingebaut. Die ersten 5 % (bzw. weniger) des Maleinimids werden spätestens bis zur zwanzigsten Styroleinheit umgesetzt. Die Copolymerisation von Styrol und MOCMI läuft zwar deutlich langsamer ab als die mit den anderen drei Maleinimiden, aber MOCMI wird ebenfalls innerhalb der ersten 10 Styroleinheiten in die Polymerkette eingebaut.

Die kinetischen Daten erlauben die Berechnung des Copolymerisationsparameters r_1 nach *Jaacks*, der das Verhältnis von Homo- zu Kreuzwachtums des Monomers M_1

Teil III. Ergebnisse und Diskussion

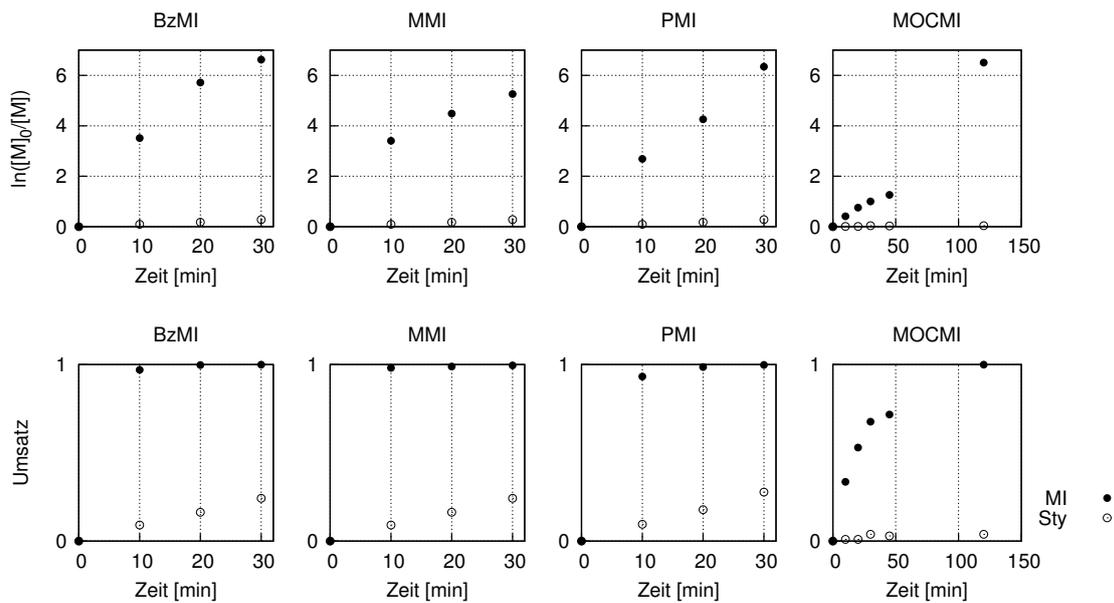


Abbildung 6-2. Umsatz-Zeit-Diagramme für die Copolymerisation von Styrol mit *N*-Benzyl- (BzMI), *N*-Methyl- (MMI), *N*-Propyl- (PMI) und *N*-Methoxycarbonyl-maleinsäureimid (MOCMI) während der ATRP bei 120 °C mit $[S]_0 : [MI]_0 : [PEB]_0 : [CuBr]_0 : [dNBipy]_0 = 100 : 3 : 1 : 1 : 2$ in halblogarithmischer (oben) und direkter Auftragung (unten) gegen die Zeit.

darstellt. Bedingungen für diese Methode, welche die integrierte Form der vereinfachten MAYO-Gleichung (Gl. 6.1) nutzt, sind die Homopolymerisierbarkeit von M_1 und die Verwendung eines deutlichen Überschusses an M_1 ($\gg 10 : 1$). Dieser Überschuss bewirkt, dass das Kettenwachstum fast ausschließlich durch Addition an das Polymerradikal mit terminalen M_1 -Einheiten (P_1^\bullet) stattfindet und der Verbrauch der Monomere durch Wachstum von P_2^\bullet vernachlässigt werden kann.¹²⁶ Die resultierende Gleichung ist

$$\log \frac{[M_1]}{[M_1]_0} = r_1 \cdot \log \frac{[M_2]}{[M_2]_0} \quad (6.1)$$

mit der sich die Steigung m nach

$$y = m \cdot x \quad (6.2)$$

mit den Monomerumsätzen ermitteln läßt. Die Steigung entspricht dem Copolymerisationsparameter r_1 . Dank der Vereinfachungen ist die Methode eine sehr einfache Möglichkeit, Copolymerisationsparameter zu bestimmen ohne die Zusammensetzung

der Copolymere genauer untersuchen zu müssen.

Für die Monomerpaare Styrol (M_1) und BzMI, PMI, MMI bzw. MOCMI (M_2) wurden diese Berechnungen durchgeführt und r_1 bestimmt (Abb. 6-3). Nur r_1 von BzMI ist direkt mit den in der Literatur bekannten Copolymerisationsparametern (Tab. 6-1) vergleichbar. Mit 0,036 stimmt der Wert sehr gut mit dem von *Oishi et al.* ermittelten Wert von 0,04 überein.¹²⁴ Beide Werte machen deutlich, dass (wie angenommen) eindeutig das Kreuzwachstum bevorzugt ist. Die anderen r_1 -Werte von Styrol weisen mit 0,033 (MOCMI), 0,044 (PMI) und 0,048 (MMI) ebenfalls auf einen minimalen Anteil an Homowachstum bei den untersuchten Copolymerisationen hin. Prinzipiell könnten die Copolymerisationsparameter für das Monomer M_2 auf die gleiche Weise bestimmt werden, doch *N*-substituierte Maleinimide erfüllen die für diese Methode nötige Bedingung nicht, dass das im Überschuss vorliegende Monomer gut homopolymerisierbar sein muss. Doch gerade diese Eigenschaft der Maleinimide zeigt, dass sie nur in einem Kreuzwachstumsschritt mit Styrol effektiv umgesetzt werden können.

N-(4-Azobenzol)-maleinimid (als eine Modellsubstanz für eine Licht-schaltbare Einheit) und *N*-Phenylmaleinimid wurden als weitere Modellsubstanzen in Gegenwart von Styrol polymerisiert. Dabei wurden die gleichen stöchiometrischen Verhältnisse wie bei den anderen Copolymerisationen verwendet und die Reaktionen nach dem merklichen Ansteigen der Viskosität (visuell begutachtet) beendet, jedoch keine Proben während der Reaktion entnommen. Die Molmassen und Polydispersitäten dieser und weiterer Copolymere lassen auf eine gute Kontrolle der ATRP schließen (Tab. 6-3).

Bei einem Verhältnis von Styrol zu *N*-substituierten Maleinimid zu Initiator von nur 100 : 1 : 1 beim Start der ATRP sollte in jede Polymerkette theoretisch ein Maleinimid-Derivat eingebaut werden. Da während der Copolymerisation ein geringer Anteil an Homowachstum auftritt, ist zu erwarten, dass auch Ketten ohne und solche mit mehr als einem Maleinimid-Derivat pro Kette entstehen. Um das zu prüfen,

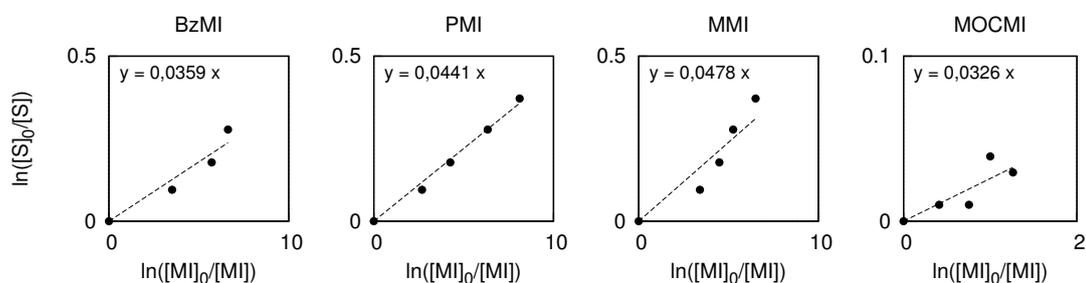


Abbildung 6-3. Jaacks-Auftragung zur Bestimmung des Copolymerisationsparameters r_1 (Styrol) bei der ATRP mit BzMI, PMI, MMI und MOCMI. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht dem Verhältnis aus Homo- zu Kreuzpolymerisation.

Tabelle 6-3. Erste über ATRP hergestellte P(S-*co*-MI) Modell-Copolymere mit kontrollierter Polymerstruktur (S:MI = 100:3)

<i>N</i> -R-maleinimid mit R =	Zeit [h]	M _n theo [g/mol]	M _n [g/mol]	M _w /M _n
Methyl	6	9700	8900	1,25
Propyl	6	9900	9600	1,21
Benzyl	6	9700	10100	1,21
Phenyl	4	7900	7500	1,31
Methoxycarbonyl	7	4500	5400	1,28
(4-Azobenzol)-	6	6030	6300	1,35

wurde ein Copolymer mit *N*-Benzylmaleinsäureimid (BzMI) synthetisiert, wobei das *N*-Benzylmaleinsäureimid vor dem Start der Polymerisation zugegeben wurde. Die Molmasse wurde dabei relativ klein gehalten (ca. 3000 g/mol), um beim MALDI-TOF-MS in einem Bereich mit einer guten Auflösung arbeiten zu können.

Abbildung 6-4 zeigt das MALDI-TOF Spektrum des Poly(S-*co*-BzMI). Auffällig war, dass die Signale nicht den einfachen Polymer-Ion-Addukten entsprechen. Sie korrelieren jedoch mit den entsprechenden Polymerketten nach einer HBr-Eliminierung am ω -Kettenende. Diese Eliminierung kann bei der Polymerisation auftreten, ist jedoch in dem Stadium der Polymerisation (ca. 1/3 Umsatz) in dem Ausmaß höchst unwahrscheinlich.¹²⁷ Gegen eine β -Eliminierung während der Polymerisation spricht auch das ¹H NMR-Spektrum des gereinigten Copolymers. Dieses zeigt zwischen δ 4,3 und 4,65 ppm ein deutliches Signal, das auf das zum Brom geminal-ständige Proton am ω -Kettendende zurückzuführen ist. Wahrscheinlicher ist eine β -Eliminierung während des Ionisationsvorganges bei der MALDI, die bei mittels ATRP synthetisierten Polystyrolen schon beobachtet wurde.^{128,129} Die sehr gute Übereinstimmung zwischen der gemessenen und berechneten Isopenverteilung des Signals einer Spezies (Abb. 6-4 unten rechts) unterstützt die Vermutung, dass HBr-eliminierte Copolymerketten vorliegen.

Die Signale im MALDI-TOF Massenspektrum entsprechen der Serie von fünf Spezies unterschiedlicher Kettenlänge. Dabei handelt es sich um Polystyrol, das 0, 1, 2, 3 bzw. 4 BzMI-Einheiten enthält. Ein näherer Blick auf Signale mit der gleichen Anzahl an Styrol-Einheiten (am Beispiel von 18 Styrol-Einheiten plus Initiator und HBr-eliminierter Endgruppe in Abb. 6-4 oben rechts) zeigt, dass die Signale mit der höchsten Intensität von den Ketten mit 1 BzMI-Einheit (der gewünschten Mikrostruktur) stammen, gefolgt von denen mit 2 BzMI-Einheiten. Da die chemische Struktur aller Spezies (egal ob mit 0, 1 oder bis zu 5 BzMI-Einheiten) annähernd gleich ist und die interpretierten Signale in einem relativ engen Bereich (800 m/z) liegen, kann die Intensität in guter Näherung

6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.

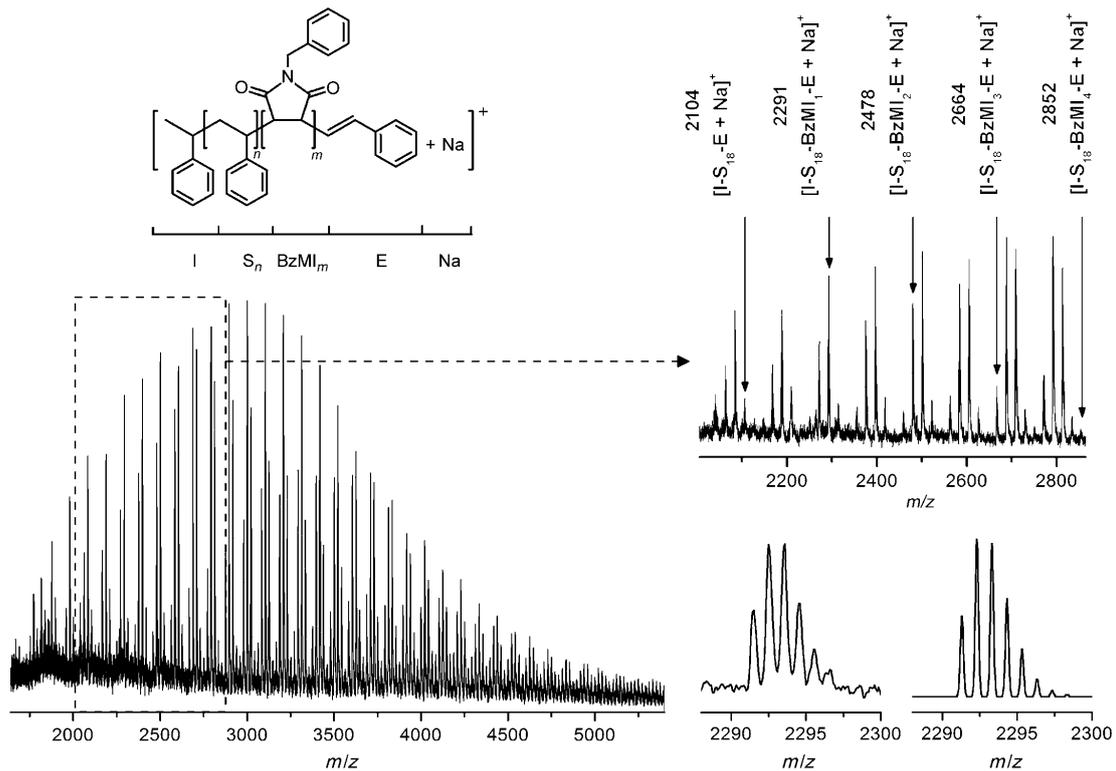


Abbildung 6-4. MALDI-TOF Spektrum eines per ATRP hergestellten P(S-co-BzMI) Modell-Copolymers mit der wahrscheinlichen Struktur der ionisierten Spezies (I: Initiatoranteil, S: Styrol, BzMI: *N*-Benzylmaleinsäureimid, E: Eliminierungsteil). Die Ausschnittsvergrößerung von m/z 2005-2865 (oben rechts) zeigt alle detektierten S_{18} -Spezies. Die Spektren unten rechts zeigen die gemessenen (links) und berechneten (rechts) Isotopenverteilungen für die Copolymer-Spezies $[I-S_{18}-BzMI_1-E + Na]^+$.

der Häufigkeit gleichgesetzt werden. Demnach entsprechen die beiden Spezies mit einer bzw. zwei BzMI-Einheiten den am häufigsten vorkommenden Ketten mit der S_{18} -Länge.

Auf den ersten Blick wird deutlich, dass auch Ketten mit drei, keinem und vier *N*-Benzylmaleinimiden (in absteigender Intensität) detektiert wurden. Deswegen wurde das gesamte Spektrum noch detaillierter analysiert und dazu jedem Signal die entsprechende Polymerspezies zugeordnet. Dabei stellte sich heraus, dass während der Polymerisation auch PS-Ketten mit 5 BzMI-Einheiten erzeugt wurden. Diese treten jedoch erst in der zweiten Hälfte des Spektrums auf.

Um zu ermitteln wie häufig Polymerketten mit einer bestimmten Anzahl an Maleinimiden vorkommen, wurden die Peakintensitäten der Signale aller Polymerketten mit gleicher Maleinimid-Anzahl aufaddiert und ihr prozentualer Anteil im Bezug auf alle Intensitäten berechnet (Tab. 6-4). Demnach ist die im gesamten Spektrum am häufigsten vorkommende Polymerspezies die mit 2 BzMI-Bausteinen im Molekül

Tabelle 6-4. Anteil der P(S-*co*-BzMI) Spezies mit gleicher *N*-Benzylmaleinimid-Anzahl (BzMI) in der Polymerkette (berechnet aus dem MALDI-TOF MS Abb. 6-4).

Spezies	\sum Intensitäten	Prozentualer Anteil
P(S _n - <i>co</i> -BzMI ₀)	2382,04	4,1
P(S _n - <i>co</i> -BzMI ₁)	17305,7	29,8
P(S _n - <i>co</i> -BzMI ₂)	22013,4	37,9
P(S _n - <i>co</i> -BzMI ₃)	12276,4	21,1
P(S _n - <i>co</i> -BzMI ₄)	3761,89	6,5
P(S _n - <i>co</i> -BzMI ₅)	378,688	0,6

(37,9%), gefolgt von der mit 1 BzMI-Baustein (29,8%). Beide bilden zusammen mit den dreifach funktionalisierten Styrolketten die Hauptfraktion aller detektierten Signale (ca. 89%). Diese Werte sind jedoch mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren, weil sich die Empfindlichkeit der Detektion beim MALDI-TOF MS in den unterschiedlichen Massebereichen unterscheiden kann. Trotzdem lassen diese MALDI-TOF-Daten auf eine sequenzkontrollierte Copolymerisation von Styrol und *N*-Benzylmaleinimid schließen, bei der eine relativ enge Verteilung von BzMI in der Styrolkette vorliegt.

Durch die möglichen Überlagerung der Spezies unterschiedlicher Kettenlänge ist es unmöglich, MALDI-TOF-Massenspektren der anderen Styrol-Maleinimid-Copolymere auszuwerten. Aus diesem Grund können für die anderen Copolymere keine konkreten Aussagen über die Maleinimid-Verteilung in den Polymerketten gemacht werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sie sich bei den anderen Maleinimiden nicht stark unterscheidet.

6.3 Positionierung von Maleinimid-Einheiten in der Polymerkette

Nachdem durch MALDI-TOF-MS und ¹H NMR der schnelle Einbau von verschiedenen Maleinimiden in eine Styrolkette durch ATRP Copolymerisation mit Styrol sichergestellt war, konnte die Position des Maleinimids innerhalb der Styrolkette variiert werden. Dazu musste zu einem spezifischen Zeitpunkt während der ATRP von Styrol eine gezielte Zugabe eines Maleinimids erfolgen. Der Zugabezeitpunkt musste so gewählt werden, dass er der gewünschten Position des Maleinimids in der Kette entsprach.

Um die Flexibilität dieses Synthesansatzes hinsichtlich der Position des Maleinimids in der Polymerkette zu zeigen, wurden drei Modellpolymere synthetisiert, bei denen auf hundert zu Beginn der Polymerisation zur Verfügung gestellte Styroleinheiten nur

6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.

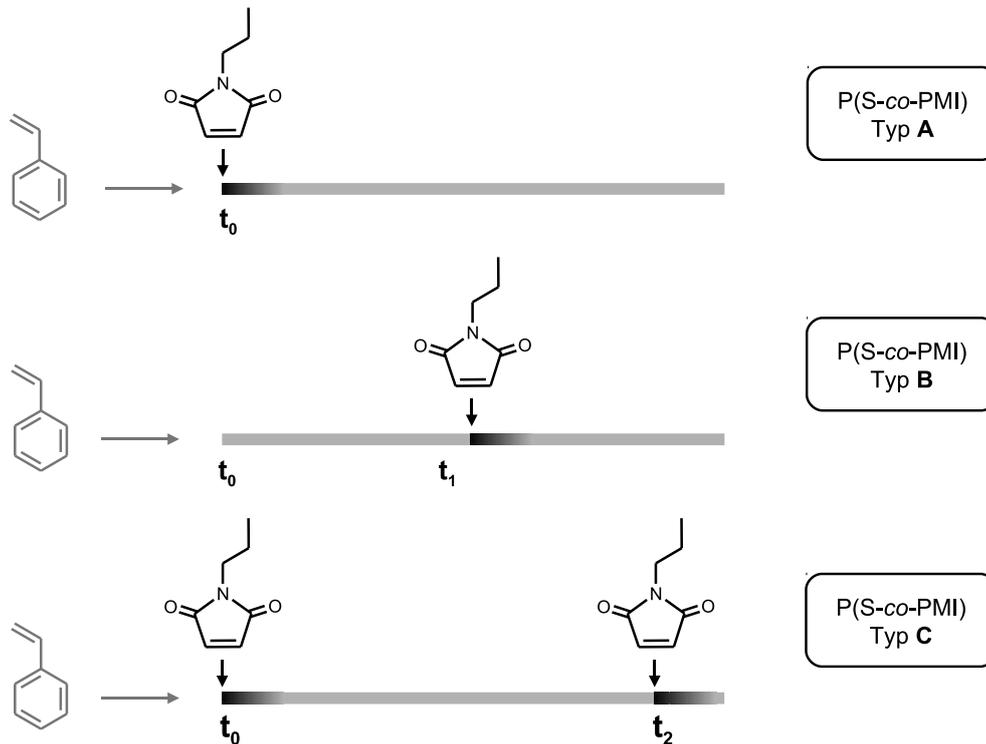


Abbildung 6-5. Synthesestrategie zur gezielten Positionierung von Maleinimid-Einheiten in einer Polymerkette durch ATRP von Styrol (100 Äq.) und *N*-Propylmaleinimid (PMI, 1 Äq. je Zugabe): direkter Umsatz beider Monomere (oben); kontrollierte Zugabe von PMI während der Polymerisation (Mitte), direkter Umsatz beider Monomere mit kontrollierter Zugabe von PMI am Ende der Polymerisation (unten).

eine PMI-Einheit je Zugabezeitpunkt kommt. Am Beispiel der Copolymerisation von Styrol mit PMI konnten so Copolymere unterschiedlicher Mikrostruktur synthetisiert werden: Polystyrol mit dem Maleinimid-Baustein am Anfang (Typ A), in der Mitte (Typ B) und an beiden Seiten der Polymerkette (Typ C, alle Typen sind schematisch in Abb. 6-5 dargestellt).

Der Typ A entspricht von der Struktur her den in Abschnitt 6.2 beschriebenen Copolymeren. Umsatzberechnungen aus den ^1H NMR-Spektren ergaben, dass bei einem Polymerisationsgrad von 10 (Styrol), bereits 96 % des *N*-Propylmaleinimids in die Polymerkette eingebaut waren. Das Copolymer hat eine Molmasse von M_n 3400 g/mol bei einem Polydispersitätsindex von 1,11 und damit eine gut kontrollierte Struktur.

Die Synthese vom Copolymer Typ B war schon schwieriger, da das PMI nicht zu Beginn der Polymerisation zugegeben werden konnte. Durch die Sauerstoffempfindlichkeit des Katalysators erschwerte sich die Handhabung der Reaktion. Das feste PMI musste in wenig Toluol vorgelöst, entgast und ohne Kontamination des Polymerisationssystems

mit Sauerstoff nach 79 min ($\approx 35\%$ Umsatz) in die Mischung injiziert werden, damit der Maleinimid-Baustein bei angestrebtem 80 % Gesamtumsatz (Styrol) in der Mitte der Kette liegt. Der Umsatz von Styrol und PMI wurde mittels ^1H NMR-Spektroskopie verfolgt (Abb. 6-6).

Zum Zeitpunkt der PMI-Zugabe betrug der Polymerisationsgrad von Styrol durchschnittlich 35. Das nächste ^1H NMR-Spektrum, für das der Reaktionsmischung 30 min nach der Zugabe ($t = 110$ min) eine Probe entnommen wurde, zeigt nur noch eine Spur der Methylenprotonen des monomeren PMI (a). Zusätzlich taucht ein breites hochfeldverschobenes Polymersignal dieser Protonen (a') auf. In dieser halben Stunde wurde nur durchschnittlich 4 weitere Styroleinheiten an das wachsende Polymer addiert. Spätestens 60 min nach der PMI-Gabe ist das PMI vollständig in die Polymerkette eingebaut (DP 42). Die Verdünnung mit Toluol verlangsamte zwar die Polymerisation, aber die Bevorzugung der Kreuzreaktion gegenüber der Homopolymersation von Styrol blieb erhalten. Aus diesen Werten ist ersichtlich, dass ein effektiver Einbau des *N*-funktionalisierten Maleinimids in die Mitte der Polymerkette gezielt gesteuert werden kann. Die Maleinimid-Einheiten erstecken sich im Durchschnitt über 8 Styroleinheiten, die sich ungefähr in Position 35 bis 42 (von 80) der Polymerkette befinden. Weiterhin weist das Copolymer eine kontrollierte molekulare Masse von $M_n = 9062 \text{ g mol}^{-1}$ (theoretisch: 8660 g mol^{-1}) und eine enge Molekulargewichtsverteilung von $M_w/M_n = 1,21$ auf.

Die Synthese des Copolymers vom Typ C nutzt die Synthesestrategien von Typ A und B in einem Ansatz. Die ATRP wurde mit Styrol (100 Äq.) und PMI (1 Äq.) gestartet. Dieses PMI wurde nach Reaktionstyp A innerhalb von 10 bis 20 min unter Bulk-Bedingungen umgesetzt (Daten nicht gezeigt). Nach 3 Stunden (62 % Styrolumsatz) wurde ein weiteres in Toluol gelöstes PMI-Äquivalent in die Reaktionsmischung injiziert. Dieses PMI-Äquivalent war zum Abbruch der Polymerisation (77 % Styrolumsatz) vollständig umgesetzt. Für das aus ca. 77 Styroleinheiten resultierende Copolymer bedeutet das, dass die erste PMI-Einheit innerhalb der ersten 10 bis 15 Styroleinheiten und die zweite PMI-Einheit innerhalb der letzten 15 Styroleinheiten eingebaut wurden. Dabei ist stark anzunehmen, dass es auch einen geringen Anteil an Ketten gibt, die an einem Ende keinen oder 2 bis 4 Maleimidbausteine enthalten (wie es anhand der MALDI-TOF Spektren von P(S-co-BzMI) in Abschnitt 6.2 gezeigt wurde).

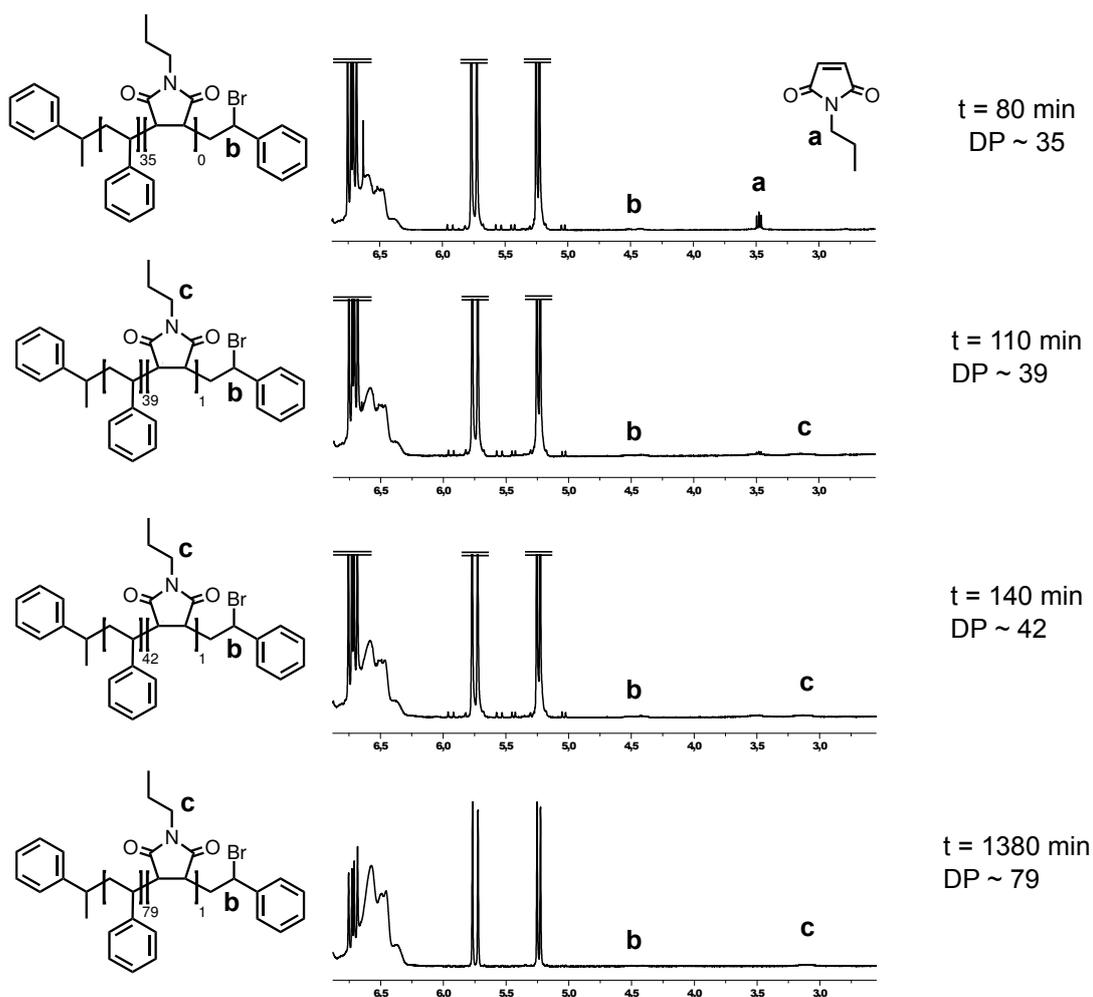


Abbildung 6-6. ^1H NMR-Spektren (Ausschnittsvergrößerung des Bereichs von 6,88-2,55 ppm) zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Synthese von P(S-co-PMI) vom Typ B (siehe Abb. 6-5).

6.4 Gezielte chemische Funktionalisierung von Styrolketten durch *N*-substituierte Maleinimide

Nachdem in den vorherigen Abschnitten gezeigt wurde, dass *N*-substituierte Maleinimide während einer ATRP von Styrol extrem schnell in die Polymerkette eingebaut werden und die Position der Maleinimide in der Kette durch den Zeitpunkt der MI-Zugabe festgelegt werden kann, geht es in diesem Abschnitt um die Eignung anderer *N*-substituierter Maleinimide zur Einführung chemischer Gruppen. Dank dieser chemischen Gruppen werden einfache Styrolketten zu funktionellen Polymeren. Dazu wurden entsprechende *N*-substituierte Maleinimide benötigt, die in *N*-Position die gewünschte chemische Funktion tragen.

Dafür wurde eine Serie aus 20 ausgewählten *N*-substituierten Maleinimiden mit unterschiedlichen Funktionen zusammengestellt (Abb. 6-7) und ihre Eignung zur Copolymerisation mit Styrol über das in Abschnitt 6.1 beschriebene ATRP-System untersucht. Eine Reihe der Maleinimide konnte käuflich erworben (1-2, 5-7, 14, 16-18), andere mussten eigens synthetisiert werden (3-4, 8-13, 15, 19-20).

6.4.1. Synthese von *N*-substituierten Maleinimiden

Zur Synthese *N*-substituierter Maleinimide werden in der Literatur eine Reihe unterschiedlicher Synthesewege beschrieben. Der am häufigsten verwendete ist die Reaktion von Maleinsäureanhydrid mit einem primären Amin in Eisessig zu einem Maleamidsäure-Derivat, das danach unter Wasserabspaltung zum entsprechenden Maleinimid umgesetzt wird (Abb. 6-8a). Der erste Schritt (1) ist dabei so effektiv, dass eine aufwendige Aufarbeitung nicht benötigt wird. Der Ringschluss (2) kann zum Beispiel mit Acetanhydrid,¹³⁰ mit Triethylamin unter azeotroper Wasserabscheidung,¹³¹ mit Hexamethyldisilazan und Lewis-Säure,¹³² mit Zinksalzen mit anschließender Säurebehandlung (ebenfalls mit azeotroper Wasserabscheidung)^{133,134} oder mit Mikrowellen¹³⁵ durchgeführt werden.

Eine besonders elegante Methode mit vergleichsweise einfacher Reaktionsführung und relativ hohen Ausbeuten ist die Umsetzung eines primärenamins mit *N*-Methoxycarbonylmaleinimid in wässriger NaHCO₃-Lösung (Abb. 6-8b).^{136,137}

Einen völlig anderen Ansatz verfolgten Walker *et al.* in der Umsetzung von Maleinimid mit einem primären Alkohol in einer Mitsunobu-Reaktion, bei der die Reaktionspartner in Anwesenheit von Triphenylphosphin und Dialkylazodicarboxylat umgesetzt werden (Abb. 6-8c).^{138,139}

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei in der Literatur bisher nicht beschriebene *N*-substituierte Maleinimide synthetisiert. Das ist zum einen ein Maleinimid mit einer Thioetherfunktion (*N*-(2-Ethylthio-ethyl)-maleinimid, **8**) und zum anderen eines mit einer Oligoethylenglykol-ähnlichen Struktur, die endständig eine *tert*-Butyl-geschützte Carboxylgruppe enthält (*tert*-Butyl 3-[2-(2-(2-maleimidoethoxy)ethoxy)ethoxy]propionat, **19**). Für beide Synthesen wurde die Zinksalz-Methode mit anschließender Säurebehandlung gewählt und als Ein-Topf-Synthese nach Abb. 6-8a durchgeführt.¹³³ Die Ausbeute ist gering, aber es wurde genug Material erhalten um eine Copolymerisation mit Styrol durchführen zu können.

Desweiteren wurden vier Maleinimide nach entsprechenden Literaturangaben synthetisiert: *N*-4-(Hydroxy)phenyl-maleinimid, *N*-Propargyl-maleinimid, *N*-(2-(AminotBoc)ethylen)-maleinimid und *N*-Benzyloxycarbonylmethyl-maleinimid (**13**, **4**, **15** und

Teil III. Ergebnisse und Diskussion

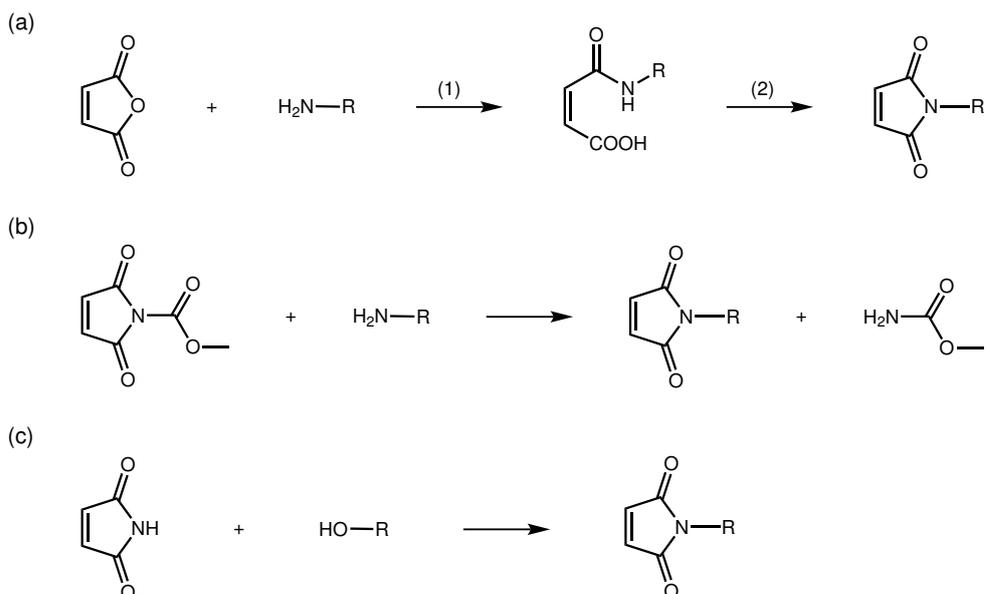


Abbildung 6-8. Synthesewege zu *N*-substituierten Maleinimiden: (a) Reaktion von primären Aminen mit Maleinsäureanhydrid zum Maleamidsäure-Derivat mit anschließendem Ringschluss unter Wasserabspaltung, (b) Reaktion primärer Amine mit *N*-Methoxycarbonylmaleinimid, (c) *Mitsunobu*-Reaktion von primären Alkoholen mit Maleinimid.

Lewis-Säure (ZnBr_2) und HMDS erfolgte.¹⁴¹ Verbindung **15** wurde über den Weg nach Abbildung 6-8b erhalten.

6.4.2. Copolymerisation der *N*-funktionalen Maleinimide mit Styrol

Die zwanzig zusammengestellten Maleinimide stellen eine repräsentative Auswahl unterschiedlicher Substituenten dar, die für funktionelle Polymere geeignet erscheinen (Abb.6-7). Die einfachsten Strukturen bilden aromatische Gruppen und Alkylsubstituenten: *N*-Methyl-maleinimid (**1**), *N*-Propyl-maleinimid (**2**), *N*-Decyl-maleinimid (**3**), *N*-Phenyl-maleinimid (**5**) und *N*-Benzyl-maleinimid (**6**).

N-Propargyl-maleinimid (**4**) wurde als Modellschubstanz mit einer reaktiven Einheit ausgewählt, die von beachtlichem Interesse insbesondere als Reaktionspartner bei der *Sonogashira*- oder *Glaser*-Kupplung und der CuAAC im Polymerdesign ist. Die nächste Teilgruppe der Serie (**8-12**) bilden Maleinimide mit Heteroatomen in der Seitenkette (Thioether, fluorinierte aromatische Substituenten). Andere Maleinimide wurde zur Einführung interessanter funktioneller Gruppen in das Polymerrückgrat ausgewählt, mit denen gegebenenfalls weitere chemische Reaktionen durchgeführt werden können: Hydroxy- (**13**), Amin- (**15**) und Carbonsäure-Funktion (**19, 20**). Da

6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.

freie Carbonsäuren und primäre sowie sekundäre Amine problematisch in der ATRP sind, weil sie mit dem Katalysatorsystem interagieren können, wurden geschützte Versionen dieser funktionellen Gruppen verwendet: ein tBOC-geschütztes Amin und jeweils eine *tert.*-Butyl- bzw. Benzyl-geschützte Carbonsäure.

Alle Maleinimide wurden im Folgenden auf ihre Eignung zur Copolymerisation mit Styrol untersucht, indem sie mit dem Styrol vor dem Start der Masse-Polymerisation gemischt wurden (Typ A, siehe Abschnitt 6.3). Die Mischung wurde unter den zuvor ermittelten Bedingungen (Tabelle 6-2) umgesetzt. Nach einer Stunde wurde der Umsatz von Styrol und Maleinimid kontrolliert, die Polymerisation nach 5 h beendet und der Umsatz von Styrol erneut über ^1H NMR-Spektroskopie überprüft (falls nicht anders angegeben) und nach der Aufreinigung (Fällung in Methanol, Trocknung bei 40-50 °C unter Vakuum) SEC-Analysen durchgeführt.

In den meisten Fällen werden Copolymere mit kontrollierten molaren Massen und engen Molekulargewichtsverteilungen erhalten (Tab. 6-5). Weiterhin konnte für Maleinimide, die ein ^1H NMR-Signal außerhalb der Polymersignale ergeben, das bevorzugte Kreuzwachstum experimentell bestätigt werden (**1-4**, **6-8**, **15-17** und **20**).

Im Allgemeinen konnten dafür die Methylenprotonen neben der Imidfunktion verwendet werden, die ein Signal im Bereich von δ 3-4 ppm erzeugen. Für die Maleinimide **7**, **16** und **17** wurden die Methylesterprotonen bei 3,93 ppm, die Azobenzoprotonen bei 7,9-8,05 ppm bzw. die Pyrenprotonen bei 7,8-8,3 ppm verfolgt. Bei einigen anderen Fällen (**5**, **9-13**) konnte die Kinetik nicht mittels ^1H NMR-Spektroskopie verfolgt werden. Für einen Teil dieser Copolymere wurde der Einbau des betreffenden Maleinimids anhand der NMR-Spektren der aufgereinigten Polymere bestätigt.

Das trifft zum Beispiel auf die fluorinierten Maleinimide zu, deren typische ^{19}F NMR-Signale in den Polymerspektren gefunden wurden (**9**: -63,1 ppm, **10**: -63,2 ppm, **11**: -63,5 ppm und **12**: -142,5, -151,6, -161,3 ppm).¹⁴² Der Einbau von **14** bzw. **19** konnte ebenfalls nur so nachgewiesen werden, weil sich die Methylenoxy- und Methoxy-Protonen (**14**) bzw. die Methylenoxy- und *tert.*-Butyl-Protonen (**19**) des jeweiligen Monomers nicht von den Polymersignalen unterscheiden lassen.

Einige Maleinimide erwiesen sich als problematisch für die ATRP-Copolymerisation mit Styrol, weil sie mit dem Katalysatorsystem wechselwirken. So führte Maleinimid **4** zu schlecht definierten Copolymeren mit breiten Molmassenverteilungen und bimodalen SEC-Elugrammen. Der Kontrollverlust der Polymerisation ist sehr wahrscheinlich auf Kupplungsreaktionen unter Beteiligung der endständigen Alkinfunktion zurückzuführen.^{143,144} Das bestätigen Berichte über andere Monomere, die ungeschützte Alkingruppen enthalten und radikalische Polymerisationen beeinflussen können.^{145,146} Dieses Problem könnte leicht beseitigt werden, indem man zum Beispiel eine Trimethylsilyl-

Tabelle 6-5. Charakterisierung der per ATRP synthetisierten P(S-co-MI) Copolymere mit diversen chemischen Funktionen (S:MI = 100:1)

MI	Umsatz _{1h} [% Styrol]	Umsatz _{1h} [% MI]	Umsatz _{5h} [% Styrol]	M _n [g/mol]	M _w /M _n
1	22	>99 ^a	51	5500	1,06
3	34	>99 ^b	62	6800	1,24
4	20	>99 ^b	28	5100	1,70
5	29	^c	≈ 45 ^d	5100	1,21
7	8	>99 ^a	≈ 20 ^d	3600	1,16
8	32	>99 ^b	44	4870	1,19
9	–	^c	76	8850	1,10
10	–	^c	75	8800	1,13
11	–	^c	60	6150	1,07
12	10	^c	22	2700	1,21
13	7	^c	15	2100	1,19
14	13	^c	27	3300	1,23
15	23	>99 ^b	41	4600	1,24
16	27	^c	52	5900	1,22
17	10	^c	35	4050	1,28
18	–	–	51	4850	1,14
19	–	–	85	9700	1,14
20	32	>99 ^b	83	9400	1,13

Für die Berechnung der Umsätze wurden die Signale aus den ¹H NMR-Spektren verwendet: ^a Methyl-Protonen, ^b Methylen-Protonen in α-Position zum Stickstoffatom des Maleinimids, ^c kein geeignetes NMR-Signal zur Berechnung des MI-Umsatzes vorhanden; ^d gravimetrisch ermittelt

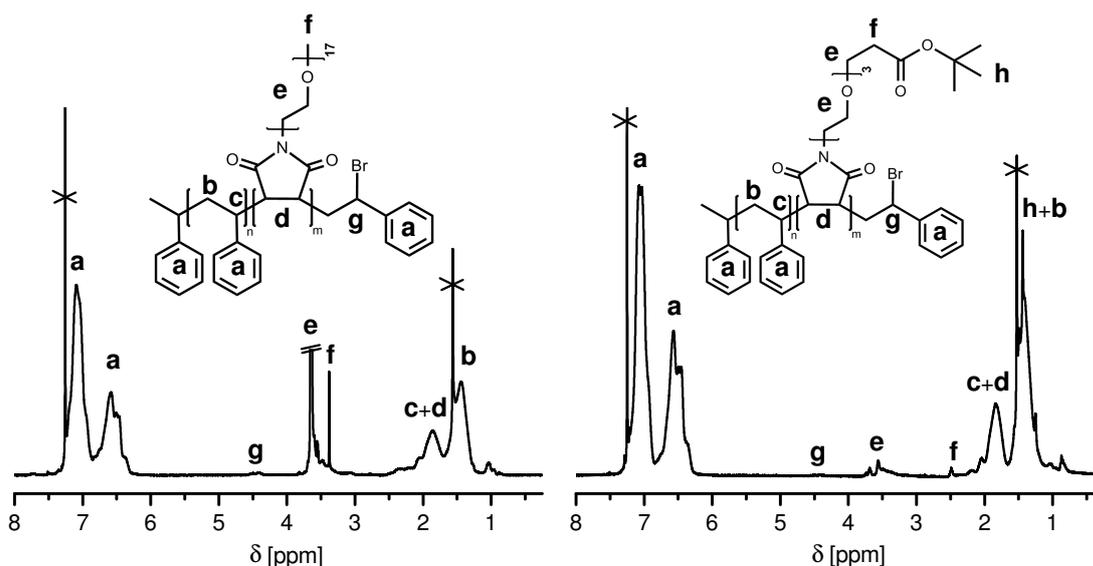


Abbildung 6-9. ¹H NMR-Spektren der aufgereinigten Copolymere P(S-co-14) (links) und P(S-co-19) (rechts) in CDCl₃, aufgenommen bei RT.

oder Tri-*iso*-propylsilyl- geschützte Version eines Acetylen-funktionalisierten Maleinimids verwendet.

Maleinimid **13** führte in der Polymerisation mit Styrol zu niedrigen Ausbeuten. Ursache für dieses Verhalten könnte eine Inhibierung sein, die nach einem Phenol-gesteuerten Mechanismus abläuft. *Ishizu et al.* berichteten über eine erfolgreiche Polymerisation eines Styrolmakromonomers mit **13**.¹⁴⁷ Da es sich dabei jedoch um eine freie radikalische Polymerisation handelt, ist diese Methode nicht auf das hier vorliegende Problem anwendbar (wie in Abschnitt 2.1 erläutert, ist eine kontrollierte Polymerisationsmethode Bedingung).

Das *N*-substituierte Maleinimid **18** war extrem schlecht löslich, besonders in apolaren Medien. Deshalb war das Polymerisationsgemisch mit Styrol heterogen. Das führte in Massepolymerisation zu einem unvollständigen Einbau von Maleinimid **18** in das Polymerrückrat.

Offensichtlich konkurrieren mehrere stickstoffhaltige Gruppen mit dem 4,4'-Dinonyl-2,2'-bipyridin-Ligand (dNBipy) des ATRP-Katalysatorsystems um die Koordination mit Cu^I: die Hydrazin-Spacergruppe bzw. die harnstoffähnliche Gruppe und die Thioethergruppe im Biotin. Diese Hypothese wird von der Beobachtung gestützt, dass die Mischung schnell dunkelgrün wurde (was auf eine Zerstörung des sonst dunkelbraun erscheinenden Cu^I-dNBipy-Komplexes hinweist). Dieses Problem könnte durch die Verwendung eines anderen Spacers behoben werden, weil die Hydrazingruppe vermutlich die Gruppe mit dem stärksten Koordinationsvermögen mit dem Übergangsmetall des Katalysators (Cu^I) ist.

6.5 Sequenzielle Funktionalisierung mit 4 unterschiedlichen Maleinimiden

Um vier unterschiedliche chemische Funktionen in eine Polymerkette einzubauen, wurde das Polymerisationssystem aus Abschnitt 6.1 zur Copolymerisation von Styrol gewählt und die Maleinimide zum gewünschten Zeitpunkt und in der gewünschten Reihenfolge zu der Polymerisationsmischung gegeben (Konzept: siehe Abb. 6-10).

Um den Umsatz der Monomere per ¹H NMR-Spektroskopie zu verfolgen, wurden Maleinimide ausgewählt, deren Signale ausserhalb der Styrolsignale (Monomer und Polymer) liegen. Abbildung 6-11 zeigt ein typisches ¹H NMR-Spektrum, das zum Zeitpunkt t₁ (vgl. Abb. 6-10 und 6-12) aufgenommen wurde. Der ideale Bereich für die Maleinimide liegt zwischen δ 5,25-2,55 ppm und ist gelb gekennzeichnet. Zusätzlich sollten die Signale der verschiedenen Maleinimide sich nicht überlagern. Damit fiel

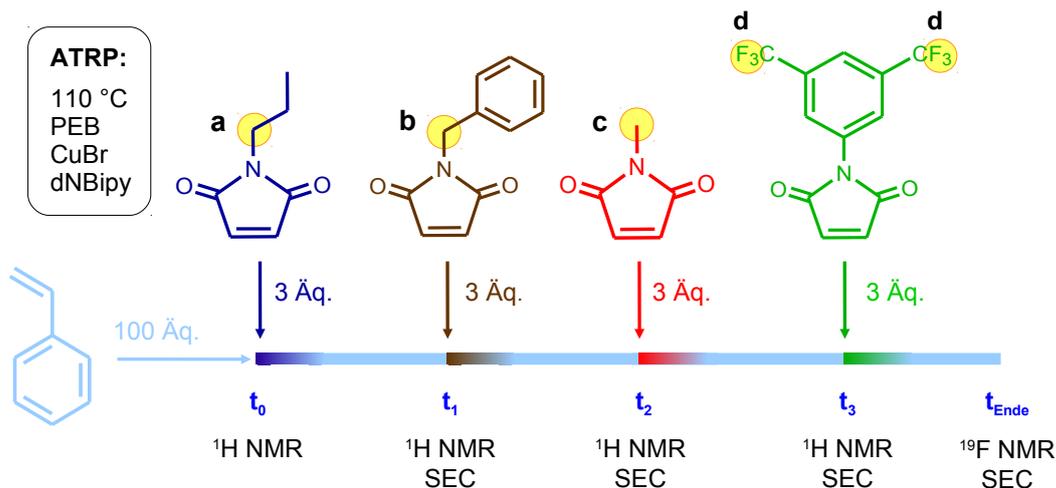


Abbildung 6-10. Konzept zur Erzeugung einer vorgegebenen Reihenfolge aus chemischen Funktionen durch sequenzielle Zugabe von unterschiedlichen *N*-substituierten Maleinimiden (v.l.n.r. *N*-Propyl-, *N*-Benzyl-, *N*-Methyl- u. *N*-[3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl]-maleinimid) während einer ATRP von Styrol. Der Umsatz des Styrols und der Maleinimide (Gruppen a-d mit gelben Markierungen) lassen sich über ^1H NMR- bzw. ^{19}F NMR-Spektroskopie verfolgen.

die Wahl der ersten drei Maleinimide auf PMI, BzMI und MMI (**2**, **6** und **1**). Bei TFMPMI (**11**) als viertes *N*-substituiertes Maleinimid ließ sich der Umsatz nicht direkt verfolgen, aber der Einbau konnte später mit Hilfe der ^{19}F NMR-Spektroskopie des aufgereinigten Copolymers nachgewiesen werden.

Über MALDI-TOF MS von P(S-*co*-**6**) konnte bereits gezeigt werden, dass bei der Zugabe von einer Einheit *N*-substituierten Maleinimid je Styrolkette auch ein geringer Anteil Homopolymer entsteht (Abschnitt 6.3). Um sicherzustellen, dass von den zugegebenen Maleinimiden mindestens eines in die Polymerkette eingebaut wird, wurden 3 Einheiten Maleinimid (anstatt 1 Einheit) pro Kette verwendet. Das hatte den weiteren Vorteil, dass intensivere ^1H NMR-Signale erhalten wurden.

Abbildung 6-12 zeigt den für die Maleinimide interessanten Bereich des ^1H NMR-Spektrums von 5,0 bis 2,55 ppm zu unterschiedlichen Zeiten der ATRP von Styrol. Die Zeitpunkte stimmen mit denen im Konzept (Abb. 6-10) überein. Zum Start der Polymerisation (t_0) lagen nur Styrol und PMI (Tripletts bei 3,5 ppm) vor. Nach einer Stunde wurde BzMI (gelöst in wenig Toluol, siehe Abschnitt 6.3) zugegeben und sofort eine Probe für die Analytik entnommen (t_1). Das ^1H NMR-Spektrum zeigt das noch nicht umgesetzte BzMI bei 4,67 ppm (Singulett) und das zu diesem Zeitpunkt vollständig in die wachsende Polymerkette eingebundene PMI als breites Signal bei 3,3-3,0 ppm. Nach weiteren 1 h 45 min (t_2) war das scharfe BzMI-Monomersignal durch ein breites Signal des eingebauten BzMI (4,6-4,1 ppm) ersetzt und das Methylprotonensignal

6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.

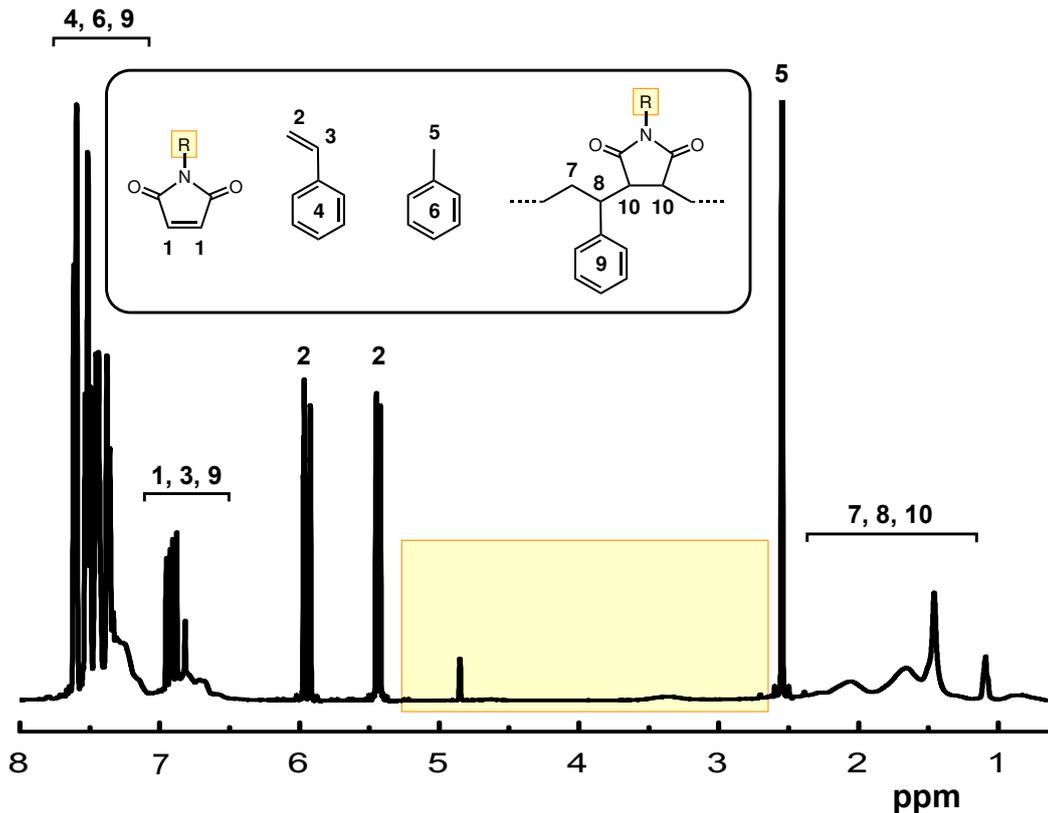


Abbildung 6-11. Typisches ^1H NMR-Spektrum während einer ATRP von Styrol mit sequenzieller Maleinimid-Zugabe. Der ideale Bereich zur Verfolgung des Umsatzes der Maleinimide ist gelb gekennzeichnet. Der Styrol-Umsatz läßt sich mit Hilfe der Signale 2 und 9 (7,2-6,5 ppm) berechnen. (Dieses Spektrum wurde zum Zeitpunkt t_1 (vgl. Abb. 6-10 und 6-12) aufgenommen).

des soeben zugegebenen MMI zu erkennen (Singulett bei 3 ppm). Letzteres war nach weiteren 3 h (t_3) umgesetzt und ergab ein ebenfalls breites Signal bei 2-3 ppm, was auf einen vollständigen Umsatz des MMI hindeutet. 15 Minuten später wurde auch das letzte Maleinimid (TFMPMI) zugegeben und die Polymerisation insgesamt 21 h fortgesetzt. Das ^{19}F NMR-Spektrum des aufgereinigten P(S-co-2-co-6-co-1-co-11) Copolymers zeigt, dass auch TFMPMI in die Polystyrolkette eingebaut wurde (-63 ppm, t_{Ende}).

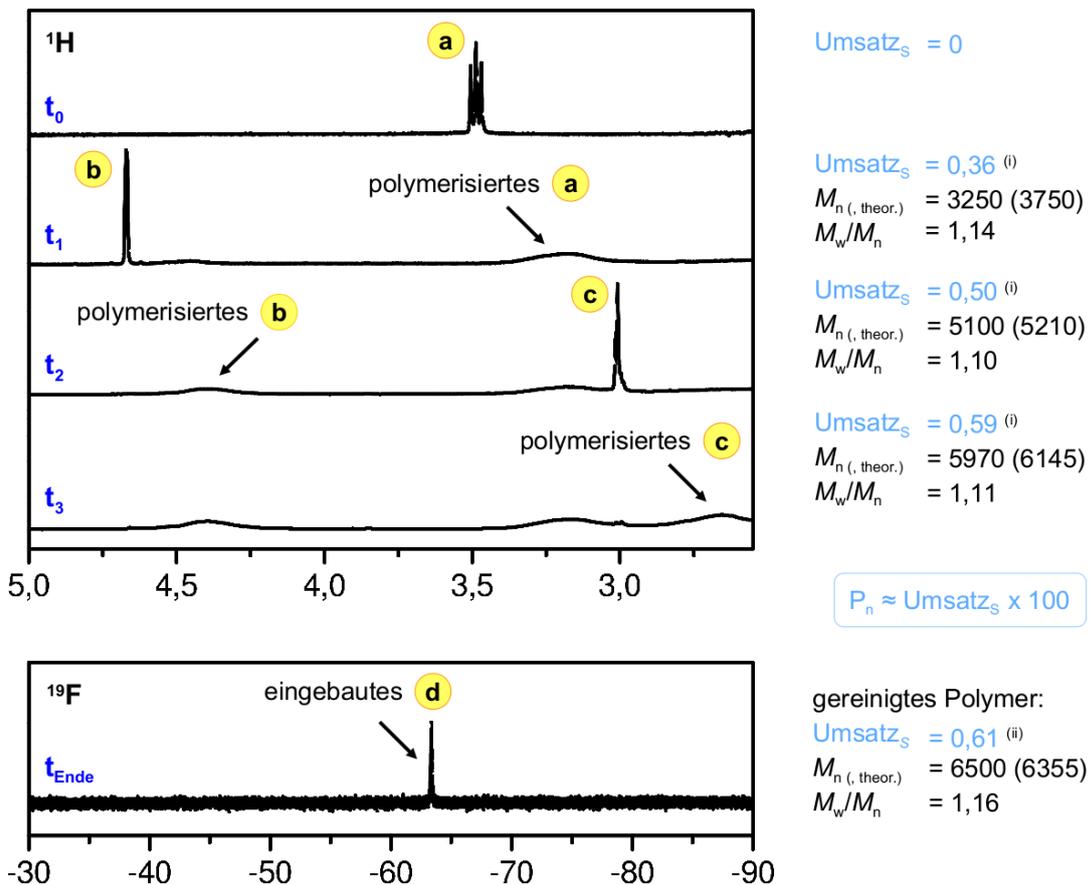
Der kontinuierliche und kontrollierte Ablauf der Polymerisation ist für den sequenziellen Einbau der Maleinimide von entscheidender Bedeutung. Dass die Polymerisation kontinuierlich abläuft, war schon auf den ^1H NMR-Spektren der Proben zu erkennen, die der Reaktionsmischung während der ATRP entnommen wurden. SEC-Untersuchungen bestätigten diese Ergebnisse durch stetige Zunahme der Molmasse (siehe Abb. 6-12, rechts).

Die über den Umsatz des Styrols ermittelten theoretischen Molmassen ($M_{n, \text{theor.}}$)

Teil III. Ergebnisse und Diskussion

stimmen sehr gut mit den per SEC bestimmten Molmassen (M_n) überein. Diese Übereinstimmung und die relativ engen Molmassenverteilungen von 1,10-1,16 lassen auf einen kontrollierten Ablauf der Polymerisation schließen. Die besonders gute Übereinstimmung der Molmassen ist teilweise auch darauf zurückzuführen, dass die Kalibrierung der SEC mit Polystyrol-Standards erfolgte. Das ist für ein Polymer, das fast ausschließlich aus Polystyrol besteht, ideal.

Auf diesem Wege konnte bewiesen werden, dass der Einbau vier unterschiedlicher Maleinimide in der vorgegebenen Sequenz PMI-BzMI-MMI-TFMPMI in die Polymerkette erfolgt ist, da zum Zeitpunkt jeder Maleinimid-Zugabe das zuvor vorgelegte Maleinimid umgesetzt war, während gleichzeitig eine kontinuierliche und vor allem kontrollierte Polymerisation des Styrols erfolgte.



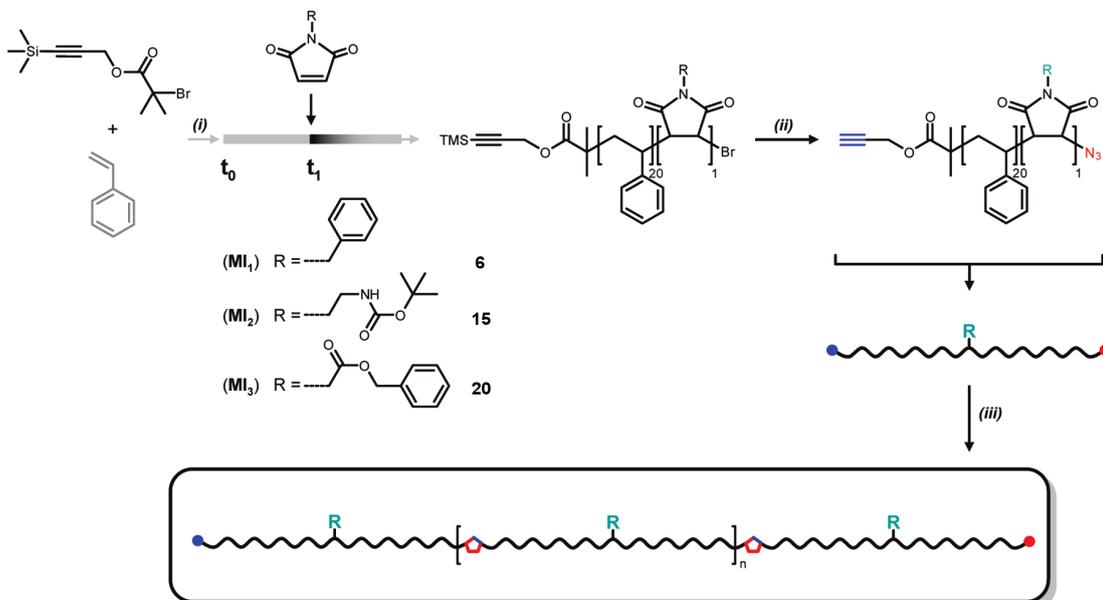
(i) anhand der Integrale im ^1H NMR berechnet; (ii) über die Ausbeute des gereinigten Copolymers berechnet

Abbildung 6-12. ^1H NMR-Spektren im Bereich von 5,0-2,55 ppm zu verschiedenen Zeitpunkten einer ATRP von Styrol mit sequenzieller Zugabe von PMI, BzMI, MMI und TFMPMI. Die Zeitpunkte (t_0 - t_{Ende}) und die beobachteten Gruppen (a-d, gelb) stimmen mit denen im Konzept (Abb. 6-10) überein.

6.6 Funktionalisierung von Oligomerbausteinen für modular aufgebaute periodische Polymere

In Zusammenarbeit mit *Marie-Alix Berthet* konnte ein Beispiel für den möglichen Einsatz von Maleinimid-funktionalisierten Polystyrolbausteinen demonstriert werden. Die Maleinimid-funktionalisierten Polystyrolbausteine wurden als Wiederholungseinheit für periodisch aufgebaute Polymere verwendet.

Abbildung 6-13 zeigt die entsprechende Synthesestrategie, in der die ATRP von Styrol durch einen Initiator mit Trimethylsilyl-geschützter Alkinfunktion initiiert und das jeweilige *N*-substituierte Maleinimid (1 Äq. im Verhältnis zum Initiator) bei halbem Umsatz in die Polymerisationsmischung injiziert wurde. Nach der Aufreinigung wurden Copolymere vom Typ B (siehe Abschnitt 6.3) mit ungefähr 16-18 Styroleinheiten erhalten (i). MALDI-TOF Spektren eines so synthetisierten P(S-co-6) bestätigten, dass die PS-Segmente eine (die gewünschte Anzahl) oder zwei BzMI-Bausteine enthalten und dass Segmente ohne oder mit 3 BzMI-Bausteinen geringe Nebenprodukte sind (Abb. 6-14).



(i) Massepolymerisation bei 110 °C mit CuBr, PMDETA; (ii) verschiedene mögliche Synthesewege; (iii) CuAAC bei RT mit CuBr, PMDETA in THF

Abbildung 6-13. Funktionalisierung von Oligomerbausteinen für modular aufgebaute periodische Polymere.

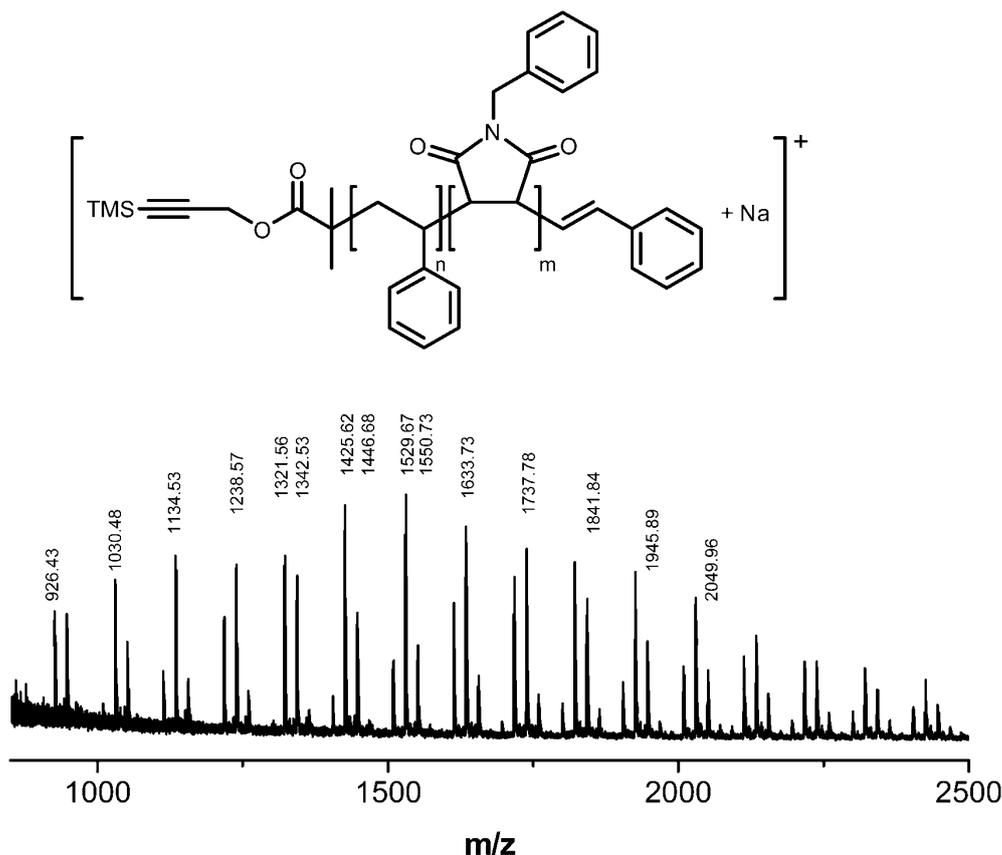


Abbildung 6-14. MALDI-TOF Massenspektrum eines P(S-*co*-BzMI) Copolymers mit mittelständiger BzMI-Funktionalisierung (Typ B, Abschnitt 6.3). Die m/z -Werte stimmen mit der abgebildeten Hauptserie der ionisierten Form der Copolymerspezies überein (Das ω -ständige Br wurde während der Ionisation als HBr eliminiert).

Während SEC-Daten eines weiteren P(S-*co*-6) eine gute Kontrolle über die Polymerisation und damit auch der Molmasse bestätigen ($M_n = 2880$ g/mol, $M_w/M_n = 1,16$), zeigten ^1H NMR-Spektren dieses Segments mit insgesamt 16 Styroleinheiten, dass die BzMI-Einheit(en) zwischen der 9. und 13. Styroleinheit vollständig in die Polymerkette eingebaut wurden.¹⁴⁸

Diese kurzen durch *N*-substituierte Maleimide funktionalisierte PS-Segmente konnten beispielsweise über die Substitution der ω -ständigen Br-Gruppe durch ein Azid und anschließender Entschützung der Alkingruppe in α -Alkin- ω -Azid-funktionalisierte Segmente umgewandelt werden (*ii*), die dann in einer CuAAC-Stufenwachstumsreaktion mit Cu^{I} und PMDETA zu periodischen Polymeren umgesetzt wurden (*iii*).

Die Substitution des Bromids durch Azid wurde anhand von FTIR- (neue Azid-Bande bei 2094 cm^{-1}) und ^1H NMR-Spektren (Verschiebung des geminalen Protons von 4,2-4,5 ppm auf 4,2-3,7 ppm) bestätigt. Nach dem Entfernen der TMS-Schutzgruppe war das entsprechende TMS-Signal im ^1H NMR-Spektrum bei 0,2 ppm (fast) ver-

6. Monomersequenzkontrolle und Funktionalisierung in radik. Polym.

schwunden und das Alkin-Proton erzeugte ein neues Signal bei 2,3 ppm. Die nicht ganz vollständige Entschützung der Acetylengruppe wirkte sich auf die Polymerisation der Segmente nicht nachteilig aus, weil unter Polymerisationsbedingungen (Polymersegment : CuBr : PMDETA = 1 : 0,8 : 0,8, 24 h Rühren bei RT in THF) eine simultane Entschützung der Alkingruppen stattfindet.

Die Bildung der periodischen Copolymere wurden durch ^1H NMR-Spektren und SEC-Chromatogramme bestätigt. Das Signal bei 5,25-4,85 ppm (^1H NMR) wird durch das (einzige) Proton am Triazolring (in α -Position zum N_1) verursacht und läßt auf die Bildung des Triazolrings schließen. In den SEC-Chromatogrammen ist zu erkennen, dass die Click-Stufenwachstumsreaktion zu Produkten mit höherer Molmasse führten. Abbildung 6-15 zeigt dieses Wachstum am Beispiel der mit BzMI bzw. mit Maleinimid **20** (vgl. Abb. 6-7) funktionalisierten α -Alkin- ω -Azid-Polystyrolsegmente.

In diesen Chromatogrammen ist auch zu sehen, dass nach 24 h ein Teil der reaktiven Polystyrol-Segmente nicht reagiert hat oder intramolekulare Reaktionen stattfanden. Eine Analyse der Peakflächen ergab, dass dieser niedermolekulare Anteil der Peakschulter ungefähr 10 % beträgt. Folglich konnten 90 % der reaktiven PS-Segmente zu Ketten mit Molmassen umgesetzt werden, die einer Länge von vier bis fünf funktionalisierten Segmenten entsprechen. Laut Carothers Gesetz für Monomere mit zwei funktionellen Gruppen

$$P_n = \frac{1}{1 - \text{Umsatz}} \quad (6.3)$$

müsste bei 90 % Umsatz der Polymerisationsgrad P_n 10 betragen. Dazu muss man sagen, dass die erhaltenen Polymere nicht einfach zu charakterisieren sind und die Abschätzung des Umsatzes über die Flächen im SEC-Chromatogramm nicht so genau ist. Dabei sind Fehler im Bereich von 10 % durchaus möglich. Nimmt man zum Beispiel einen Umsatz von 80 % an, erhielte man nur noch einen Polymerisationsgrad von fünf (wie beobachtet). Außerdem gilt dieses Gesetz nur, wenn die Konzentration beider funktioneller Gruppen gleich groß ist. Die Konzentrationen könnten sich deshalb unterscheiden, weil nicht alle Bromid-Einheiten durch Azid substituiert bzw. die Alkin-Einheiten nicht quantitativ entschützt sein könnten. Dies hätte ebenfalls einen niedrigeren Polymerisationsgrad zur Folge.

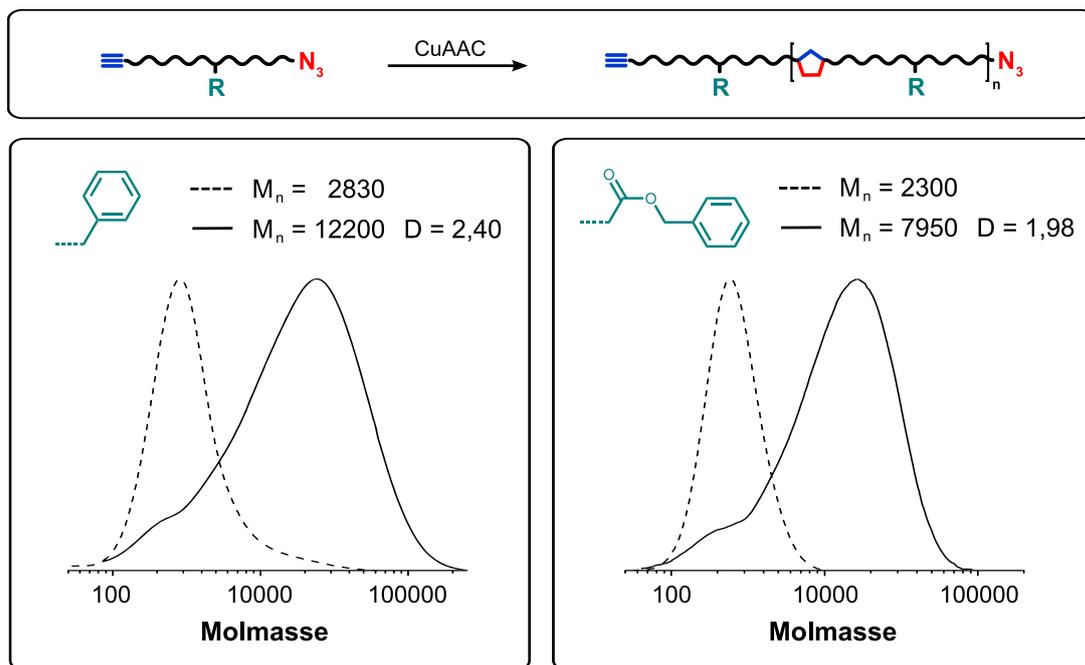


Abbildung 6-15. SEC-Chromatogramme der durch N-Benzyl- bzw. N-Benzylcarbonylmethyl-Maleinimid funktionalisierten α -Alkin- ω -Azid-Styrolbausteine (links bzw. rechts) vor (gestrichelte Linie) und nach der Click-Stufenwachstumsreaktion zu periodischen Copolymeren.

KAPITEL 7

Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten an einem löslichen Polymerträger

Das Ziel dieses Teiles der Arbeit ist es, die Nützlichkeit der Flüssigphasensynthese zur Herstellung synthetischer Polymere zu zeigen. Dazu sollen (wie in Abbildung 2-2 gezeigt) Modell-Oligomere mit abwechselnden polaren und apolaren Segmenten an einem löslichen Polymerträger ohne die Verwendung von Schutzgruppen synthetisiert, isoliert und charakterisiert werden.

Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Entwicklung eines ATRP-Initiators mit Linkereinheit, der es ermöglicht, jegliche mittels ATRP polymerisierbare Monomere zur Trägersynthese verwenden zu können (Breite der Einsetzbarkeit), den Trägern eine wohldefinierte Größe zu geben und das am Träger synthetisierte Oligomer wieder vom Träger trennen zu können.

7.1 Synthese der Polymerträger

7.1.1. Linearer PS-Träger ohne Linker (Typ 1)

Dieser Träger soll zwei Aufgaben erfüllen, er ist neben der Trägerfunktion während der Synthese fester Bestandteil der Polymerarchitektur. Damit sind die Anforderungen an einen solchen Support an Kontrolle der Molmasse und Molmassenverteilung weitaus größer als bei einem klassischen Support, der nach der Synthese abgespalten und nicht weiter verwendet wird. Prinzipiell müsste sich solch ein Support mit jeder kontrollierten Polymerisationstechnik herstellen lassen. In dieser Arbeit wurde dafür ATRP verwendet, weil bei entsprechender Reaktionsführung das endständige Bromid auch bei höheren Ausbeuten als Endgruppe erhalten bleibt. Außerdem läßt sich das Bromid relativ leicht austauschen, weil es eine gute Abgangsgruppe in einer nukleophilen Substitution ist.

Teil III. Ergebnisse und Diskussion

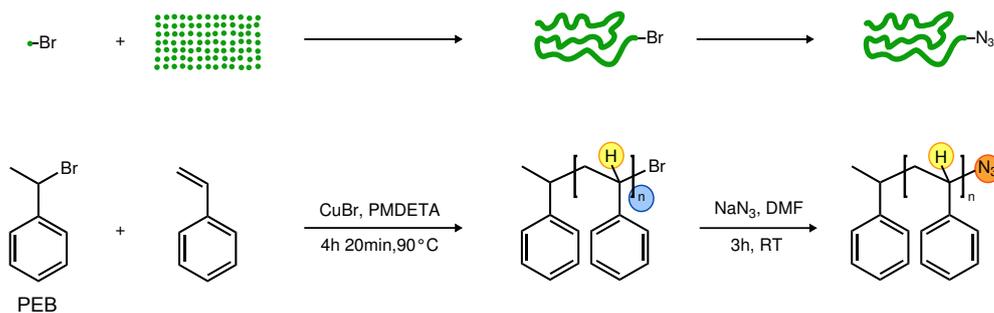


Abbildung 7-1. Synthese eines permanent bindenden Trägermaterials (ohne Linker) für die Flüssigphasensynthese: durch Phenylethylbromid (PEB) initiierte ATRP von Styrol mit anschließender nukleophiler Substitution des Bromids durch ein Azid. ^1H NMR-Spektroskopie (gelb), SEC (blau) und FT-IR-Spektroskopie (orange) bestätigen die erfolgreiche Synthese (Synthetisiert von *Zoya Zarafshani*).

Der Polystyrol-Block des Supports wurde mittels ATRP, welche mit PEB initiiert wurde, synthetisiert. Die Azid-Funktion wurde anschließend über eine nukleophile Substitution des endständigen Bromids in das ω -Kettenende eingeführt.^{80,149} SEC-Messungen indizieren einen wohldefinierten PS-Block mit $M_n \approx 3900$ g/mol und $M_w/M_n \approx 1,13$. Die vollständige ^1H NMR-Verschiebung des zum Brom geminal ständigen Protons von δ 4,3-4,65 ppm nach 4,05-3,9 ppm und die markante Azid-Bande im IR-Spektrum ($\nu = 2105 \text{ cm}^{-1}$) bestätigen den quantitativen Umsatz zum ω -Azid-funktionalisierten Polystyrols.

7.1.2. PS-Trägerharz für die Festphasensynthese (Typ 2)

Für die Festphasensynthese steht heutzutage eine Vielzahl an Harzen und Linker-Typen zu Verfügung.²⁴ Für die Synthesen wurde ein klassisches PS-Harz mit Wang-Linker ausgewählt. Da für den löslichen Polymersupport PS als Träger geplant war, sollte der Festphasensupport aus dem gleichen Material bestehen, um Einflüsse aufgrund der unterschiedlichen Materialien weitestgehend auszuschließen. Für den Linker standen mehrere Optionen zur Auswahl: photolabile, reduktiv/oxidativ spaltbare Linker oder Linker, die mit Hilfe von Metallen gespalten werden. Obwohl prinzipiell möglich, schieden letztere schon wegen des erhöhten Reinigungsaufwandes (und Preises) aus. Für die Handhabung von photolabilen Linkern fehlte das entsprechende Bestrahlungsequipment. Ausschlaggebend für die Verwendung des Wang-Linkers 4-Hydroxymethylphenoxyessigsäure (HMPA) war letztendlich die Verfügbarkeit dieses Linkers in ungebundener Form (für die Flüssigphasensynthese) und die Abspaltbarkeit unter relativ milden Bedingungen. Dabei handelte es sich um einen unter milden sauren Bedingungen spaltbaren Linker, wobei sich mild auf HBr-freie Behandlung bezieht.

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

Der Support war mit einer Bromid-Funktion ausgestattet, die über eine nukleophile Substitution in eine Azid-Funktion umgewandelt wurde (Abb. 7-2). Die quantitative Substitution wurde durch ein FT-IR-Spektrum des Harzes (zusätzliche Bande bei 2084 cm^{-1}) und einen kolorimetrischen Test auf aromatische Bromomethylgruppen bestätigt. Dieser Test war ursprünglich für Chloromethylgruppen mit einer Erfassungsgrenze von $12\text{ }\mu\text{mol Cl/g Harz}$ ausgelegt, gilt auch für Bromomethylgruppen, weil Brom eine noch bessere Abgangsgruppe ist. Mit diesem Test konnten keine Bromomethylgruppen nachgewiesen werden (farblose Lösung). Das im Test verwendete 4-(4-Nitrobenzyl)-pyridin in Dichlormethan und 5% Triethylamin hätte in Anwesenheit von Bromomethylgruppen einen blau-violetten Farbstoff (hydrochinoides System) ergeben.¹⁵⁰

7.1.3. Linearer PS-Träger für die Flüssigphasensynthese (Typ 3)

Die Grundidee für die Synthese eines maßgeschneiderten Supports war es, die initiierende Einheit für den Support über einen geeigneten Linker mit der chemischen Funktion für die Kupplung des ersten Bausteins (Ankergruppe) zu verbinden. Somit bestand der erste Schritt darin, eine ATRP-initiiierende C-Br-Bindung auf der einen und eine Azid-Funktion auf der anderen Seite des HMPA-Linkers anzubinden.

Die verwendete Synthesestrategie zeigt Abbildung 7-3, in der zunächst die Hydroxygruppe des HMPA-Linkers mit 2-Brom-2-methyl-propionsäurebromid verestert wurde, um die ATRP initiierende Gruppe an den Linker zu binden (I). Anschließend konnte die Ankergruppe über eine Amidierung an der anderen Seite des HMPA-Linkers eingeführt (II) und mit dem erhaltenen Produkt die ATRP von Styrol initiiert werden, um den entsprechenden polymeren Träger zu erhalten (III).

Diese Synthesestrategie ist im Bezug auf zwei Aspekte als besonders vielseitig. Zum einen ist es damit möglich, unterschiedliche Ankergruppen je nach Bedarf über eine vergleichsweise einfache Amidierung in hoher Ausbeute an den Linker zu binden. Beispielhaft wurden dazu vier ATRP-Initiatoren mit Azid- (IIa), Hydroxy- (IIb), Fmoc-

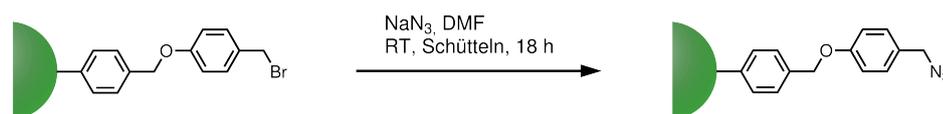


Abbildung 7-2. Modifizierung des kommerziellen PS-Wang-Harzes für die Festphasensynthese. Die quantitative Umsetzung wurde durch FT-IR-Spektren des Harzes (Azid-Bande bei 2084 cm^{-1}) und einen kolorimetrischen Test auf aromatische Bromomethylgruppen¹⁵⁰ (farblose Lösung) bestätigt.

Teil III. Ergebnisse und Diskussion

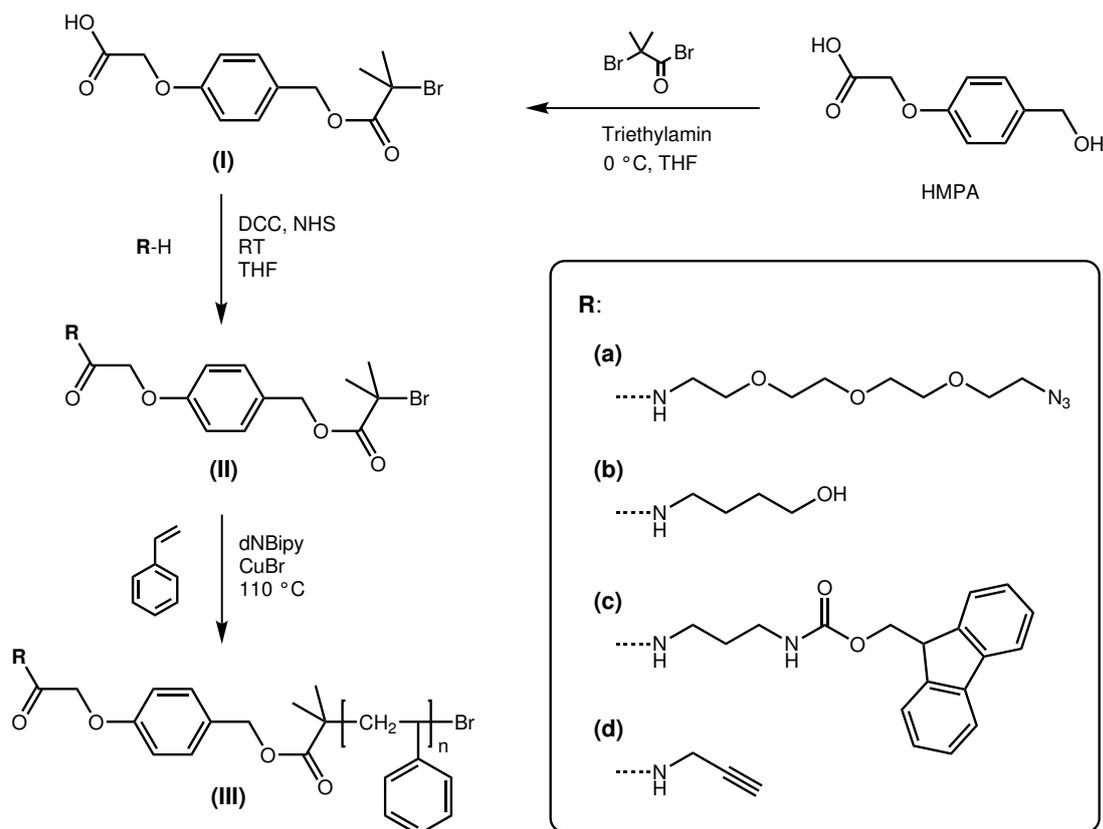


Abbildung 7-3. Synthese von linearen Polystyrol-Trägern, deren (a) Azid-, (b) Hydroxy-, (c) Fmoc-geschützte Amino- und (d) Alkin-Ankergruppe über einen Trifluoressigsäure-labilen Wang-Linker (HMPA) verknüpft ist.

geschützter Amino- (IIc) beziehungsweise Acetylen-Funktion (IId) synthetisiert. Zum anderen können die Löslichkeitseigenschaften des Polymerblocks in einem bestimmten Medium über die Wahl des Monomers und die durchschnittliche Kettenlänge eingestellt werden. Zur Supportsynthese können zwar alle mittels ATRP polymerisierbaren Monomere verwendet werden, jedoch beschränkte sich die Synthese der abspaltbaren löslichen Supports in dieser Arbeit auf Styrol.

Abbildung 7-4 zeigt die ^1H NMR- bzw. ^{13}C NMR-Spektren des aufgereinigten Azid-funktionalisierten ATRP-Initiators, welche im Zusammenhang mit ESI-MS ($[\text{M}+\text{Na}]^+ = 553,13$) und FT-IR-Spektroskopie (Azid-Bande bei 2104 cm^{-1}) die erfolgreiche Synthese beweisen. Die chemisch zum Teil stark ähnlichen Signale konnten (vor allem im ^{13}C NMR-Spektrum) nicht sofort den Gruppen im Molekül zugeordnet werden.

Weitere NMR-Experimente des komplizierteren ATRP-Initiators mit Fmoc-geschützter Aminfunktion konnten die exakten chemischen Verschiebungen der einzelnen Protonen und ^{13}C -Kerne aufklären. Ein APT-NMR-Spektrum ermöglichte die Unterscheidung der quartären C-Atome/ CH_2 -Gruppen von den CH/CH_3 -Gruppen und somit erste ge-

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

nauere Zuordnungen der ^{13}C -Signale. Mit Hilfe eines ^1H - ^{13}C -HMQC-NMR-Spektrums wurden anschließend alle Signale im Protonen- bzw. Carbon-Spektrum den entsprechenden Gruppen im Molekül zugeordnet. Das Wissen über die chemische Verschiebung der in allen Initiatoren vorkommenden Gruppen vereinfachte die Zuordnung der unterschiedlichen Signale insoweit, dass zweidimensionale NMR-Spektren der anderen Initiatoren für die eindeutige Zuordnung nicht nötig waren. Auch die NMR- und MS-Daten der anderen Initiatoren (IIa, c und d) bestätigen eine erfolgreiche Synthese der vier funktionalisierten ATRP-Initiatoren mit Wang-Linker.

Die Synthese der Trägermaterialien erfolgte durch ATRP von Styrol, die durch die jeweiligen funktionalen ATRP-Initiatoren mit Wang-Linker-Einheit initiiert wurden. Dazu wurden 80 Äq. Styrol, 2 Äq. Initiator, 1 Äq. CuBr und 1 Äq. Pentamethyldiethylentriamin (PMDETA), um eine relativ schnelle Polymerisation durchführen zu können, die innerhalb von 2,5 bis 5 Stunden zu der angestrebten Molmasse von 4000 bis 5000 g/mol führt. Tabelle 7-1 und Abbildung 7-5 zeigen die SEC-Daten der auf diese Weise polymerisierten Trägermaterialien.

Der Erfolg der Polymerisationen variiert hinsichtlich der Kontrolle über die Molmasse bzw. Molmassenverteilung bei den unterschiedlich funktionalisierten Polymerträgern. Die beste Kontrolle über die Molmasse des Polystyrols ist bei dem Azid-funktionalisierten Träger zu beobachten. Innerhalb von 150 min konnte ein Träger mit ca. 4300 g/mol erzielt werden. Dieses Ergebnis ließ sich gut reproduzieren (Tab. 7-1, Eintrag Nr. 1 u. 2). Obwohl in beiden Chromatogrammen eine kleine Schulter zu erkennen ist, die ungefähr bei doppelter Molmasse der Hauptfraktion liegt, kann von einer sehr guten Kontrolle der Molmassenverteilung ($M_w/M_n \approx 1,12$) gesprochen werden. Der Anteil der Schulter am Gesamtpeak ist (gemessen an der Peakfläche) ungefähr 10 % und läßt auf einen entsprechenden Anteil an bimolekularen Kupplungsreaktionen schließen.

Bei dem Hydroxy-funktionalisiertem Polystyrolträger ist der Anteil an bimolekularen

Tabelle 7-1. Molmassen und Molmassenverteilungen der mittels ATRP synthetisierten funktionellen Polystyrol-Träger.

Nr.	Trägermaterial	Struktur (Abb. 7-3)	SEC (Abb. 7-5)	Zeit [min]	M_n [g/mol]	M_w/M_n
1	PS-Wang-Linker- N_3 (1)	IIIa	(a)	150	4280	1,10
2	PS-Wang-Linker- N_3 (2)	IIIa	–	150	4300	1,13
3	PS-Wang-Linker-OH	IIIb	(b)	300	3950	1,18
4	PS-Wang-Linker-NHFmoc	IIIc	(c)	300	4500	1,41
5	PS-Wang-Linker- $\text{C}\equiv\text{CH}$	IIId	(d)	255	5630	1,35

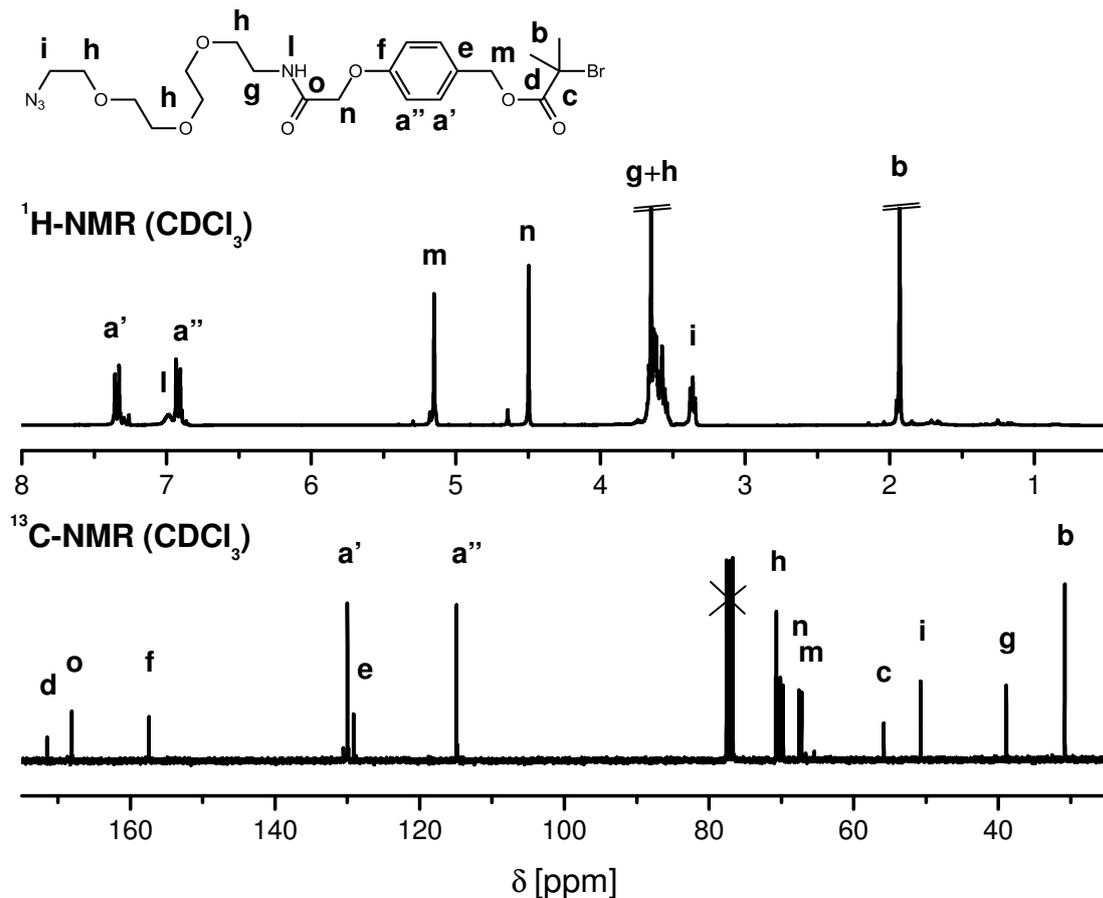


Abbildung 7-4. ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Spektren des Azid-funktionalisierten ATRP-Initiators mit Wang-Linker.

Kupplungsprodukten mit ungefähr 30% merklich größer. Die Peakformen der nicht gekoppelten Polymerketten haben bei gleicher Skalierung eine sehr starke Ähnlichkeit mit denen der eng verteilten Azid-funktionalisierten Träger und lassen deshalb auf eine enge Molmassenverteilung schließen.

Der Fmoc-geschützte Amin-funktionalisierte Träger hat (im Vergleich mit den ersten beiden Trägermaterialien) eine deutlich breitere Verteilung, die nicht nur aus den gewünschten Polymerketten und ihren bimolekularen Kopplungsprodukten besteht, sondern auch aus kürzeren und längeren Ketten. Eine Erklärung dafür könnten die beiden stickstoffhaltigen Gruppen sein, die neben dem verwendeten Ligand (PMDETA) in der Lage sind, das Übergangsmetall des Katalysators (Cu^{I}) zu komplexieren. Außerdem sind Transferreaktionen auf die Fmoc-Gruppe denkbar, die anschließend ebenfalls Kupplungsreaktionen eingehen kann.

Dass die ATRP des Styrols mit dem Alkin-funktionalisierten Initiator nicht kontrolliert abläuft, war nicht überraschend, weil schon die Copolymerisation von Styrol und

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

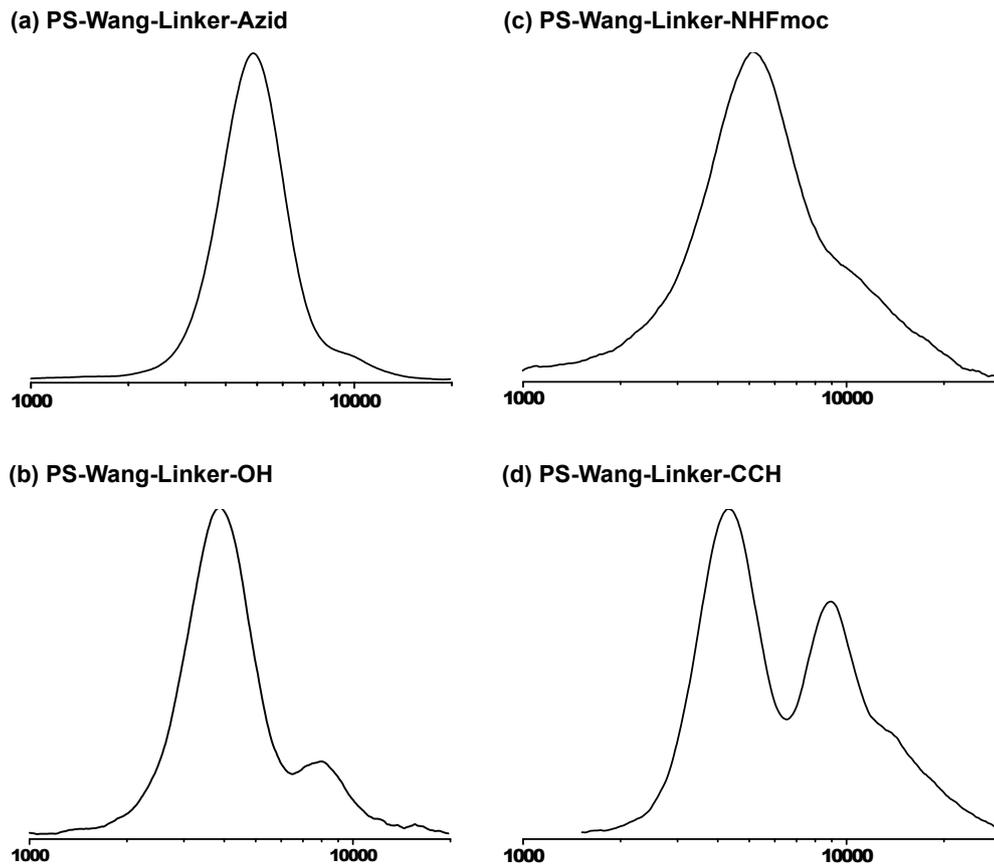


Abbildung 7-5. SEC-Chromatogramme der mittels ATRP synthetisierten funktionellen Polystyrol-Träger.

N-Propylmaleinimid unter ähnlichen Bedingungen nicht ideal verlief (Abschnitt 6.4.2). *Van Camp et al.* konnten zeigen, dass es durch eine Optimierung des ATRP Systems möglich ist, eine kontrollierte ATRP in Anwesenheit eines ungeschützten Alkins durchzuführen.⁸⁴

Letztendlich ließ sich unter den angegebenen Bedingungen nur mit dem Azid-funktionalisierten ATRP-Initiator ein in Molmasse und Molmassenverteilung wohldefinierter Polystyrolträger für die Flüssigphasensynthese synthetisieren. Trotz bimolekularer Nebenprodukte bei dem Hydroxy-funktionalisierten Träger, kann dieser sehr wahrscheinlich seine Aufgabe als Trägermaterial erfüllen, weil die Molmassen der bimolekularen Produkte nicht zu groß sind, um ein in Lösung gehen des Trägers während der Synthese zu verhindern. Für die anderen beiden Träger (mit Fmoc-geschützten Aminfunktion bzw. Alkinfunktion) besteht noch Optimierungsbedarf des ATRP-Systems, um Kupplungsreaktionen zu vermeiden und (falls beeinträchtigt) die Ankergruppen zu erhalten.

7.2 Oligomer-Synthese

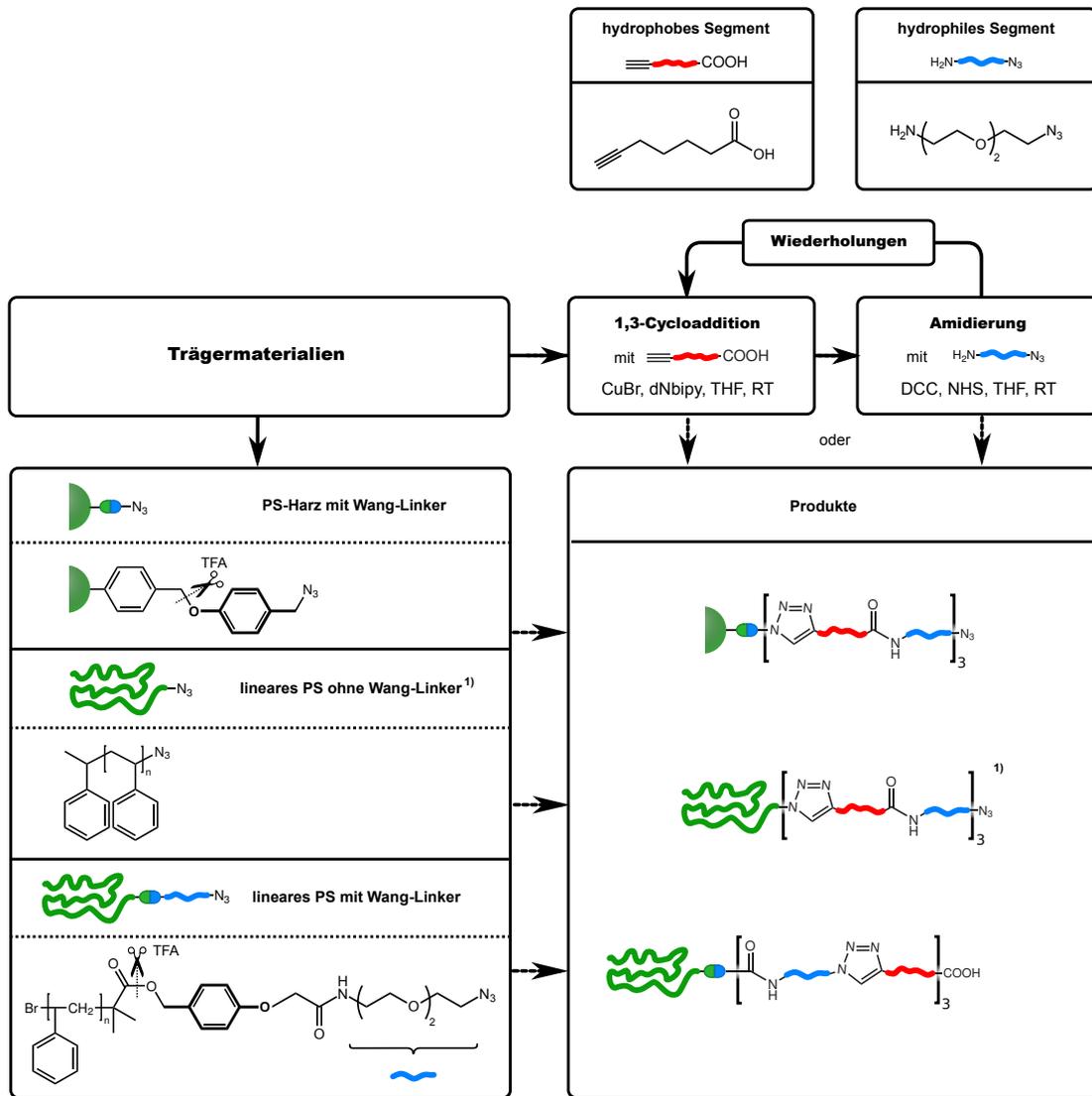
In diesem Abschnitt wird die Synthese von Oligomeren aus wechselnd hydrophilen und hydrophoben Segmenten beschrieben. Diese Segmente stellen die Monomere dieser Synthese dar. Beide bestehen aus relativ kurzen Ketten mit zwei unterschiedlichen, endständig angeordneten funktionellen Gruppen.

Die hydrophoben Segmente werden aus 6-Heptinsäure gebildet, welche an dem einen Ende eine Alkin- und an dem anderen eine Carbonsäurefunktion enthält. Die hydrophilen Segmente werden aus einem Oligoethylenglycol-Derivat (11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin) gebildet, das eine Azid- und eine Amin-Funktion enthält (Abb. 7-6, oben).

Die Oligomersegmente wurden schrittweise über zwei extrem effiziente Kupplungsreaktionen miteinander verbunden: Die Azid-Ankergruppe des jeweiligen Trägermaterials wird über eine Cu-katalysierte Azid-Alkin-[3+2]-Cycloaddition unter Bildung eines Triazolrings mit der 6-Heptinsäure verbunden. Die zweite Kupplungsreaktion ist eine Amidierung über die Bildung eines Aktivesters mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und N-Hydroxysuccinimid. Mit dieser Reaktion wird der hydrophile α -Amin- ω -Azid-Oligoethylenglycolbaustein an die Carbonsäurefunktion des ersten Bausteins (6-Heptinsäure) verknüpft. Nach der erfolgreichen Kupplung befindet sich wieder eine Azidfunktion am wachsenden Oligomerende und der nächste hydrophobe Baustein kann über eine CuAAC an das Oligomer gebunden werden. Das schrittweise Wachstum ermöglicht eine sehr einfache Kontrolle über die Länge des synthetisierten Oligomers. Von der 6-Heptinsäure werden 7 und von dem Oligoethylenglycolderivat 10 Atome in das Rückgrat des Oligomers eingebaut. Sie bilden somit bei gleichem Polymerisationsgrad ungefähr 3 bis 5-mal so lange Ketten als Vinylmonomere in einer radikalischen Polymerisation.

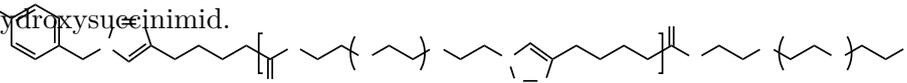
Bei beiden Kupplungsreaktionen wurden die hydrophilen bzw. hydrophoben Bausteine und die Reagenzien im Überschuss eingesetzt. Um sicherzustellen, dass der nächste Baustein mit dem wachsenden Oligomer reagiert (und nicht mit dem Überschuss an Monomer aus der Vorstufe), musste der Überschuss abgetrennt werden. Dazu erschien die Synthese an einem Trägermaterial als geeignet, weil dadurch eine einfache Aufreinigung möglich ist. Bei einem festen, unlöslichen (quervernetzten) Träger durch Spülen mit geeigneten Lösungsmitteln. Oder bei einem löslichen (meist linearen) Polymerträger durch Dialyse oder selektive Fällung in einem Lösungsmittel, das die überschüssigen Reagenzien und das Monomer löst, jedoch nicht das Trägermaterial. Die Oligomersynthesen wurden an drei unterschiedlichen zuvor synthetisierten Trägern durchgeführt (Abschnitt 7.1).

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten



¹⁾ synthetisiert von Zoya Zarafshani

Abbildung 7-6. Umsetzung des Konzepts der Oligomersynthese aus wechselnd hydrophoben und hydrophilen Segmenten: An drei unterschiedlichen Trägern (links) wurden Oligomere aus jeweils 3 hydrophoben und hydrophilen Segmenten synthetisiert. Die jeweiligen Produkte sind schematisch dargestellt. Bei den spaltbaren Wang-Linkern (fett gedruckt) sind die späteren Trennstellen markiert (Schere). DCC: Dicyclohexylcarbodiimid, NHS: N-Hydroxysuccinimid.



7.2.1. Oligomersynthese an einem PS-Harz mit Wang-Linker

Um die generelle Eignung der Synthesestrategie zu testen, wurde ein Oligomer aus jeweils 3 hydrophoben und hydrophilen Segmenten über eine Festphasensynthese an einem Polystyrol-Harz mit Wang-Linker synthetisiert (Abb. 7-6, Produkte: oben). Der Wang-Linker ist ein klassischer Linker in der Peptidsynthese, der bei der Fmoc-Schutzgruppenstrategie verwendet wird. Er lässt sich unter relativ milden sauren Bedingungen (d.h. ohne HBr) mit Trifluoressigsäure (TFA) spalten. Die nicht an der Kupplung beteiligten funktionellen Gruppen (Carbonsäure bzw. Azid) müssen jedoch nicht geschützt werden, weil keine Konkurrenzreaktionen mit den vorhandenen funktionellen Gruppen auftreten können.

Die Synthese wurde nach dem Schema in Abbildung 7-6 durchgeführt. Die einzelnen Stufen wurden vor dem nächsten Reaktionsschritt durch Spülen mit THF, Wasser, Methanol, Dichlormethan (in der Reihenfolge) von den überschüssigen Reagenzien und Monomerbausteinen abgetrennt, getrocknet und dann in der nächsten Stufe umgesetzt. Von jeder Stufe wurden einige Milligramm zur Analytik entnommen.

Die einzelnen Syntheseschritte lassen sich mit einem quervernetzten Harz als Träger über ^1H NMR-Spektroskopie nicht verfolgen, weil die Protonensignale des PS-Rückgrats sehr breit sind und ihr Beitrag zum Gesamtspektrum um ein Vielfaches größer ist als der Beitrag der Protonensignale des wachsenden Oligomers. Stattdessen wurde die asymmetrische Streckschwingung der Azid-Gruppe bei 2100 cm^{-1} über FT-IR-Spektroskopie beobachtet. In der Abbildung 7-7 sind auf der rechten Seite die FT-IR-Spektren des Trägers und der einzelnen (noch am Träger gebundenen) Oligomerstufen im Bereich von $2200\text{ - }2000\text{ cm}^{-1}$ zu sehen. Das Träger-Harz (grün) zeigt eine Azid-Bande. Mit jeder Addition eines hydrophoben Segments (6-Heptinsäure) am endständigen Azid (des Trägers und später der hydrophilen Bausteine) verschwindet die Azid-Bande im FT-IR-Spektrum (rot). Mit jeder Kopplung eines hydrophilen Bausteins an die endständige Carbonsäuregruppe des hydrophoben Bausteins (Amidierung) erscheint die Azid-Bande erneut im FT-IR-Spektrum (blau).

Ein nach der Abspaltung mit Trifluoressigsäure aufgenommenes MALDI-TOF-MS-Spektrum des Oligomers (Abb. 7-7, unten) zeigt, dass der Linker an der wie in Abb. 7-6 angezeigten Stelle gespalten wurde. Der Hauptpeak hat eine monoisotopische Masse m/z von $1150,60\text{ g/mol}$. Das entspricht dem einfach geladenen Natriumaddukt der vorgeschlagenen Spezies (berechnet: $1150,63$). Das Isotopenmuster dieser Natriumspezies stimmt ebenfalls mit dem für diese Spezies berechneten Isotopenmuster überein (rechts). Spuren der H^+ - und K^+ -Addukte dieser Spezies und geringe Verunreinigungen sind ebenfalls in dem Spektrum zu finden. Letztere scheinen aus der Abspaltungs-

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

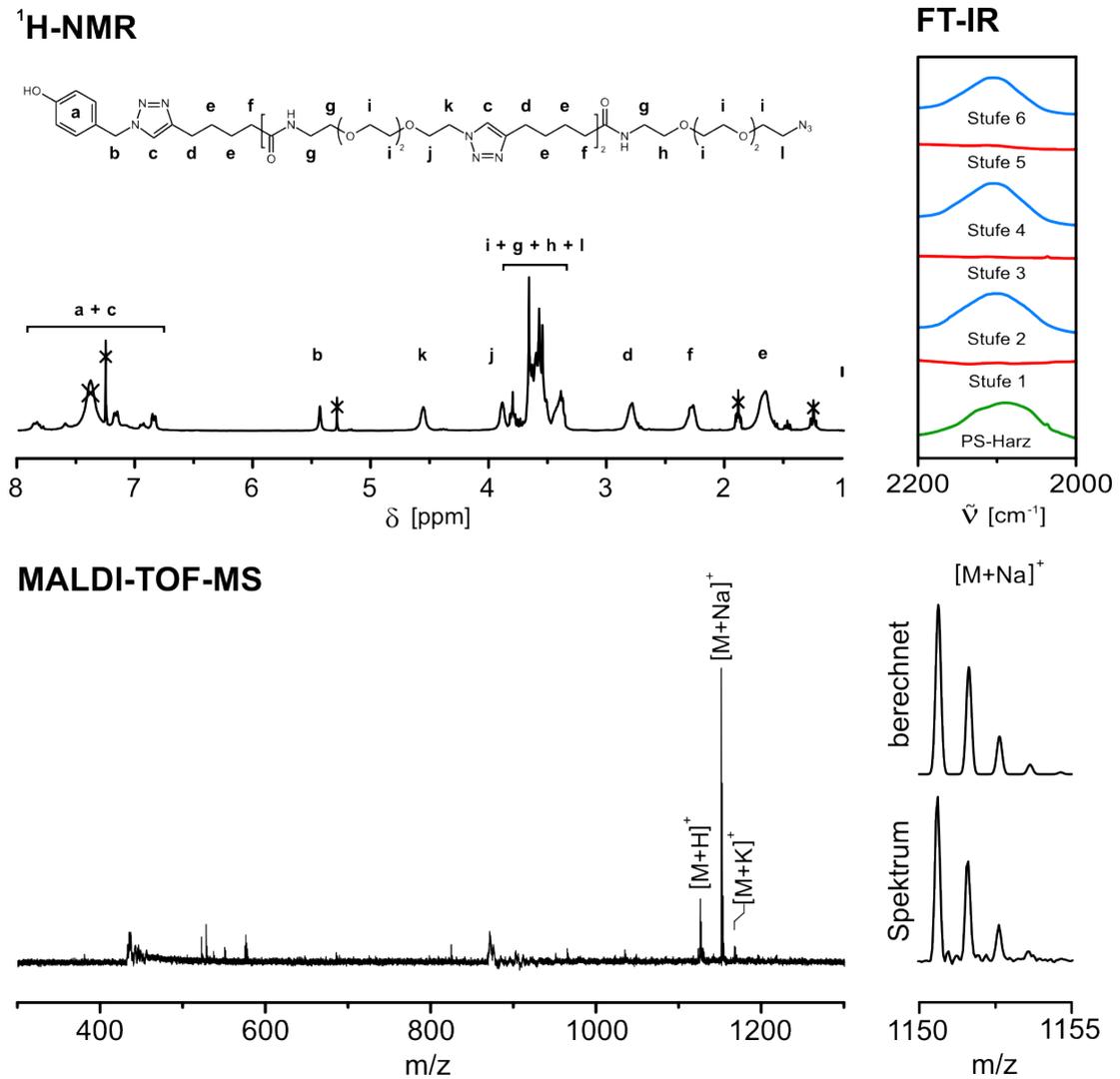


Abbildung 7-7. Oligomersynthese am Polystyrol-Harz (Festphasensynthese): ¹H NMR-Spektrum und MALDI-TOF-MS des mit TFA abgespaltenen Oligomers aus jeweils 3 hydrophoben und hydrophilen Segmenten (links); FTIR-Spektren im Bereich der asymmetrischen Streckschwingungsbande der Azid-Gruppe in den unterschiedlichen Phasen der Synthese (rechts).

reaktion mit TFA zu stammen, weil sich die Lösung bei der Reaktion braun färbte und diese Färbung im Produkt erhalten blieb.

In dem ^1H NMR-Spektrum dieses Oligomers (Abb. 7-7, oben) kann man erkennen, dass alle protonenhaltigen Gruppen aus der vorgeschlagenen Struktur im Spektrum vorhanden sind (die Hydroxygruppe ist jedoch nicht zu erkennen bzw. kann nicht mit Sicherheit einem Signal zugeordnet werden). Die chemische Verschiebung der Signale entspricht der jeweiligen chemischen Umgebung der einzelnen Gruppen. Auch die Integrale lassen auf die richtige Anzahl der Protonen in den jeweiligen Gruppen schließen. Das Oligomer enthält außerdem noch Spuren an TFA (7,4 ppm) und einiger verwendeter Lösungsmittel. Ungeachtet dessen bestätigen die Analysen, dass die Synthesestrategie erfolgreich ist und sich auf diese Weise Oligomere mit wechselnd hydrophilen und hydrophoben Segmenten ohne Schutzgruppen synthetisieren lassen und dabei nur geringe Mengen Verunreinigungen entstehen.

7.2.2. Oligomersynthese an einem linearen PS-Träger ohne Linker

Der nächste Schritt bestand darin, die Oligomersynthese von einer festen Phase auf einen löslichen Polymerträger zu übertragen. Dazu synthetisierte und verwendete *Zoya Zarafshani* bereits den Polymerträger vom Typ 1 (Azid-funktionalisiertes, lineares Polystyrol, siehe Abschnitt 7.1.1).¹⁵¹ An diesen Träger wurden ebenfalls jeweils 3 hydrophobe und hydrophile Segmente durch CuAAC bzw. Amidierung gekoppelt (Abb. 7-6, Produkte: Mitte). Die Synthese wurde auf die gleiche Weise wie bei der Festphasensynthese durchgeführt, nur die Aufreinigungsprozedur unterschied sich.

Während die Reinigung bei der Festphasensynthese durch Spülen des Harzes mit unterschiedlichen Lösungsmitteln geschah, wurde sie bei der Flüssigphasensynthese durch selektive Fällung in einem Überschuss Methanol erreicht.

Das bestätigen ^1H NMR-Spektren des ungenutzten PS-Trägers und des Trägers mit Oligomer (PS-*b*-Oligomer, Abb. 7-8). So unterliegt das zum Azid geminal-stehende Proton einer Tieffeldverschiebung von ca. 3,8 auf 5,1 ppm, nachdem es zum Triazol umgesetzt wurde (vergleiche Signale s_4 und s_5). Ausserdem sind alle Methylengruppen des 6-Heptinsäure-Segments (Signale d-f) und des Oligoethylenglycol-Segments (Signale g-k) mit den charakteristischen chemischen Verschiebungen vorhanden. Die aromatischen Protonen der Triazolringe sind als einzige Signale der neu entstandenen Bindungen von anderen Signalen getrennt zu finden (Signal c). Die Protonen der Amidbindung sind zwar im Spektrum vorhanden, doch sie überlagern mit den Signalen des Polystyrols (Signal s_1). Die dazugehörigen SEC-Chromatogramme weisen eine

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

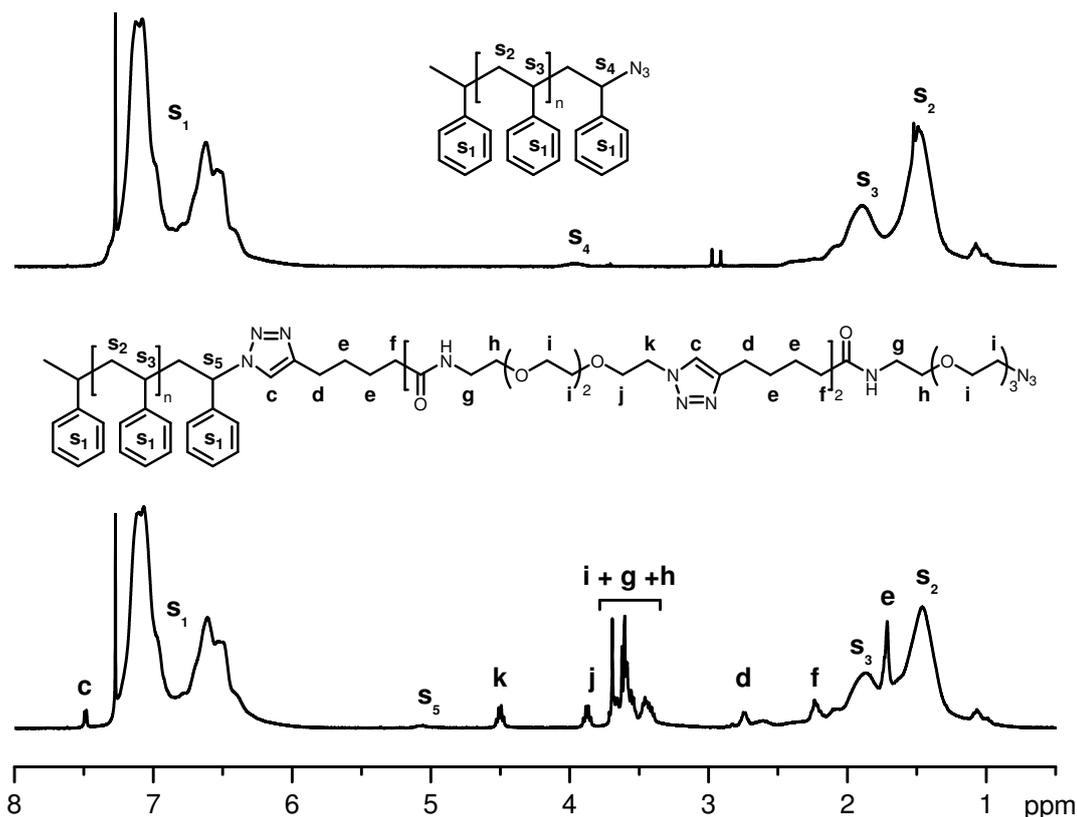


Abbildung 7-8. Oligomersynthese am linearen Polystyrol-Träger ohne Linker (Flüssigphasensynthese): ¹H NMR-Spektrum des Trägers (oben) und des Trägers mit Oligomer aus jeweils 3 hydrophilen und hydrophoben Segmenten (unten). Die Synthesen wurden von *Zoya Zarafshani* durchgeführt. ¹⁵¹

Differenz von ca. 1000 g/mol auf. Das entspricht ungefähr der Molmasse, die das Trägermaterial (lineares PS) durch die Oligomersynthese zunehmen sollte (979 g/mol). Das läßt darauf schließen, dass auch an einem löslichen Polymerträger eine kontrollierte Oligomersynthese stattfindet, bei der hauptsächlich das gewünschte Endprodukt aus jeweils 3 wechselnd angeordneten hydrophilen und hydrophoben Segmenten entsteht.

7.2.3. Oligomersynthese an einem linearen PS-Träger mit Wang-Linker

Um die vollständige Synthese der zuvor am löslichen Polymerträger ohne Linker synthetisierten Oligomere mit anschließender Abspaltung vom Träger zu ermöglichen, wurde ein linearer Polystyrolträger mit Wang-Linker (Typ 3, siehe Abschnitt 7.1.3) verwendet. Auf die gleiche Weise wie zuvor an einem löslichen Polystyrolträger ohne Linker wurden an diesem Träger 3 hydrophobe und 2 hydrophile Segmente abwechselnd zu einem Oligomer synthetisiert. Als Kupplungsreaktionen wurden ebenfalls die CuAAC

und die Amidierung verwendet. Die Aufreinigung über selektive Fällung in einem Überschuss Methanol. Eine Dialyse wäre prinzipiell auch möglich gewesen, sie hat jedoch den Nachteil, relativ lange zu dauern. Insgesamt dauerte die Synthese am löslichen Polymersupport genauso lange wie die an dem herkömmlichen Wang-Harz.

Der Umsatz der Zwischenstufen wurde wieder über FT-IR-Spektroskopie verfolgt. Abbildung 7-9 zeigt, dass nach der Addition eines hydrophoben Segments aus 6-Heptinsäure (allen ungeradzahligen Stufen) über eine CuAAC, die Azidbande bei 2100 cm^{-1} verschwindet. Dieses Signal erscheint erneut nach jeder Kupplung eines hydrophilen Segments aus α -Amino- ω -Azido-Oligoethylenglycol über eine Amidierung (alle geradzahligen Stufen). Die FT-IR-Spektren geben damit erste Hinweise auf die quantitative Umsetzung der einzelnen Vorstufen zu dem gewünschten Produkt (PS-*b*-Oligomer).

SEC-Chromatogramme in Abbildung 7-9 (rechts) des unbeladenen Trägers (rot) und des mit den 5 Segmenten beladenen Trägers (blau) zeigen einen Molmassenwachstum von ungefähr 1000 g/mol . Ein Wachstum ist eindeutig erkennbar, es entspricht ungefähr der erwarteten Zunahme von 780 g/mol . Der Unterschied ist sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Kalibration mit Polystyrol-Standards erfolgte (keine universelle Kalibrierung). Diese Kalibrierung ist nur bedingt für den beladenen Träger geeignet, weil dieser nicht mehr aus reinem Polystyrol besteht. Die Zusammensetzung liegt den SEC-Chromatogrammen zufolge bei $4/5$ Polystyrol und $1/5$ Oligomer. Dieses PS-*b*-Oligomer Blockcopolymer bildet möglicherweise keine globulären Strukturen (wie das in der SEC angenommen wird).

Das SEC-Chromatogramm des beladenen Trägers (blau) zeigt außerdem eine Schulter im hochmolekularen Bereich. Diese Signale stammen von Oligomer-*b*-Polystyrol-*b*-Oligomer Triblockcopolymeren, die durch telecheles α,ω -Azido-Polystyrol initiiert wurden. Dieses telechele Polystyrol entstand durch Abbruchreaktionen durch bimolekulare Kupplung während der Polymerisation des Trägers. Das Signal des Triblockcopolymers (blaue Schulter) ist deutlich ausgeprägter als das äquivalente Signal des unbeladenen Trägers (rote Schulter). Auch im Vergleich mit dem PS-*b*-Oligomer (blau) ist das Signal des Oligomer-*b*-PS-*b*-Oligomer Triblockcopolymers deutlich stärker. Das ist damit zu erklären, dass an dem Triblockcopolymer zwei Oligomerblöcke hängen, während sich an dem PS-*b*-Oligomer nur ein Block und dem unbeladenen Träger kein Oligomerblock befindet.

Die erfolgreiche schrittweise Synthese bestätigen auch ^1H NMR-Spektren der Zwischenstufen durch Hochfeldverschiebung der Signale der Methylengruppen in α -Position zu den endständigen Azid- bzw. Carbonsäuregruppen (beispielhaft an den Signalen o und f in Abb. 7-10 zu erkennen). Im ^1H NMR-Spektrum des sich noch am Träger

7. Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten

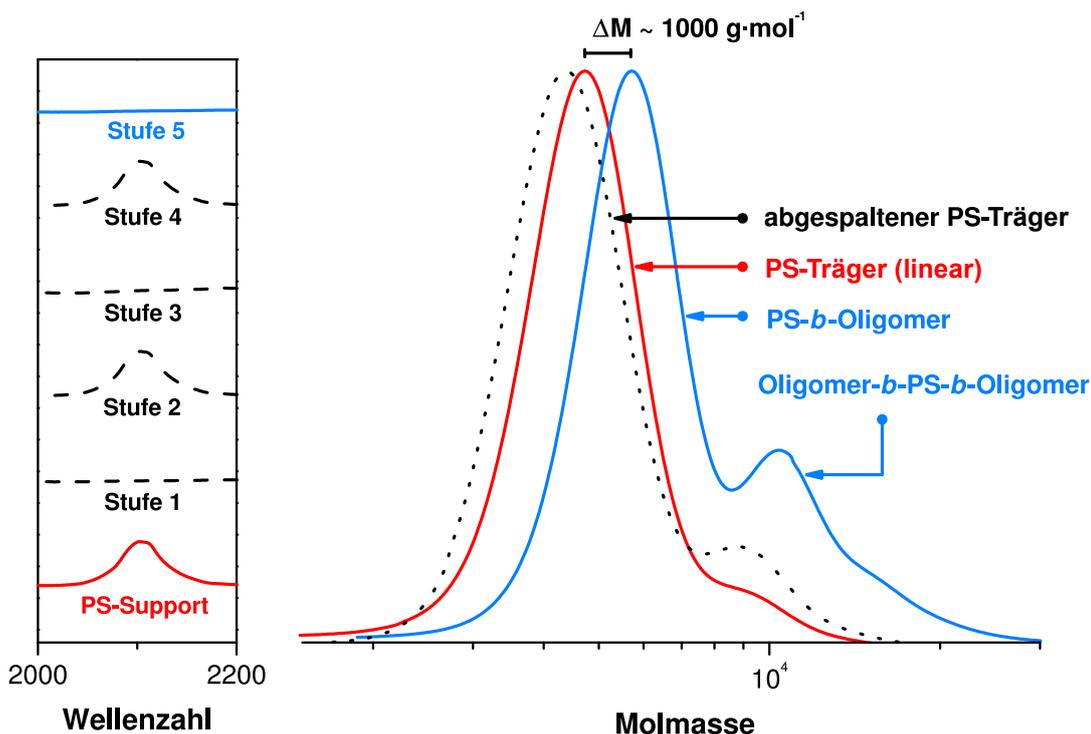


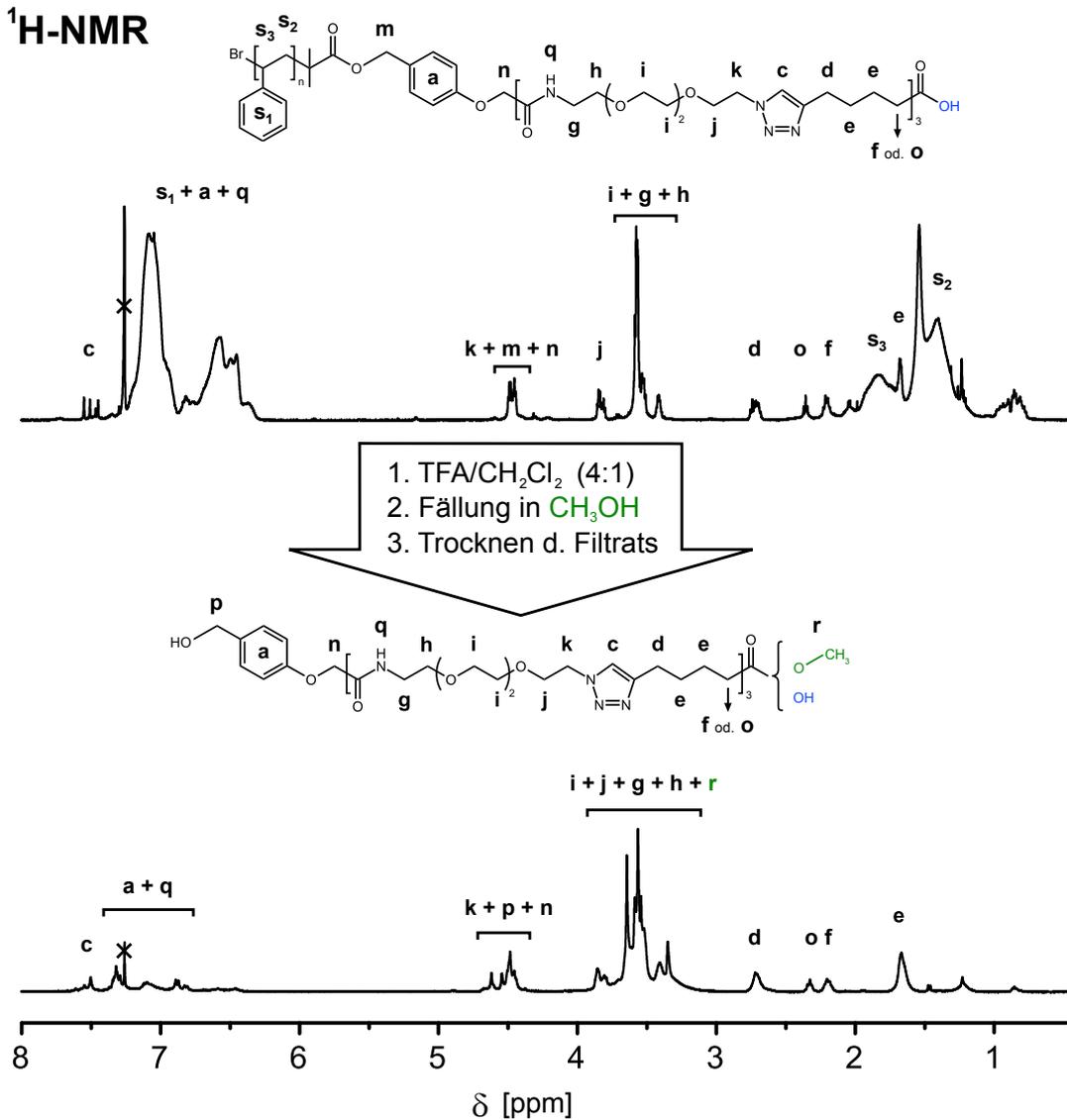
Abbildung 7-9. Oligomersynthese am linearen Polystyrol-Träger mit Wang-Linker (Flüssigphasensynthese): IR-Spektren im Bereich der asymmetrischen Streckschwingungsbande der Azid-Gruppe in den unterschiedlichen Phasen der Synthese (links); SEC-Chromatogramme des Trägers (rechts) - unbeladenen (rot), mit Oligomer beladenen (blau) und nach der Abspaltung mit TFA (schwarz-gepunktet).

befindlichen Oligomers (Abb. 7-10, oben) sind die Signale des aromatischen Protons im Triazolring bei 7,5-7,4 ppm deutlich zu erkennen. Diese Signale erschienen immer nach den Cu-katalysierten Click-Reaktionen und weisen damit auf eine stufenweise Synthese über CuAAC und Amidierung hin. In diesem Spektrum sind (zum Teil noch von Polystyrolsignalen überlagert) schon alle aus den vorhergehenden Synthesen bekannten Oligomersignale zu erkennen. Zusätzlich tauchen die Signale der CH_2 -Gruppen des Linkers (m,n) auf, die sich mit der CH_2 -Gruppe in Nachbarschaft des Triazolrings (k) überlagern.

Das Oligomer wurde durch eine dreistündige Behandlung mit einer Mischung aus TFA und Dichlormethan (4:1) vom Träger abgespalten, dann fast bis zur Trockne eingengt und die Mischung in einen Überschuss Methanol gegeben. Das ausgefallene Polystyrol wurde abfiltriert und mit Methanol gespült. Das Oligomer blieb während der Prozedur in Lösung und wurde durch Einengen des Methanols und Trocknen unter Vakuum gewonnen.

Das SEC-Chromatogramm des abgespaltenen Trägers (Abb. 7-9, schwarz-gepunktete Kurve) beweist, dass die Abspaltung des Oligomers erfolgreich war - sowohl bei dem

¹H-NMR



MALDI-TOF-MS

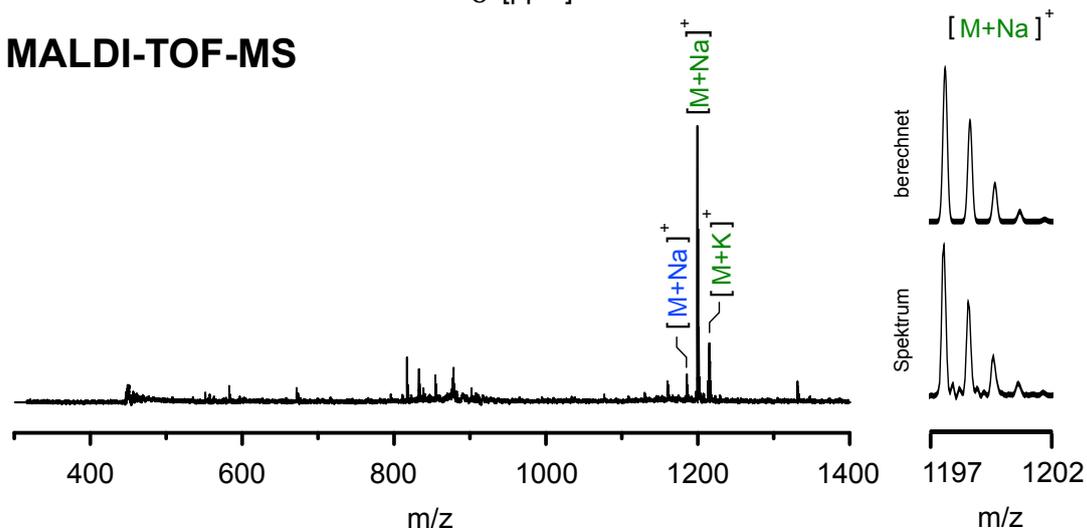


Abbildung 7-10. Oligomersynthese am linearen Polystyrol-Träger mit Wang-Linker (Flüssigphasensynthese): ¹H NMR-Spektrum des Trägers mit Oligomer vor der Abspaltung mit TFA (oben) sowie der Trägers (Mitte) und des Oligomers (unten) nach der Abspaltung.

7. *Synthese von Blockcopolymeren mit definierten Sequenzabschnitten*

PS-*b*-Oligomer als auch dem Oligomer-*b*-PS-*b*-Oligomer. Es ist ebenfalls die klare Tendenz zu erkennen, dass der abgespaltenen Träger eine kleinere Molmasse hat als der unbeladenen Träger. Das ist auf das sechste Segment des Oligomers zurückzuführen. Dieses hydrophile Oligoethylenglycol-Segment war Teil des Trägers und lag zwischen der Ankergruppe (Azid) und dem Wang-Linker, sodass es nach der Spaltung des Linkers auf das Oligomer überging (vergleiche Abb. 7-6). Der Unterschied entspricht mit ca. 350 g/mol dem auf das Oligomer übertragenen Teil des Trägers ($M = 382 \text{ g/mol}$).

Das ^1H NMR-Spektrum des abgespaltenen Oligomers (Abb. 7-10, Mitte) weist wieder alle typischen Signale des Oligomers auf. Der Linker spaltet bei dieser Synthese an einer anderen Stelle, was durch das ^1H NMR- und MALDI-TOF-MS-Spektrum (Abb. 7-10) bestätigt wird. Letzteres läßt außerdem darauf schließen, dass mit sehr großer Wahrscheinlichkeit die endständige Carbonsäurefunktion des Oligomers während der Abspaltung und Reinigung zum Methylester umgesetzt wurde (grün). Obwohl eher unwahrscheinlich, läßt sich nicht ausschließen, dass die Hydroxyfunktion am anderen Ende des Oligomers während der Abspaltungsprozedur verethert wurde (beide Spezies haben die gleiche Molmasse). Spuren des nicht veresterten Oligomers sind ebenfalls im Spektrum zu finden (blau). Auch der Vergleich des berechneten und gemessenen Isotopenmusters der Hauptspezies (das Natriumsalz der veresterten Form) indizieren, dass die vorgeschlagene Spezies vorliegt. Die Veresterung ist sehr wahrscheinlich auf Reste an TFA zurückzuführen. Diese katalysierte die Veresterung mit dem Fällungsmittel Methanol. Hinzu kommt, dass die Veresterung eine Gleichgewichtsreaktion ist und der Überschuss an Methanol eine starke Verlagerung des Gleichgewichts hin zur veresterten Form bewirkte.

Die Analysen belegen, dass neben minimalen Verunreinigungen (die im MALDI-TOF-MS-Spektrum zu sehen sind) hauptsächlich das gewünschte Oligomer aus den wechselnd hydrophoben/hydrophilen Segmenten entstanden ist, und dieses während der Abspaltung vom Trägermaterial und der anschließenden Aufreinigung mit Methanol veresterte.

Teil IV.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass über zwei völlig verschiedene Ansätze eine Sequenzkontrolle der Monomere in synthetischen Polymeren möglich ist. Beide Vorgehensweisen haben ihre Vor- und Nachteile.

So wurden in dem ersten Ansatz zwei Eigenschaften von Maleinimid ausgenutzt, um ein hydrophobes lineares Polymer (Polystyrol) gezielt und lokal begrenzt mit chemischen Funktionen zu versehen. Das ist zum einen, dass Maleinimid mit Styrol in einer radikalischen Polymerisation fast ausschließlich alternierend polymerisiert. Zum anderen lassen sich stabile funktionelle Maleinimide über die Reaktion von primären Aminen mit Maleinsäureanhydrid und anschließendem Ringschluss synthetisieren.

Dazu wurde ATRP als kontrollierte Polymerisationsmethode verwendet und während der Polymerisation einzelne *N*-substituierte Maleinimide (auf eine Polymerkette bezogen) hinzugegeben. Eine kontrollierte Polymerisationsmethode war notwendig, damit sich alle wachsenden Polystyrolketten bei der Zugabe im gleichen Wachstumsstadium befinden. ¹H NMR-Spektren und SEC-Chromatogramme bestätigen ein kontinuierliches Wachstum der PS-Kette. Erstere lassen außerdem eine genaue Berechnung der Position der eingebauten *N*-substituierte Maleinimide in der Kette zu, während letztere eine gut kontrollierte Verteilung der Molmassen beweisen.

Beispielpolymerisationen von Styrol mit einer Reihe unterschiedlich funktionalisierter Maleinimide ergaben, dass sich mit der angewandten Methode eine Vielzahl chemischer Funktionen lokal in die Polymerkette integrieren lassen. Modell-Copolymerisationen ergaben, dass sich die Position der zugegebenen *N*-substituierte Maleinimide durch den Zugabezeitpunkt beeinflussen läßt und bis zu vier unterschiedliche Funktionalisierungen in einer Kette möglich sind.

MALDI-TOF-MS-Spektren eines mit *N*-Benzylmaleinimid funktionalisierten Polystyrols konnten zeigen, die Verteilung des *N*-Benzylmaleinimids an einem Zugabepunkt für radikalische Polymerisationen extrem eng ist. Die Vermutung liegt nahe, dass die Verteilung nicht untersuchter Styrol-Maleinimid-Kombinationen annähernd genauso eng ist. Somit ist diese Methode die erste, mit der man ein synthetisches Polymer in einer Ein-Topf-Reaktion über die wirtschaftlich bedeutende radikalische Polymerisation gezielt und lokal begrenzt chemisch funktionalisieren kann, ohne Zwischenprodukte isolieren zu müssen.

Die verwendete Methode der sequenziellen Funktionalisierung läßt sich bestimmt auch mit anderen kontrollierten radikalischen Polymerisationstechniken wie zum Beispiel RAFT oder NMP durchführen. Außerdem hat diese Methode das Potential zur Automatisierung, sodass eine noch genauere Platzierung der Maleinimid-Bausteine möglich wird oder sich die chemischen Funktionen in kürzeren Abständen in einer

Teil IV. Zusammenfassung und Ausblick

Polymerkette anordnen lassen. Nachteil dieser Methode ist, dass sie auf das Comonomerpaar Styrol und *N*-substituiertes Maleinimid begrenzt ist. Es ist zwar denkbar, dass sich andere Monomerpaare finden lassen, die alternierend miteinander polymerisieren, doch wird es schwer sein, ein Comonomer zu finden, das (wie Styrol) nach der Bildung des Kreuzprodukts gut homopolymerisiert.

In dem zweiten in dieser Arbeit vorgestellten Ansatz zur Sequenzkontrolle, wurde der schrittweise Aufbau eines Oligomers aus hydrophoben und hydrophilen Segmenten (ω -Alkin-Carbonsäure bzw. α -Amin- ω -Azid-Oligoethylenglycol) an einem löslichen Polymerträger durchgeführt. Die Oligomere konnten durch die geschickte Auswahl der Verknüpfungsreaktionen ohne Schutzgruppenstrategie synthetisiert werden.

Das ist zum einen die Amidierung, die im Rahmen der Peptidsynthese so weit entwickelt wurde, dass sie unter optimalen Bedingungen Umsätze bis zu 100 % erreicht. Die zweite Verknüpfungsreaktion ist die Cu-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition, sie stammt aus dem Bereich der Click-Chemie und erreichte ebenfalls Umsätze um die 100 %. Daraus ergab sich eine abwechselnde Anordnung der beiden unterschiedlichen Segmente.

Der lösliche Polymersupport aus Polystyrol wurde mittels ATRP selbst synthetisiert. Dazu wurde ein ATRP-Initiator entwickelt, der in der Mitte einen Wang-Linker, auf der einen Seite die initiierende Einheit und auf der anderen die (Azid-)Ankergruppe für die Anbindung des ersten Segments trägt. ^1H NMR-Spektroskopie und SEC bestätigten die Synthese eines wohldefinierten Polystyrolträgers mit geringen Anteilen bimolekularer Kupplungsprodukte (die keine negativen Auswirkungen auf die Oligomersynthese hatten).

Die Zwischenprodukte konnten durch selektive Fällung von den überschüssigen Reagenzien und Monomeren auf einfache Weise abgetrennt werden. Die Synthese wurde über ^1H NMR- und FT-IR-Spektroskopie verfolgt, die vollständige Umsätze für beide Kupplungsreaktionen bestätigten. ^1H NMR-Spektren und SEC-Chromatogramme bescheinigen die vollständige Abspaltung des Oligomers durch Behandlung mit Trifluoressigsäure. MALDI-TOF-MS-Spektren zeigten, dass das erzielte Oligomer mit einer alternierenden Sequenz aus jeweils 3 hydrophoben und hydrophilen Segmenten isoliert werden konnte.

Auch wenn es fraglich ist, ob über diesen Ansatz große Substanzmengen wie bei der radikalischen Polymerisation hergestellt werden, eröffnet der modulare Ansatz eine große Vielfalt an Kombinationsmöglichkeiten der Blöcke. So könnte zum Beispiel jedes Segment ein maßgeschneidertes Unikat sein und bioaktive Einheiten tragen. Die Ausrichtung des Segments im Oligomer läßt sich durch die Gestaltung der reaktiven

Endgruppen gezielt steuern. Um solche gegen chemische Einflüsse empfindlichen bioaktiven Einheiten während der Abspaltungsprozedur nicht zu zerstören, könnte eine enzymatische Spaltung des Wang-Linkers mit Chymotrypsin erfolgen.¹⁵²

Teil V.

Materialien, Analytik und Experimente

KAPITEL 8

Materialien

1-Bromoethyl-benzol (Acros, 97 %), 4,4'-Dinonyl-2,2'-bipyridin (dNbipy) (Aldrich, 97 %), *N*-Methylmaleinimid (**1**) (Aldrich, 97 %), *N*-Propylmaleinimid (**2**) (Aldrich, 95 %), *N*-Phenylmaleinimid (**5**) (Fluka, 98 %), *N*-Benzylmaleinimid (**6**) (Aldrich, 99 %), *N*-Methoxycarbonylmaleinimid (**7**) (Fluka, 97 %), α -Methoxy- ω -maleinimid-polyethylenglycol (**14**) (Rapp Polymere GmbH, $M_n(\text{PEG}) = 750 \text{ g mol}^{-1}$), *N*-(4-Azobenzol)-maleinimid (**16**) (Aldrich, 97 %), *N*-(1-Pyrenyl)-maleinimid (**17**) (Sigma, 99 %), *N*-Biotinoyl-*N'*-(6-maleinimidohexanoyl)-hydrazid (**18**) (Sigma, 95 %), Maleinsäureanhydrid (95 %, Sigma), *N*-Boc-ethylendiamin (98 %, Fluka), Glycinbenzylester-p-tosylat (Fluka, 99 %), *tert*-Butyl 12-amino-4,7,10-trioxa-dodecanoat (Aldrich, $\geq 80 \%$), 4-Hydroxymethylphenoxyessigsäure (HMPA, Novabiochem, 99 %), Trifluoressigsäure (Aldrich, 99 %), Triethylamin (Sigma, 99 %), *N*-Hydroxysuccinimid (NHS, Aldrich, 98 %), *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC, Acros, 99 %), 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (Aldrich, 90 %), 6-Heptinsäure (Fluka, 90 %), Natriumazid (Aldrich, 99 %), *N,N,N',N',N''*-Pentamethyldiethylentriamin (Aldrich, 99 %), *N*-Fmoc-1,3-propandiamin-hydrobromid (Aldrich, 98 %) *p*-Aminophenol (Sigma, 99 %), Zinkacetat (Sigma, 99,99 %), *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (Fluka, 98,5 %), Maleinimid (99 %, Aldrich), 4-Phenylazomaleinanil (97 %, Sigma-Aldrich), β -Alanin (98 %, Aldrich), 2-(Ethylthio)-ethylamin (96 %, Aldrich) wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Kupfer(I)-bromid (98 %, Aldrich) wurde 3- bis 5-mal mit Eisessig und anschließend mit Ethanol gewaschen (um die Säure zu entfernen) und bei 60 °C unter Vakuum getrocknet. Styrol (99 %, Aldrich) wurde mit Calciumhydrid im Vakuum destilliert und bei 4 °C gelagert.

N-Decylmaleinimid (**3**), *N*-(3-Trifluoromethylphenyl)-maleinimid (**9**), *N*-(4-Trifluoromethylphenyl)-maleinimid (**10**), *N*-(3,5-bis-Trifluoromethylphenyl)-maleinimid (**11**), *N*-Pentafluorophenylmaleinimid (**12**) wurden zuvor in der Arbeitsgruppe von Prof.

Teil V. Materialien, Analytik und Experimente

Laschewsky entsprechend der Literaturangaben synthetisiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt.¹⁴²

Für die Festphasensynthesen wurde 4-(Bromomethyl)-phoxymethyl-PS (Novabiochem, 1,6 mmol/g Harz, 100-200 mesh) verwendet.

KAPITEL 9

Analytik

9.1 Kernmagnetresonanzspektroskopie (NMR)

Die ^1H NMR-, ^{13}C NMR- und ^{19}F NMR-Spektren wurden an einem Bruker DPX-400 (400,1 MHz), Bruker Avance 300 (300,13 MHz) oder einem Bruker Avance 500 Spektrometer gemessen.

9.2 Größenausschlusschromatographie (SEC)

Molmassen und Molmassenverteilungen wurden mittels Größenausschlusschromatographie (SEC, engl.: *size exclusion chromatography*) bei 25 °C in Tetrahydrofuran (THF) als Eluent bestimmt (Flussrate: 1 mL min⁻¹) unter Verwendung dreier SDV Säulen (Polymer Standards Service GmbH) mit einer Partikelgröße von 5 μm und einer Porosität von 10³, 10⁵ and 10⁶ Å (die Porositätsangaben entsprechen nicht den echten Porendurchmessern sondern den Herstellerstandards). Die Detektion erfolgte mit einem RI- (Shodex RI-71) und einem UV Detector (TSP UV 1000; 260 nm). Zur Kalibrierung wurden lineare Polystyrol-Standards (Fa. Polymer Standards Service GmbH) verwendet.

9.3 MALDI-TOF Massenspektroskopie

MALDI-TOF-MS Messungen wurden an einem Bruker Reflex II (Bruker Daltonik, Bremen, Germany) Massenspektrometer im Reflektionsmodus für positive Ionen und externer Kalibrierung durchgeführt.

Kalibration: 5 μL der α -Hydroxymizimtsäure-Matrix (AHCA, gesättigte Lösung in Acetonitril : 0,1 % TFA in Wasser = 1 : 1) wurden zu 100 pmol Angiotensin II gegeben und gut gemischt. 0,3 μL der Mischung wurden auf dem Target platziert und bei Raumtemperatur getrocknet.

Die monoisotopischen Peaks des Angiotensin II ($\text{C}_{50}\text{H}_{72}\text{N}_{13}\text{O}_{12}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1046,5423$) und der AHCA Matrix ($[\text{2M}+\text{H}]^+ = 379,09$) wurden zur externen Kalibration verwendet.

Probenvorbereitung: Die Probe (2 mg/ml Methanol), das Ionisierungsreagenz (NaI, 1 mg/ml THF) und die Matrix (Dithranol, 10 mg/ml THF) wurden gut gemischt (jeweils 10 μL) und 0,3 μL auf dem Target platziert und bei Raumtemperatur getrocknet.

9.4 ESI Massenspektroskopie

Massenspektroskopieanalysen mit Elektronenspray-Ionisation (ESI) wurden an einem ESI-Q-TOF micro (Fa. Micromass/Waters) Quadrupol Time-of-Flight Massenspektrometer durchgeführt. Die Proben wurden entweder in Methanol, THF oder Acetonitril gelöst. Zur exakten Molmassenbestimmung wurde Phosphorsäure als interne Referenz verwendet.

9.5 FT-IR Spektroskopie

Die Fourier Transformation Infrarotspektren wurden mit einem IFS 66/S (Fa. Bruker) mit einem DTGS-Detektor (deuteriertes Triglycerinsulfat) aufgenommen, entweder als KBr-Pressling oder als Film (NaCl-Fenster).

KAPITEL 10

Synthesen

10.1 Styrol-Maleinimid-Copolymere

10.1.1. ATRP von Styrol : MI = 100 : 3

MI, PMI, BzMI, MMI, MOCMI, Phenylmaleinimid oder *N*-(4-Azobenzol)-maleinimid (0,81 mmol, 3 Äq.), CuBr (38,8 mg, 0,27 mmol, 1 Äq.) und 4,4'-Dinonyl-2,2'-bipyridin (220,9 mg, 0,54 mmol, 2 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 3,1 mL entgastes Styrol (2,8 g, 27 mmol, 100 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 1-Brom-1-phenyl-ethan (50 mg, 0,27 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze zugegeben. Die Mischung wurde für 6-7 h unter Rühren in einem Ölbad auf 110 °C erhitzt. Für die kinetischen Untersuchungen wurden dabei mit einer entgasten Spritze nach 10, 20, 30, 45 und 120 min eine ¹H NMR-Probe entnommen. Nach der Aufreinigung durch Fällung in einem Überschuss Methanol und Trocknen bei 50 °C unter Vakuum, wurden die Molmassen mittels SEC bestimmt.

SEC (THF): Tabelle [6-3](#)

Umsatz-Zeit-Diagramme: Abbildung [6-2](#)

Jaacks-Plot: Abbildung [6-3](#)

10.1.2. P(S-*co*-BzMI) für MALDI-TOF-MS

BzMI (81,8 mg, 0,44 mmol, 1 Äq.), CuBr (62,6 mg, 0,44 mmol, 1 Äq.) und dNBipy (357,0 mg, 0,87 mmol, 2 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 5,0 mL entgastes Styrol (4,5 g, 43,67 mmol, 100 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 60 µL 1-Brom-1-phenyl-ethan (80,8 mg,

0,44 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze zugegeben. Die Mischung wurde für 38 min unter Rühren in einem Ölbad auf 110 °C erhitzt. Anschließend wurde ein ¹H NMR-Probe zur Umsatzbestimmung entnommen und nach dem Abkühlen 2 × in einem Überschuß Methanol gefällt und unter Vakuum bei 50 °C getrocknet.

Umsatz: 21,5 % (Styrol)

Umsatz: > 99 % (BzMI)

MALDI-TOF-MS: Abbildung 6-4

10.1.3. P(S-co-PMI) Typ A (Abb. 6-5)

PMI (37,6 mg, 0,027 mmol, 1 Äq.), CuBr (38,8 mg, 0,27 mmol, 1 Äq.) und dNBipy (220,9 mg, 0,54 mmol, 2 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 3,1 mL entgastes Styrol (2,8 g, 27,0 mmol, 100 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 37 µL 1-Brom-1-phenyl-ethan (50,0 mg, 0,27 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze injiziert und die Mischung unter Rühren in einem Ölbad auf 110 °C erhitzt. Nach 10, 20 und 30 min sowie zum Ende (75 min) wurden mit einer entgasten Spritze Proben für die Analytik entnommen. Die Polymerisation wurde durch Entfernen des Ölbad und Öffnen des Schlenkrohrs beendet und das Polymer nach dem Abkühlen 2 × in einem Überschuß Methanol gefällt und unter Vakuum bei 50 °C getrocknet.

SEC (THF): $M_w = 3775$ g/mol, $M_n = 3387$ g/mol, $M_w/M_n = 1,11$

Umsätze: Abschnitt 6.3

10.1.4. P(S-co-PMI) Typ B (Abb. 6-5)

CuBr (37,6 mg, 0,26 mmol, 1 Äq.) und dNBipy (214,3 mg, 0,52 mmol, 2 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 3,0 mL entgastes Styrol (2,7 g, 26,2 mmol, 100 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben.

Zum Start der Polymerisation wurde der Mischung 36 µL 1-Brom-1-phenyl-ethan (48,5 mg, 0,26 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze injiziert und die Mischung unter Rühren in einem Ölbad auf 110 °C erhitzt ($t = 0$ min). Nach 78 min wurde der Mischung eine zuvor entgaste PMI-Lösung (36,5 mg (0,26 mmol, 1 Äq.) in 0,5 mL Toluol) mit einer ebenfalls entgasten Spritze injiziert und direkt danach (79 min) eine NMR-Probe entnommen. Eine halbe Stunde (109 min) und eine Stunde (138 min) nach dieser Injektion, sowie am Ende der Polymerisation (1380 min (23 h)) wurden auf

die gleiche Weise Proben entnommen um den Umsatz der Monomere zu bestimmen. Die Polymerisation wurde durch Entfernen des Ölbad und Öffnen des Schlenkrohrs beendet und das Polymer nach dem Abkühlen $2 \times$ in einem Überschuß Methanol gefällt und unter Vakuum bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet (SEC-Probe).

SEC (THF): $M_w = 10970\text{ g/mol}$, $M_n = 9062\text{ g/mol}$, $M_w/M_n = 1,21$

Umsätze: Abschnitt 6.3

10.1.5. P(S-co-PMI) Typ C (Abb. 6-5)

PMI (36,5 mg, 0,26 mmol, 1 Äq.), CuBr (37,6 mg, 0,26 mmol, 1 Äq.) und dNBipy (214,3 mg, 0,52 mmol, 2 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 3,0 mL entgastes Styrol (2,7 g, 26,2 mmol, 100 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zum Start der Polymerisation wurde der Mischung $36\text{ }\mu\text{L}$ 1-Brom-1-phenylethan (48,5 mg, 0,26 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionsspritze injiziert und die Mischung unter Rühren in einem Ölbad auf $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach 185 min wurde der Mischung eine weitere Portion PMI (36,5 mg (0,26 mmol, 1 Äq.)) in fester Form unter Argon-Atmosphäre zugegeben und direkt danach eine NMR-Probe entnommen. Zum Ende der Polymerisation (300 min) wurden Proben für die Analytik (NMR, SEC) entnommen. Die Polymerisation wurde durch Entfernen des Ölbad und Öffnen des Schlenkrohrs beendet und das Polymer nach dem Abkühlen $2 \times$ in einem Überschuß Methanol gefällt und unter Vakuum bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ getrocknet (SEC-Probe).

SEC (THF): $M_w = 10230\text{ g/mol}$, $M_n = 8924\text{ g/mol}$, $M_w/M_n = 1,15$

Umsätze: Abschnitt 6.3

10.1.6. PS mit einer Maleinimid-Sequenz aus 4 unterschiedlichen N-substituierten Maleinimiden

Start: N-Propylmaleinimid (112,8 mg, 0,81 mmol, 3 Äq.), CuBr (38,8 mg, 0,27 mmol, 1 Äq.) und dNBipy (220,9 mg, 0,54 mmol, 2 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült (Ausschluss von Sauerstoff). Dann wurden 3,1 mL ebenfalls entgastes Styrol (2,8 g, 27 mmol, 100 Äq.) mit einer Argon-gespülten Spritze injiziert. Mit einer Präzisionsspritze wurde dann PEB zugegeben (50 mg, 0,27 mmol, 1 Äq.) und die Mischung in einem Ölbad auf $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt (NMR-Probe, $t_0 = 0\text{ min}$, vergleiche Abb. 6-10 und 6-12).

Kontrollierte Zugabe von BzMI: Nach 1 h Polymerisationsdauer wurde eine entgaste BzMI-Lösung (151 mg BzMI (0,81 mmol, 3 Äq.) in 0,8 mL Toluol) mit einer entgasten Spritze injiziert (NMR- und SEC-Probe, $t_1 = 60$ min, vergleiche Abb. 6-10 und 6-12).

Kontrollierte Zugabe von MMI: Nach weiteren 1,5 h wurde eine entgaste MMI-Lösung (90 mg MMI (0,81 mmol, 3 Äq.) in 0,8 mL Toluol) mit einer entgasten Spritze injiziert (NMR- und SEC-Probe, $t_2 = 150$ min, vergleiche Abb. 6-10 und 6-12).

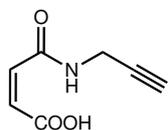
Kontrollierte Zugabe von TFMPMI: Nach weiteren 3,5 h wurde eine entgaste TFMPMI-Lösung (250 mg TFMPMI (0,81 mmol, 3 Äq.) in 0,8 mL Toluol) mit einer entgasten Spritze injiziert (NMR- und SEC-Probe, $t_3 = 365$ min, vergleiche Abb. 6-10 und 6-12).

Aufreinigung: Nach einer weiteren Polymerisationsdauer von 15 h durch Entfernen des Ölbad und Zerstörung des Katalysators durch Luftzufuhr gestoppt (NMR-Probe (Umsatz), $t_{\text{Ende}} = 1260$ min (21 h), vergleiche Abb. 6-10 und 6-12). Das Copolymer wurde durch Fällung in einem Überschuss Methanol ausgefällt, abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 40 °C unter Vakuum getrocknet (^{19}F NMR- und SEC-Probe).

10.2 N-substituierte Maleinsäureimide

10.2.1. N-Propargyl-maleinsäureimid

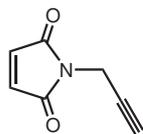
Stufe 1: N-Propargyl-maleaminsäure



Maleinsäureanhydrid (5,00 g, 51 mmol) und 50 ml Eisessig wurden in einen trockenen Rundkolben gegeben, mit einem Septum verschlossen und Propargylamin (3,5 ml, 51 mmol) tropfenweise über eine Spritze zugegeben. Während des Rührens über 1,5 Stunden fiel das Produkt langsam aus. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Eisessig (3 ×) und eiskaltem destilliertem Wasser (4 ×) gewaschen und bei 50 °C unter Vakuum getrocknet um 3,24 g.

Ausbeute: 66,0 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 13,85$ (s (breit), 1 H, COOH), 9,15 (t, 1 H, NH), 6,31/6,25 (d, 2 H, =CH), 3,97 (dd, 2 H, CH_2), 3,19 (t, 1 H, CH)

Stufe 2: N-Propargyl-maleinsäureimid (4)

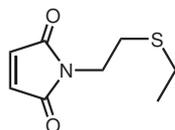
N-Propargylmaleinsäure (3,24 g, 0,021 mol) und Natriumacetat (1,10 g, 0,013 mol) wurden in einen trockenen 100 mL-Rundkolben mit Kühler gegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluss (trockenes Argon) wurde Essigsäureanhydrid tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde unter Rühren für 8,5 Stunden auf 50 °C erhitzt und danach über Nacht bei RT gerührt. Nach der vorsichtigen Zugabe von 55 mL Wasser (Wassereisbad), wurde die Reaktionsmischung mit Toluol (1 × 300 mL, 2 × 100 mL) extrahiert. Die Toluolphasen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel per Rotationsverdampfer abdestilliert. Zur weiteren Aufreinigung wurde eine Säulenchromatographie mit Kieselgel und Hexan/Ethylacetat (4:1 v/v) durchgeführt aus der ein beiges Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 40,5 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,76 (s, 2 H, =CH), 4,29 (d, 2 H, CH₂), 2,21 ppm (t, 1 H, CH)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169,2 (2 C, C=O), 134,5 (2 C, =CH), 77,0 (1 C), 71,5 (1 C, CH), 26,7 (1 C, CH)

ESI-MS: m/z berechnet für C₇H₅NO₂ = 135,03; ermittelt: 135,03.

10.2.2. N-(2-Ethylthio-ethyl)-maleinsäureimid (8)

Maleinsäureanhydrid (900 mg, 9,18 mmol), 2-Ethylthio-ethylamin (962 mg, 9,18 mmol), und 9 ml Eisessig wurden in einen mit trockenem Argon gespülten Dreihalskolben mit Kühler gegeben und erst für 4 h unter Rückfluss bei 50 °C und dann über Nacht bei RT gerührt. Die Essigsäure wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt, das Produkt in Wasser ausgefällt und anschließend getrocknet. Die erhaltene Verbindung N-2-(ethylthio)ethyl-maleinsäure wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet und mit Toluol (40 mL, wasserfrei), p-Toluolsulfonsäure (0,26 g, 1,38 mmol), Zinkacetat (0,5 mg, 0,003 mmol) und Hydrochinon (1,0 mg, 0,01 mmol) in einen 100 mL-Rundkolben mit Wasserabscheider und Kühler gegeben. Die Mischung wurde 6 h unter Rückfluss und anschließend über Nacht bei RT gerührt. Für eine Säurebehandlung wurden weitere 0,12 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben und für 1 h auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde die Mischung zusammen mit Toluol und Wasser in einen Scheidetrichter gegeben. Die organische Phase wurde extrahiert, mit Wasser gewaschen (5 × 50 mL) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt und ein farbloses Öl erhalten.

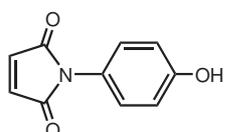
Ausbeute: 4,4 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,71$ (s, 2 H, CH=CH), 3,72 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2,74 (t, 2 H; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2,58 (q, 2 H; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,26 (t, 3 H; CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170,5$ (2 C, C=O), 134,2 (2 C, CH=CH), 36,9 (1 C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 29,5 (1 C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 25,4 (1 C, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 14,5 (1 C, CH_3).

ESI-MS: m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 186,06$; ermittelt: 186,06.

10.2.3. *N*-4-(Hydroxy)phenyl)-maleinimid (13)

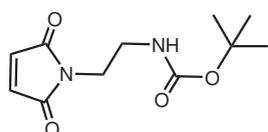


Maleinsäureanhydrid (10,78 g, 110 mmol), 70 ml Toluol und 7 ml DMF wurden in einem Dreihalsrundkolben mit einer Wasserabscheider-Kühler-Kombination vorgelegt. Unter Rühren wurden *p*-Aminophenol (10,91 g, 100 mmol) innerhalb von 15 min zu der Lösung gegeben (gelbe Suspension). Es wurden Zinkacetat (0,81 g, 4,4 mmol) zugegeben und anschließend für 5,5 h unter Rückfluss erhitzt. Ein weiteres Äquivalent Zinkacetat (0,81 g, 4,4 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion über Nacht fortgesetzt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde 1,0 g *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben und erst für 45 min bei 70 °C und dann 15 min bei 80 °C gerührt. Nach dem Stehen über Nacht hatten sich gelber Schlamm und eine klare Lösung abgesetzt. Die Lösung wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen (4×75 mL). Dabei fielen gelbe Kristalle aus. Die wäßrigen Phasen wurden vereinigt, filtriert und 3-mal mit wenig Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde bei 50 °C auf ca. 1/4 des Volumens eingeeengt und bei RT filtriert um eine zweite Kristallfraktion zu erhalten. Die Kristalle wurden bei 50 °C unter Vakuum getrocknet und 2,3 g gelbe Kristalle *N*-4-(Hydroxy)phenyl-maleinsäureimid erhalten. Ausbeute: 12,2 %

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d\text{-Aceton}$): $\delta = 2,80$ (1 H, s, OH), 6,98 (2 H, s, =CH), 6,8-7,2 (4 H, m, arom.)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, $d\text{-Aceton}$): $\delta = 116,0$ (2 C, arom. 2), 124,1 (2 C, arom. 1), 128,7 (1 C, C-N), 134,7 (2 C, =CH), 157,4 (1 C, C-OH), 170,5 (2 C, C=O).

10.2.4. *N*-(2-(Amino-tBoc)ethylen)-maleinimid (15)



N-tBOC-Ethylendiamin (1,00 g, 6,24 mmol) wurde in eiskalter gesättigter NaHCO_3 -Lösung (21 mL) gelöst, danach MOCMI (0,64 g, 4,16 mmol) zugegeben, für 20 min bei 0 °C und für weitere 60 min bei RT gerührt. Das Produkt fiel während der Reaktion aus. Nach der

Zugabe von 50 mL Wasser wurde die Mischung mit Chloroform (2 × 50 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Produkt bei 40 °C unter Vakuum getrocknet.

Das Rohprodukt (1,20 g) wurde in Ethylacetat umkristallisiert und 0,2 g *N*-(2-(Amino-tBoc)ethylen)-maleinimid erhalten. Aufgrund der geringen Ausbeute die verbleibende Lösung bei 40 °C am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel 60 und n-Hexan/Ethylacetat 1:1 gereinigt und ein weißes Pulver erhalten.

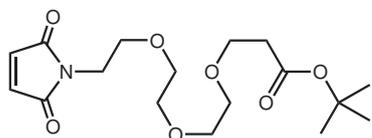
Ausbeute: 69,0 %

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 6,97 (s, 2 H, =CH), 6,86 (t, 1 H, NH), 3,42 (t, 2 H, CH₂-CH₂-NH), 3,05 (dd, 2 H, CH₂-CH₂-NH), 1,34 (s, 9 H, CH₃)

¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO): δ = 170,9 (2 C, MI C=O), 155,6 (1 C, tBOC C=O), 134,4 (2 C, =CH), 77,5 (1 C, tert. C), 37,9 (1 C, CH₂NH), 37,5 (1 C, CH₂-CH₂NH), 28,1 (3 C, CH₃)

ESI-MS: m/z berechnet für C₁₁H₁₆N₂O₄ [M + Na]⁺ = 263,10; ermittelt: 263,11.

10.2.5. tert-Butyl 3-[2-(2-(2-maleimidoethoxy)ethoxy)ethoxy]propionat (19)



tert-Butyl 3-[2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethoxy]propionat (1 g, 2,9 mmol) und Toluol (50 ml) wurden in einen trockenen, mit Argon gespülten Dreihalskolben

mit Wasserabscheider gegeben. Anschließend wurde Maleinsäureanhydrid (0,34 g, 3,4 mmol) zugegeben, die Mischung für 30 min auf 70 °C erhitzt, Zinkacetat (1,2 mg, 6,54 μmol) und Hydrochinon (0,6 mg) zugegeben und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach einigen Stunden Reaktionszeit wurde *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,05 g, 0,26 mmol) zugegeben und erneut über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Mischung nach der Zugabe von 20 mL Ethylacetat und 30 mL Wasser extrahiert, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen (3 × 20 mL) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei 40 °C am Rotationsverdampfer abdestilliert, das Rohprodukt über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel 60 und Hexan:Ethylacetat 3:7 (v/v) gereinigt und ein farbloses Öl erhalten. Ausbeute: mind. 32,8/max. 39,2 % (Edukt-Gehalt: ≥ 80 %)

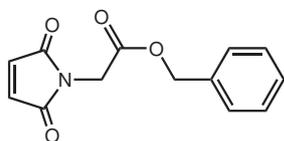
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = ppm 6,70 (s, 2 H; CH=CH), 3,54-3,79 (m, 14 H; CH₂-O and CH₂-N), 2,50 (t, 2 H; CH₂-COO), 1,45 (s, 9 H; CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170,90 (1 C, COO), 170,63 (2 C, CO-N), 134,15

(2 C, CH=CH), 80,50 (1 C, C(CH₃)₃), 70,1-70,6 (4 C, CH₂-O), 67,83 (1 C, CH₂-CH₂-N), 66,92 (1 C, CH₂-CH₂-COO), 37,18 (1 C, CH₂-N), 36,31 (1 C, CH₂-COO), 28,12 ppm (3 C, CH₃).

ESI-MS: m/z berechnet für C₁₇H₂₇NO₇ [M + Na]⁺ = 380,17; ermittelt: 380,17.

10.2.6. N-Benzoyloxycarbonylmethyl-maleinimid (20)



Glycinbenzylester *p*-Tosylat (10,24 g, 30 mmol) und Toluol (150 mL, wasserfrei) wurden in einen trockenen 500 mL-Dreihalsrundkolben mit Kühler gegeben, unter Rühren eine Mischung aus Maleinsäureanhydrid (3,10 g, 30 mmol) und Toluol (10 mL, wasserfrei) zugegeben und für 2 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wurde ZnBr₂ zugegeben und eine Lösung aus HMDS (13 mL, 60 mmol) und Toluol (40 mL) bei 80 °C zugetropft und 5 h gerührt. Nach weiteren 12 h Rühren bei RT wurde die Mischung in 0,5 M HCl (600 mL) gegossen, für 3 h gerührt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit Ethylacetat extrahiert (1 × 300 mL) und das Extrakt mit der organischen Phase vereinigt. Das Rohprodukt wurde durch Waschen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 × 100 mL), mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 125 mL), Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels bei 40 °C am Rotationsverdampfer erhalten. Durch Digerieren mit (wenig) Ethylacetat und anschließender Filtration und Waschen mit Ethylacetat wurde das Rohprodukt aufgereinigt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknen im Vakuum (40 °C) wurde ein weißes Pulver erhalten.

Ausbeute: 39,7 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45-7,27 (m, 5 H, arom.), 6,78 (s, 2 H, =CH), 5,17 (s, 2 H, Benzyl CH₂), 4,31 ppm (s, 2 H, N-CH₂)

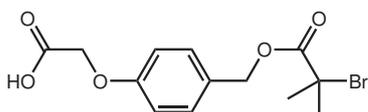
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 169,7 (1 C, Ester C=O), 167,08 (2 C, MI C=O), 134,9 (1 C, Benzyl CH₂C), 134,5 (2 C, MI =CH), 128,7-128,3 (5 C, arom.), 67,6 (1 C, Benzyl CH₂), 38,7 ppm (1 C CH₂).

ESI-MS: m/z berechnet für C₁₃H₁₁NO₄ [M + Na]⁺ = 168,06; ermittelt: 268,08.

10.3 ATRP Initiatoren mit Wang-Linkerfunktion

10.3.1. Carboxyl-funktionalisierter ATRP-Initiator (Vorstufe)

2-Bromo-2-methyl-propionsäure 4-(carboxymethoxy)benzylester



4-Hydroxymethylphenoxyessigsäure (2,5 g, 13,7 mmol) wurde unter Feuchtigkeitsausschluss in einem trockenen 500 mL-Rundkolben in trockenem THF (250 mL) gelöst

und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden Triethylamin (7,7 mL, 54,9 mmol) zügig zugegeben und 2-Bromoisobutyrylbromid (6,8 mL, 54,9 mmol) innerhalb von 30 min bei 0 °C zugetropft. Die Kühlung wurde entfernt und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Das entstandene NH₄Br wurde über Filtration entfernt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 40 °C abdestilliert. Zu dem öligen Rückstand wurde Wasser (200 mL, gesättigt mit NaCl, pH 3) gegeben und mit Dichloromethan (200 mL und 2 × 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen (50 mL), über Na₂SO₄ getrocknet und unter Vakuum bei 40 °C getrocknet. Das Produkt wurde über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel und n-Hexan/Ethylacetat (4:1 v/v) aufgereinigt.

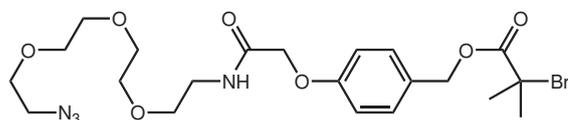
Ausbeute: 41,6 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,35 (d, 2 H, arom.), 6,93 (d, 2 H, arom.), 5,16 (s, 2 H, Phenyl-CH₂), 4,70 (s, 2 H, CH₂-COOH), 1,94 ppm (s, 6 H, CH₃)

ESI-MS: m/z berechnet für C₁₃H₁₅O₅Br [M + Na]⁺ = 353,00; ermittelt: 353,04.

10.3.2. Azid-funktionalisierter ATRP-Initiator

2-Bromo-2-methyl-propionsäure-4-[(2-2-[2-(2-azido-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy-ethylcarbonylmethyl)-methoxy]-benzylester



Das Vorprodukt 2-Bromo-2-methyl-propionsäure 4-carboxymethoxybenzylester (1,89 g, 5,7 mmol), N-Hydroxysuccinimid

(0,79 g, 6,8 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 1,30 g, 6,3 mmol) und trockenes THF (35 mL) wurden in einen trockenen Rundkolben gegeben, 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (1,7 mL, 8,6 mmol) zugetropft und die Mischung für 20 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde filtriert und der Rückstand bei 40 °C unter Vakuum getrocknet und anschließend mit Ethylacetat und Wasser (je 150 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung

(100 mL) und Wasser (100 mL) gewaschen, danach über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei 40°C am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt wurde über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel und n-Hexan/Ethylacetat (7:3 v/v) aufgereinigt.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34$ (d, 2 H, arom.), 6,99 (t (breit), 1 H, NH), 6,91 (d, 2 H, arom.), 5,15 (s, 2 H, Phenyl- CH_2), 4,50 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,79-3,48 (m, 14 H, OEG), 3,36 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 1,93 ppm (s, 6 H, CH_3).

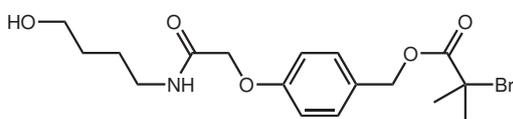
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,5$ (1 C, C=O), 168,1 (1 C, C=O), 157,4 (1 C, arom. CO), 130,0 (2 C, arom. CH), 129,1 (1 C, arom. C-CH_2), 114,9 (2 C, arom. CH), 70,8-69,8 (6 C, OEG), 67,5 (1 C, CH_2), 67,2 (1 C, CH_2), 55,8 (1 C, CBr), 50,7 (1 C, $\text{CH}_2\text{-N}_3$), 38,9 (1 C, CH_2NH), 30,8 ppm (2 C, CH_3).

ESI-MS: m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_7\text{Br}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 553,13$; ermittelt: 553,13.

FT-IR: 2108 cm^{-1} (Azid)

10.3.3. Hydroxy-funktionalisierter ATRP-Initiator

2-Bromo-2-methylpropionsäure 4-[(4-hydroxybutyl)carbamoylemethyl]benzylester



Das Vorprodukt 2-Bromo-2-methylpropionsäure-4-carboxymethoxybenzylester (200 mg, 0,60 mmol), N-Hydroxy succinimid (80 mg, 0,91 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 137 mg, 0,66 mmol) und trockenes THF (3 mL) wurden in einen trockenen Rundkolben gegeben, 4-Amino-1-butanol (84 μL , 0,91 mmol) zugetropft und die Mischung für 20,5 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde abfiltriert, mit THF gespült und das Filtrat bei 40°C am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan und Wasser (je 15 mL) extrahiert, die organische Phase nacheinander mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und nochmals Wasser (je 15-20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei 40°C am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt wurde über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel und n-Hexan/Ethylacetat (6:4 v/v) aufgereinigt.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34$ (d, 2 H, arom.), 6,91 (d, 2 H, arom.), 6,75 (t (breit), 1 H, NH), 5,14 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,49 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,67 (s, 1 H, OH), 3,66 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3,39 (q, 2 H, CH_2NH), 1,93 (s, 6 H, CH_3), 1,73-1,52 ppm (m, 4 H, Alkyl)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171,6$ (1 C, C=O), 168,2 (1 C, C=O), 157,4 (1 C,

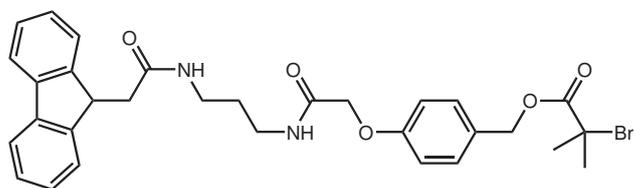
arom. CO), 130,1 (2 C, arom. CH), 129,3 (1 C, arom. C-CH₂), 114,9 (2 C, arom. CH), 67,5 (1 C, CH₂), 67,2 (1 C, CH₂), 62,4 (1 C, CH₂-OH), 55,9 (1 C, CBr), 39,0 (1 C, CH₂NH), 30,9 (2 C, CH₃), 29,8 (1 C, Alkyl CH₂), 26,3 ppm (1 C, Alkyl CH₂)

ESI-MS: m/z berechnet für C₁₇H₂₄NO₅Br [M + H]⁺ = 402,09; ermittelt: 402,09.

10.3.4. Amin-funktionalisierter ATRP-Initiator (Fmoc-geschützt)

2-Bromo-2-methylpropionsäure

4-[(3-Fmoc-aminopropyl)carbamoylethyl]benzylester



Das Vorprodukt 2-Bromo-2-methylpropionsäure 4-carboxy-methoxybenzylester (200 mg, 0,60 mmol), N-Hydroxy succinimid (80 mg, 0,91 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 137 mg, 0,66 mmol) und trockenes THF (3 mL)

wurden in einen trockenen Rundkolben gegeben, N-Fmoc-1,3-propandiamin Hydrobromid (342 μ g, 0,91 mmol) portionsweise zugegeben und die Mischung für 24 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde abfiltriert, und das Filtrat bei 40 °C am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser (je 30 mL) extrahiert, die organische Phase nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (30 mL) und Wasser (2 \times 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei 40 °C am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt wurde über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel und n-Hexan/Ethylacetat (7:3 v/v) aufgereinigt.

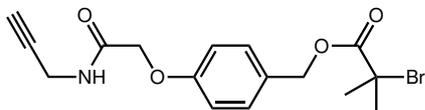
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,75 (d, 2 H, arom. Fmoc), 7,58 (d, 2 H, arom. Fmoc), 7,44-7,25 (m, 6 H, arom.), 7,19 (t (breit), 1 H, NH), 6,93 (d, 2 H, arom.), 5,43 (t (breit), 1 H, NH), 5,13 (s, 2 H, Benzyl), 4,49 (s, 2 H, CH₂-CO), 4,41 (d, 2 H, CH₂-CO), 4,20 (t, 1 H, CHFmoc), 3,36 (q (breit), 2 H, CH₂NH), 3,20 (q (breit), 2 H, CH₂NH), 1,93 (s, 6 H, CH₃, 1,67 ppm (qi (breit), 2 H, CH₂).

¹³C NMR (1 MHz, CDCl₃): δ = 71,5 (1 C, C=O), 168,6 (1 C, C=O), 157,3 (1 C, arom. CO), 157,0 (1 C, C=O), 144,0 (2 C, arom. Fmoc), 141,4 (2 C, arom. Fmoc), 130,0 (2 C, arom.), 129,1 (1 C, arom. C-CH₂), 127,7 (2 C, arom. Fmoc), 127,1 (2 C, arom. Fmoc), 125,1 (2 C, arom. Fmoc), 120,0 (2 C, arom. Fmoc), 114,8 (2 C, arom.), 67,3 (1 C, CH₂-CO), 67,2 (1 C, CH₂-O), 66,6 (1 C, CH₂-CO), 55,8 (1 C, CBr), 47,3 (1 C, CH Fmoc), 37,6 (1 C, CH₂NH), 35,7 (1 C, CH₂NH), 30,8 (2 C, CH₃), 30,0 ppm (1 C, CH₂)

ESI-MS: m/z berechnet für C₃₁H₃₃N₂O₆Br [M + H]⁺ = 609,16; ermittelt: 609,16.

10.3.5. Alkin-funktionalisierter ATRP-Initiator

2-Bromo-2-methylpropionsäure 4-[(propargyl)carbamoylmethyl]benzylester



Das Vorprodukt 2-Bromo-2-methyl-propion-säure 4-carboxy-methoxybenzylester (200 mg, 0,60 mmol), N-Hydroxy succinimid (80 mg, 0,91 mmol),

Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 137 mg, 0,66 mmol) und trockenes THF (3 mL) wurden in einen trockenen Rundkolben gegeben, Propargylamin (50 mg, 58 μ L, 0,91 mmol) zugegeben und die Mischung für 24 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde abfiltriert, und das Filtrat bei 40 °C am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser (je 30 mL) extrahiert, die organische Phase nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (30 mL) und Wasser (2 \times 30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei 40 °C am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Produkt wurde über eine Säulenchromatographie mit Kieselgel und n-Hexan/Ethylacetat (7:3 v/v) aufgereinigt.

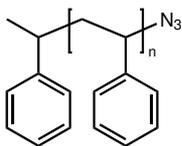
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,35 (d, 2 H, arom. CH), 6,92 (2 H, arom. CH), 5,16 (s, 2 H, CH₂-O), 4,52 (s, 2 H, CH₂-CO), 4,16 (dd, 2 H, CH₂NH), 2,25 (t, 1 H, Alkin), 1,93 ppm (s, 6 H, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171,6 (1 C, C=O), 167,9 (1 C, C=O), 157,3 (1 C, arom. C-O), 130,1 (2 C, arom. CH), 129,5 (1 C, arom. C-CH₂), 114,9 (2 C, arom. CH), 79,1 (1 C, C \equiv), 72,1 (1 C, HC \equiv), 67,5 (1 C, CH₂-CO), 67,2 (1 C, CH₂-O), 55,8 (1 C, CBr), 30,9 (2 C, CH₃), 28,9 ppm (1 C, CH₂NH).

EI-MS: m/z berechnet für C₁₆H₁₈NO₄Br [M]⁻ = 367,04; ermittelt: 367,04.

10.4 Träger-Synthesen

10.4.1. Linearer PS-Träger ohne Linker (Typ 1)



Styrol (30 mL, 261 mmol, 70 Äq.) und CuBr (469 mg, 3,27 mmol, 1 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und 20 Minuten mit trockenem Argon gespült wurde.

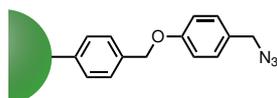
Anschließend wurden 0,68 mL PMDETA (0,56 g, 3,27 mmol, 1 Äq.) und 0,90 mL PEB (1,21 g, 6,54 mmol, 2 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben und die Mischung für 4,2 h unter Rühren in einem Ölbad auf 90 °C erhitzt. Das Polymer wurde in wenig THF gelöst, durch Fällung in einem Überschuss Methanol aufgereinigt und bei 40 °C unter Vakuum getrocknet.

Das PS (1 Äq.) und Natriumazid (1,1 Äq.) wurden in 26 mL DMF gelöst und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde es wieder in einem Überschuss Methanol ausgefällt und bei 40 °C unter Vakuum getrocknet.

FT-IR: 2105 cm⁻¹ (Azid)

SEC (THF): $M_w = 4400$ g/mol, $M_n = 3900$ g/mol, $M_w/M_n = 1,13$

10.4.2. PS-Träger für die Festphasensynthese (Typ 2)



Das Brom-funktionalisierte Wang-Harz (1,5 g, 2,4 mmol Br-Gruppen), Natriumazid (0,78 g, 12,0 mmol) und trockenes DMF (7,5 mL) wurden in eine Flasche gegeben und 18 h bei RT geschüttelt. Nach der Reaktion wurde das Harz filtriert, nacheinander mit DMF, Wasser, Methanol und THF gewaschen und bei 50 °C unter Vakuum getrocknet.

FT-IR: 2084 cm⁻¹ (Azid)

Test auf Br: negativ (kolorimetrisch mit 4-(4-Nitrobenzyl)-pyridin)¹⁵⁰

10.4.3. PS-Träger für die Flüssigphasensynthese (Typ 3)

Azid-funktionalisierter Träger (Abb. 7-3 IIIa)

Der Azid-funktionalisierte Initiator (300 mg, 0,56 mmol, 2 Äq., Abschnitt 10.3.2), CuBr (40 mg, 0,28 mmol, 1 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 2,6 mL entgastes Styrol (2,35 g, 22,6 mmol, 80 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 59 µL PMDETA (0,28 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze zugegeben und die Mischung für 2,5 h unter Rühren in einem Ölbad auf 90 °C erhitzt. Zur Umsatzbestimmung wurde eine Probe entnommen, das Polymer durch Fällung in einem Überschuss Methanol aufgereinigt und bei 40 °C unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 57,0 %

SEC (THF): $M_w = 5030$ g/mol, $M_n = 4410$ g/mol, $M_w/M_n = 1,14$ (Abb. 7-5a)

Hydroxy-funktionalisierter Träger (Abb. 7-3 IIIb)

Der Hydroxy-funktionalisierte Initiator (50 mg, 0,12 mmol, 2 Äq., Abschnitt 10.3.3), CuBr (8,9 mg, 0,06 mmol, 1 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 0,57 mL entgastes Styrol (0,52 g, 4,97 mmol, 80 Äq.) mit einer entgasten

Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 13μ PMDETA (12 mg, 0,06 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze zugegeben und die Mischung für 5 h unter Rühren in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Zur Umsatzbestimmung wurde eine Probe entnommen, das Polymer durch Fällung in einem Überschuss Methanol aufgereinigt und bei 40°C unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 61,6 %

SEC (THF): $M_w = 4650 \text{ g/mol}$, $M_n = 3950 \text{ g/mol}$, $M_w/M_n = 1,18$ (Abb. 7-5b)

Fmoc-geschützter Amino-funktionalisierter Träger (Abb. 7-3 IIIc)

Der Fmoc-geschützte Amin-funktionalisierte Initiator (108 mg, 0,18 mmol, 2 Äq., Abschnitt 10.3.4), CuBr (12,8 mg, 0,09 mmol, 1 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 0,82 mL entgastes Styrol (0,74 g, 7,11 mmol, 80 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 19μ PMDETA (20 mg, 0,09 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze zugegeben und die Mischung für 5 h unter Rühren in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Zur Umsatzbestimmung wurde eine Probe entnommen, das Polymer durch Fällung in einem Überschuss Methanol aufgereinigt und bei 40°C unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 60,3 %

SEC (THF): $M_w = 6360 \text{ g/mol}$, $M_n = 4500 \text{ g/mol}$, $M_w/M_n = 1,41$ (Abb. 7-5c)

Alkin-funktionalisierter Träger (Abb. 7-3 III d)

Der Alkin-funktionalisierte Initiator (66 mg, 0,18 mmol, 2 Äq., Abschnitt 10.3.5), CuBr (12,8 mg, 0,09 mmol, 1 Äq.) wurden in ein Schlenkrohr gegeben, das mit einem Septum verschlossen und einige Minuten mit trockenem Argon gespült wurde. Anschließend wurden 0,82 mL entgastes Styrol (0,74 g, 7,11 mmol, 80 Äq.) mit einer entgasten Spritze zugegeben. Zuletzt wurde der Mischung 19μ PMDETA (20 mg, 0,09 mmol, 1 Äq.) mit einer Präzisionspritze zugegeben und die Mischung für 4,25 h unter Rühren in einem Ölbad auf 90°C erhitzt. Zur Umsatzbestimmung wurde eine Probe entnommen, das Polymer durch Fällung in einem Überschuss Methanol aufgereinigt und bei 40°C unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 75,6 %

SEC (THF): $M_w = 7600 \text{ g/mol}$, $M_n = 5630 \text{ g/mol}$, $M_w/M_n = 1,35$ (Abb. 7-5d)

10.5 Oligomerisierung der A–B und C–D Segmente

10.5.1. Amidierung

Der Träger (1 Äq.), 11-Azido-3,6,9-trioxaundecan-1-amin (5, Äq.), N-Hydroxy-succinimid (5 Äq.) und Dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 4.9 Äq.) wurden in einen Rundkolben gegeben, mit einem Septum verschlossen und mit trockenem Argon gespült (Feuchtigkeitsausschluss). Danach wurde mit einer Spritze THF zugegeben (Harz: 5-7 mL je g; lineares PS: 0,01 mmol je mL) und die Mischung für 24 h (mindestens 15 h) bei RT geschüttelt (Harz) beziehungsweise gerührt (lineares PS).

FT-IR: Nach allen Amidierungsreaktionen wurde ein Azid-Signal bei 2100 cm^{-1} gefunden (in diesem Bereich absorbieren keine anderen Strukturelemente der synthetisierten Verbindungen).

10.5.2. Click-Reaktion (CuAAC)

Der Träger (1 Äq.), 6-Heptinsäure (10 eq.), CuBr (2 eq.) und dNbipy (4 Äq.) wurden in einen Rundkolben gegeben, mit einem Septum verschlossen und mit trockenem Argon gespült um Sauerstoff zu entfernen. Danach wurde entgastetes THF mit einer Spritze zugegeben (Harz: 5 mL je g; lineares PS: 0,01 mmol je mL) und die Mischung für 24 h (mindestens 15 h) bei RT geschüttelt (Harz) beziehungsweise gerührt (lineares PS).

FT-IR: Nach allen Click-Reaktionen verschwand das Azid-Signal bei 2100 cm^{-1} (in diesem Bereich absorbieren keine anderen Strukturelemente der synthetisierten Verbindungen).

10.5.3. Reinigung nach jedem Reaktionsschritt

Das Harz wurde über Filtration und Waschen mit THF, Wasser, Methanol, Dichlormethan und anschließendes Trocknen unter Vakuum bei 50 °C gereinigt. Der lineare PS-Träger wurde über teilweises Entfernen des THF am Rotationsverdampfer bei 40 °C , Fällung in einem Überschuss Methanol, Filtration und Trocknen unter Vakuum bei 45 °C gereinigt.

10.5.4. Abspaltung vom Träger

Der Träger (0,5 g) wurde mit einer Mischung aus TFA und Dichlormethan (4:1 v/v) für 3 h bei RT behandelt. Nach Filtration und Spülen mit Dichlormethan (Harz) bzw.

Methanol (lineares PS) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Oligomer bei 45 °C unter Vakuum getrocknet.

Die Analysen des am Harz synthetisierten Oligomers sind in Abbildung 7-7 zusammengefasst. Die ^1H NMR-Spektren zur Oligomersynthese am löslichen linearen Polystyrolträger *ohne* Linker sind in Abbildung 7-8 zu finden. Die Analysen zur Synthese am löslichen PS-Träger *mit* Wang-Linker sind in den Abbildungen 7-9 (FT-IR und SEC) bzw. 7-10 (^1H NMR und MALDI-TOF-MS) zu sehen.

Teil VI.

Anhang

Literaturverzeichnis

- [1] Berg, J. M.; Tymoczko, J. L.; Stryer, L. *Stryer Biochemie*; Springer, 2007.
- [2] Lutz, J. F.; Pfeifer, S.; Chanana, M.; Thünemann, A. F.; Bienert, R. *Langmuir* **2006**, *22*, 7411–7415.
- [3] Wischerhoff, E.; Uhlig, K.; Lankenau, A.; Börner, H. G.; Laschewsky, A.; Duschl, C.; Lutz, J.-F. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5749–5752.
- [4] Lutz, J.-F.; Hoth, A. *Macromolecules* **2006**, *39*, 893–896.
- [5] Roy, D.; Cambre, J. N.; Sumerlin, B. S. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 278–301.
- [6] Smith, A. E.; Xu, X.; McCormick, C. L. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 45–93.
- [7] Calderón, M.; Quadir, M. A.; Strumia, M.; Haag, R. *Biochimie* **2010**, *92*, 1242–1251.
- [8] Ganta, S.; Devalapally, H.; Shahiwala, A.; Amiji, M. *J. Controlled Release* **2008**, *126*, 187–204.
- [9] Pasut, G.; Veronese, F. M. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2009**, *61*, 1177–1188.
- [10] Duncan, R. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2009**, *61*, 1131–1148.
- [11] Hinman, M. B.; Jones, J. A.; Lewis, R. V. *Trends Biotechnol.* **2000**, *18*, 374–379.
- [12] Sumerlin, B. S.; Vogt, A. P. *Macromolecules* **2010**, *43*, 1–13.
- [13] Inglis, A.; Sinnwell, S.; Stenzel, M.; Barner-Kowollik, C. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2447–2450.
- [14] Killups, K. L.; Campos, L. M.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062–5064.

- [15] Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. *Chem. Commun.* **2005**, 5775–5777.
- [16] Lutz, J.-F.; Börner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 6376–6383.
- [17] Lutz, J.-F.; Börner, H. G. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 1–39.
- [18] Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025.
- [19] Zhao, K.; Cheng, Z.; Zhang, Z.; Zhu, J.; Zhu, X. *Polym. Bull.* **2009**, *63*, 355–364.
- [20] Liu, W.; Tang, K.; Guo, Y.; Koike, Y.; Okamoto, Y. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 147–151.
- [21] Liu, W.; Nakano, T.; Okamoto, Y. *Polymer* **2000**, *41*, 4467–4472.
- [22] Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 858–875.
- [23] Badi, N.; Lutz, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3383–3390.
- [24] Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091–2158.
- [25] Hermkens, P. H.; Ottenheijm, H. C.; Rees, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527–4554.
- [26] Harju, K.; Vahermo, M.; Mutikainen, I.; Yli-Kauhaluoma, J. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 826–833.
- [27] Rosenbaum, D. M.; Liu, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13924–13925.
- [28] Li, X.; Zhan, Z.-Y. J.; Knipe, R.; Lynn, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 746–747.
- [29] Li, X.; Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4848–4870.
- [30] Kleiner, R. E.; Brudno, Y.; Birnbaum, M. E.; Liu, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *130*, 4646–4659.
- [31] Brudno, Y.; Liu, D. R. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 265–276.
- [32] Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [33] Bayer, E.; Mutter, M. *Nature* **1972**, *237*, 512.

- [34] Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489–510.
- [35] Toy, P. H.; Janda, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 546–554.
- [36] Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656–2657.
- [37] Szwarc, M. *Nature* **1956**, *178*, 1168–1169.
- [38] Tieke, B. *Makromolekulare Chemie*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005.
- [39] Chong, Y. K.; Ercole, F.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H.; Anderson, A. G. *Macromolecules* **1999**, *32*, 6895–6903.
- [40] Benoit, D.; Grimaldi, S.; Robin, S.; Finet, J.-P.; Tordo, P.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5929–5939.
- [41] Benoit, D.; Chaplinski, V.; Braslau, R.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3904–3920.
- [42] Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661–3688.
- [43] Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nyström, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620–5686.
- [44] Zehm, D.; Laschewsky, A.; Gradzielski, M.; Prévost, S.; Liang, H.; Rabe, J. P.; Schweins, R.; Gummel, J. *Langmuir* **2010**, *26*, 3145–3155.
- [45] Brinks, M.; Studer, A. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 1043–1057.
- [46] Li, J.; Chen, X.; Chang, Y.-C. *Langmuir* **2005**, *21*, 9562–9567.
- [47] Chong, Y. K.; Le, T. P. T.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2071–2074.
- [48] Chiefari, J.; Chong, Y. K. B.; Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5559–5562.
- [49] Haddleton, D. M.; Heming, A. M.; Kukulj, D.; Duncalf, D. J.; Shooter, A. J. *Macromolecules* **1998**, *31*, 2016–2018.
- [50] Mayadunne, R. T. A.; Rizzardo, E.; Chiefari, J.; Chong, Y. K.; Moad, G.; Thang, S. H. *Macromolecules* **1999**, *32*, 6977–6980.

- [51] Hua, D.; Bai, R.; Lu, W.; Pan, C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 5670–5677.
- [52] Bussels, R.; Bergman-Gottgens, C.; Meuldijk, J.; Koning, C. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9299–9301.
- [53] Bussels, R.; Bergman-Gottgens, C.; Meuldijk, J.; Koning, C. *Polymer* **2005**, *46*, 8546–8554.
- [54] Thang, S. H.; Chong, B. K.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, G.; Rizzardo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2435–2438.
- [55] Szablan, Z.; Toy, A. A.; Davis, T. P.; Hao, X.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 2432–2443.
- [56] Destarac, M.; Bzducha, W.; Taton, D.; Gauthier-Gillaizeau, I.; Zard, S. Z. *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 1049–1054.
- [57] Simms, R. W.; Davis, T. P.; Cunningham, M. F. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 592–596.
- [58] Bernard, J.; Favier, A.; Zhang, L.; Nilasaroya, A.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. *Macromolecules* **2005**, *38*, 5475–5484.
- [59] Barner-Kowollik, C.; Buback, M.; Charleux, B.; Coote, M. L.; Drache, M.; Fukuda, T.; Goto, A.; Klumperman, B.; Lowe, A. B.; Mcleary, J. B.; Moad, G.; Monteiro, M. J.; Sanderson, R. D.; Tonge, M. P.; Vana, P. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5809–5831.
- [60] Barner-Kowollik, C.; Davis, T. P.; Heuts, J. P. A.; Stenzel, M. H.; Vana, P.; Whittaker, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 365–375.
- [61] Daniel Boschmann, P. V. *Polym. Bull.* **2005**, *53*, 231–242.
- [62] Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689–3746.
- [63] Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990.
- [64] Ouchi, M.; Terashima, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4963–5050.
- [65] Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4482–4486.
- [66] Jakubowski, W.; Min, K.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 39–45.

- [67] Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 93 – 146.
- [68] Fechler, N.; Badi, N.; Schade, K.; Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *Macromolecules* **2009**, *42*, 33–36.
- [69] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.
- [70] Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, *6*, 535–551.
- [71] Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–910.
- [72] Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637.
- [73] Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633–645.
- [74] Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320–5374.
- [75] Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [76] Oppillart, S.; Mousseau, G.; Zhang, L.; Jia, G.; Thuery, P.; Rousseau, B.; Cintrat, J.-C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8094–8098.
- [77] Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680–3.
- [78] Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Frechet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932.
- [79] Opsteen, J. A.; van Hest, J. C. M. *Chem. Commun.* **2005**, 57–59.
- [80] Lutz, J.-F.; Börner, H. G.; Weichenhan, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 514–518.
- [81] Wang, W.; Li, T.; Yu, T.; Zhu, F. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9750–9754.
- [82] Klok, H.-A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 7990–8000.
- [83] Opsteen, J. A.; van Hest, J. C. M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 2913–2924.
- [84] Van Camp, W.; Germonpré, V.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Goethals, E. J.; Du Prez, F. E. *React. Funct. Polym.* **2007**, *67*, 1168–1180.

- [85] Binder, W. H.; Kluger, C. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9321–9330.
- [86] Quémener, D.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. *Chem. Commun.* **2006**, 5051–5053.
- [87] van Steenis, D. J. V. C.; David, O. R. P.; van Strijdonck, G. P. F.; van Maarseveen, J. H.; Reek, J. N. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4333–4335.
- [88] Bakbak, S.; Leech, P. J.; Carson, B. E.; Saxena, S.; King, W. P.; Bunz, U. H. F. *Macromolecules* **2006**, *39*, 6793–6795.
- [89] Li, H.; Cheng, F.; Duft, A. M.; Adronov, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14518–14524.
- [90] Becer, C.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4998–5006.
- [91] Hassner, A.; Rai, K. M. L. *Synthesis* **1989**, 57–59.
- [92] Wankhede, K. S.; Vaidya, V. V.; Sarang, P. S.; Salunkhe, M. M.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2069–2073.
- [93] Singh, I.; Vyle, J. S.; Heaney, F. *Chem. Commun.* **2009**, 3276–3278.
- [94] Singh, I.; Zarafshani, Z.; Lutz, J.-F.; Heaney, F. *Macromolecules* **2009**, *42*, 5411–5413.
- [95] Hoyle, C. E.; Lowe, A. B.; Bowman, C. N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355–1387.
- [96] *The Chemistry of the Thiol Group*; Patai, S., Ed.; Wiley, New York, 1974.
- [97] Lowe, A. B. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 17–36.
- [98] Gress, A.; Volkel, A.; Schlaad, H. *Macromolecules* **2007**, *40*, 7928–7933.
- [99] ten Brummelhuis, N.; Diehl, C.; Schlaad, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9946–9947.
- [100] Koo, S. P. S.; M., S. M.; Prasath, R. A.; Inglis, A. J.; Prez, F. E. D.; Barner-Kowollik, C.; Camp, W. V.; Junkers, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1699–1713.
- [101] Chan, J. W.; Yu, B.; Hoyle, C. E.; Lowe, A. B. *Chem. Commun.* **2008**, 4959–4961.

Literaturverzeichnis

- [102] Durmaz, H.; Colakoglu, B.; Tunca, U.; Hizal, G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 1667–1675.
- [103] Dag, A.; Durmaz, H.; Hizal, G.; Tunca, U. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 302–313.
- [104] Sinnwell, S.; Inglis, A. J.; Davis, T. P.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C. *Chem. Commun.* **2008**, 2052–2054.
- [105] Nebhani, L.; Sinnwell, S.; Inglis, A. J.; Stenzel, M. H.; Barner-Kowollik, C.; Barner, L. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1431–1437.
- [106] Inglis, A. J.; Sinnwell, S.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 4120–4126.
- [107] Sinnwell, S.; Lammens, M.; Stenzel, M. H.; Du Prez, F. E.; Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 2207–2213.
- [108] Pepper, D. C. *Quarterly Rev.* **1954**, *8*, 88.
- [109] Pingoud, A.; Urbanke, C. *Arbeitsmethoden der Biochemie*; de Gruyter, 1997.
- [110] Isidro-Llobet, A.; Alvarez, M.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2455–2504.
- [111] Merrifield, B. *Science* **1986**, *232*, 341–7.
- [112] Montalbetti, C.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852.
- [113] Dickerson, T. J.; Reed, N. N.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325–3344.
- [114] Angot, S.; Ayres, N.; Bon, S. A. F.; Haddleton, D. M. *Macromolecules* **2001**, *34*, 768–774.
- [115] Schrum, J. P.; Ricardo, A.; Krishnamurthy, M.; Blain, J. C.; Szostak, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14560–14570.
- [116] Orgel, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 109–118.
- [117] Rojas Stuetz, J. A.; Richert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12718–12719.
- [118] Pérez-Camacho, O.; Sepúlveda Guzmán, S.; Pérez-Álvarez, M.; García-Zamora, M.; Cadenas-Pliego, G. *Polym. Int.* **2005**, *54*, 1626–1631.
- [119] Rzaev, Z. M. O. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 163–217.

- [120] Nair, C.; Mathew, D.; Ninan, K. *Eur. Polym. J.* **1999**, *35*, 1829–1840.
- [121] Cowie, J. M. G. *Alternating Copolymers*; Plenum Press, New York, 1985.
- [122] *Handbook of Polymers*; Brandrup, J.; Immergut, E. H.; Grulke, E. A., Eds., 4th ed.; John Wiley & Sons Inc, 2003.
- [123] Matsumoto, A.; Kubota, T.; Otsu, T. *Macromolecules* **1990**, *23*, 4508–4513, Copoparam PhMI-co-Sty.
- [124] Oishi, T.; Sase, K.; Tsutsumi, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1998**, *36*, 2001–2012.
- [125] Benoit, D.; Hawker, C. J.; Huang, E. E.; Lin, Z.; Russell, T. P. *Macromolecules* **2000**, *33*, 1505–1507.
- [126] Jaacks, V. *Makromol. Chem.* **1972**, *161*, 161–172.
- [127] Lutz, J.-F.; Matyjaszewski, K. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 897–910.
- [128] Shen, X.; He, X.; Chen, G.; Zhou, P.; Huang, L. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 1162–1165.
- [129] Bernaerts, K. V.; Schacht, E. H.; Goethals, E. J.; Du Prez, F. E. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2003**, *41*, 3206–3217.
- [130] Beyer, U.; Krueger, M.; Schumacher, P.; Unger, C.; Kratz, F. *Monatsh. Chem.* **1997**, *128*, 91–102.
- [131] Rich, D. H.; Gesellchen, P. D.; Tong, A.; Cheung, A.; Buckner, C. K. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1004–1010.
- [132] Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652–2654.
- [133] Yuichi Kita, A. *Method for Production of Maleimides*, Patent US4786738, 22. November 1988.
- [134] Ryuichiro Tsumura, Y.; Kunimitsu Fukumura, K.; Teruo Muraishi, Y. *Preparation Process of N-substituted Maleimides*, Patent US005175309A, 29. Dezember 1992.
- [135] Borah, H. N.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Res.* **1998**, 272–273.

- [136] Keller, O.; Rudinger, J. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 531–541.
- [137] Dean, R. T. *One Viral Method for Labeling Protein/Linker Conjugates with Technetium-99M*, Patent US005180816A, 19. January 1993.
- [138] Walker, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 665–668.
- [139] Walker, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5352–5355.
- [140] Rao, B. S.; Sireesha, R.; Pasala, A. R. *Polym. Int.* **2005**, *54*, 1103–1109.
- [141] Bodtke, A.; Otto, H.-H. *Pharmazie* **2005**, *60*, 803–813.
- [142] El-Guweri, M.; Hendlinger, P.; Laschewsky, A. *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, *198*, 401–418.
- [143] Doak, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4681–4686.
- [144] Higashiura, K.; Oiwa, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1968**, *6*, 1857–1869.
- [145] Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678.
- [146] Quémener, D.; Hellaye, M. L.; Bissett, C.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 155–173.
- [147] Ishizu, K.; Yamada, H. *Macromolecules* **2007**, *40*, 3056–3061.
- [148] Berthet, M.-A.; Zarafshani, Z.; Pfeifer, S.; Lutz, J.-F. *Macromolecules* **2010**, *43*, 44–50.
- [149] Matyjaszewski, K.; Nakagawa, Y.; Gaynor, S. G. *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 1057–1066.
- [150] Galindo, F.; Altava, B.; Burguete, M.; Gavara, R.; Luis, S. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 859–861.
- [151] Pfeifer, S.; Zarafshani, Z.; Badi, N.; Lutz, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9195–9197.
- [152] Maltman, B. A.; Bejugam, M.; Flitsch, S. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2505–2507.

Publikationsliste

- 2009** Pfeifer, S.; Zarafshani, Z.; Badi, N. & Lutz, J.-F.; Liquid-Phase Synthesis of Block Copolymers Containing Sequence-Ordered Segments *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9195–9197
Fechler, N.; Badi, N.; Schade, K.; Pfeifer, S. & Lutz, J.-F.; Thermogelation of PEG-Based Macromolecules of Controlled Architecture *Macromol.*, **2009**, *42*, 33–36
- 2008** Pfeifer, S. & Lutz, J. F.; Development of a Library of *N*-substituted Maleimide for the Local Functionalization of Linear Polymer Chains *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10949–10957
- 2007** Pfeifer, S. & Lutz, J.-F.; A Facile Procedure for Controlling Monomer Sequence Distribution in Radical Chain Polymerizations *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9542–9543
Lutz, J.-F.; Pfeifer, S. & Zarafshani, Z.; In Situ Functionalization of Thermoresponsive Polymeric Micelles using the Click Cycloaddition of Azides and Alkynes *QSAR Comb. Sci.*, **2007**, *26*, 1151–1158
- 2006** Lutz, J.-F.; Nehring, R. & Pfeifer, S.; Matyjaszewski, K. (ed.); Controlled/Living Radical Polymerization: From Synthesis to Materials Novel Organo-Soluble or Water-Soluble Copolymers Containing DNA Nucleobases *ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington DC*, **2006**, 185–197
Lutz, J. F.; Pfeifer, S.; Chanana, M.; Thünemann, A. F. & Bienert, R.; H-bonding-directed self-assembly of synthetic copolymers containing nucleobases: Organization and colloidal fusion in a noncompetitive solvent *Langmuir*, **2006**, *22*, 7411–7415

Danksagung

Herzlichen Dank an Professor André Laschewsky, der es mir ermöglichte, diese Arbeit unter seiner Betreuung anzufertigen. Jean-François Lutz danke ich für die hervorragende Projektbetreuung, die stets von freundschaftlichem Geist geprägt war. Außerdem danke ich Tonino Greco für die anregenden Diskussionen (vor allem in der organischen Synthese) und die schöne Zeit in Freiburg. Nezha Badi danke ich für die Unterstützung in der Festphasensynthese, bei Literaturrecherchen und für die kleinen französischen Leckereien. Zoya Zarafshani danke ich als unserer Expertin in Sachen Click-Chemie und für die Synthese des nicht spaltbaren Polystyrolsträgers, sowie die wunderbare Zeit beim NATO-Meeting in Antalya. Mein besonderer Dank gilt auch den vielen "kleinen" Helfern, ohne die der reibungslose Ablauf im Alltagsgeschäft nicht möglich gewesen wäre.

Erklärung der Selbstständigkeit

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, dass alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, als solche kenntlich gemacht sind und dass die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt wurde.

Potsdam, den 14.09.2010

Sebastian Pfeifer