

Ultraschnelle Klickkonjugation von makromolekularen Bausteinen bei Raumtemperatur**

Andrew J. Inglis, Sebastian Sinnwell, Martina H. Stenzel und Christopher Barner-Kowollik*

Die Kombination hoch orthogonaler Konjugationsreaktionen mit kontrollierter, freier radikalischer Polymerisation ist eine praktische Methode zur Synthese neuer Polymermaterialien.^[1] Techniken wie die Atom-Transfer-Radikal-Polymerisation (ATRP) und die reversible Additions-Fragmentierungs-Kettenübertragungs-Polymerisation (RAFT) wurden bereits mit der Klickchemie kombiniert, um eine Vielzahl an Strukturen herzustellen, darunter komplexe Architekturen (z.B. Blöcke,^[2-4] Sterne^[5-7] und Kämme^[8,9]) und Konjugate aus synthetischen Polymeren und Biomolekülen wie Peptiden/Proteinen,^[10-12] Zuckern^[13,14] und sogar Viren.^[15] Die Entwicklung solcher Techniken zielt auf schnellere und effizientere Reaktionen ab, die möglicherweise unter Umgebungsbedingungen und mithilfe ungiftiger Katalysatoren oder gar katalysatorfrei ablaufen.

In der Polymerchemie ist die Kupfer(I)-Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) wegen ihrer hohen Selektivität und Effizienz unter relativ milden Reaktionsbedingungen die am häufigsten verwendete Klickreaktion. Eine der größten Einschränkungen der CuAAC-Reaktion ist die Tatsache, dass sie die Verwendung giftiger Kupferkatalysatoren erfordert. Diese können die Verträglichkeit mit vielen Systemen stark beeinflussen, die empfindlich auf Schwermetalle reagieren, besonders bei biologischen Anwendungen.^[16] Zwar gibt es Beispiele für „kupferfreie“ Azid-Alkin-Cycloadditionen,^[17,18] diese haben jedoch nicht dieselbe Popularität wie die CuAAC-Reaktion erreicht.

Im Bestreben, die Anwendungsprobleme der Klickchemie zu lösen, wurden einige alternative Strategien vorgeschlagen. So hat sich die Diels-Alder-Cycloaddition von An-

thracen- und Maleimid-Derivaten als modularer Ansatz für die Bildung komplexer Architekturen bewährt.^[4,7] Gravierende Nachteile dieser Technik bestehen jedoch in den hohen Temperaturen (über 110°C) und langen Reaktionszeiten (36–129 h). Diese Cycloaddition ist daher für Konjugationsreaktionen mit Proteinen und Nucleinsäuren nicht anwendbar, da diese Moleküle unter solchen Bedingungen leicht denaturieren.

Die CuAAC-Reaktion benötigt meist Reaktionszeiten von einigen Stunden bei Temperaturen von Raumtemperatur bis 50°C. Bei einer Synthese von Sternpolymeren durch eine Klickcupplung gelang Gao und Matyjaszewski jedoch eine Umsetzung von 97% aller Azid-Einheiten zu 1,2,3-Triazol-Gruppen innerhalb von 3 h bei Raumtemperatur (bei einer 1:1-Stöchiometrie).^[5] Des Weiteren berichteten van Camp et al. über eine vollständige Umsetzung bei der Klickreaktion eines Azid-funktionalisierten Poly(isobornylacrylats) mit zwei Äquivalenten Alkin-funktionalisiertem Poly(1-ethoxyethylacrylat), die binnen 5 min unter Umgebungsbedingungen abläuft.^[9] Offensichtlich kann die Geschwindigkeit der CuAAC-Reaktion also durch den Überschuss eines der Reaktionspartner beeinflusst werden. Dies ist jedoch im Allgemeinen unerwünscht, weil dadurch weitere Reinigungsschritte notwendig werden. Darüber hinaus gibt es innerhalb der Polymerchemie ein wachsendes Interesse an Thiol-En-Reaktionen, die – unter bestimmten Bedingungen – innerhalb von 5 min bis zu 2 h zu Produkten führen können.^[19,20]

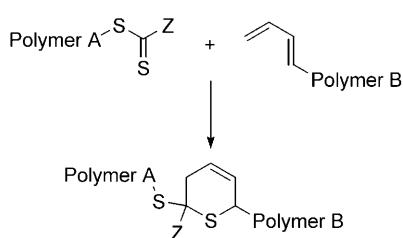
Kürzlich haben wir über einige Beispiele berichtet, bei denen mithilfe des sehr atomökonomischen RAFT-HDA-Konzepts effizient Blockcopomere,^[21] Sterne^[22,23] und Oberflächen-modifizierte Mikropartikel^[24] synthetisiert wurden. Dabei wurden Polymere, die mithilfe eines elektronenarmen Dithioesters (RAFT-Agens) hergestellt worden waren, vermöge einer heterogenen Diels-Alder(HDA)-Cycloaddition mit Molekülen konjugiert, die eine geeignete Dien-Gruppe enthielten (Schema 1). Bisher wurden diese Reaktionen bei 50°C durchgeführt und benötigten für einen

[*] A. J. Inglis, Dr. S. Sinnwell, Prof. C. Barner-Kowollik
Preparative Macromolecular Chemistry
Institut für Technische Chemie und Polymerchemie
Universität Karlsruhe (TH)/Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Engesserstraße 18, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
Fax: (+49) 721-608-5740
E-Mail: christopher.barner-kowollik@polymer.uni-karlsruhe.de
Homepage: <http://www.macroarc.de>

Assoc. Prof. M. H. Stenzel
Centre for Advanced Macromolecular Design (CAMD)
School of Chemical Sciences and Engineering
The University of New South Wales
Sydney, NSW 2052 (Australien)
Fax: (+61) 293-856-250
E-Mail: m.stenzel@unsw.edu.au

[**] C.B.-K. dankt dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) für finanzielle Unterstützung im Rahmen der Exzellenzinitiative für führende deutsche Universitäten.

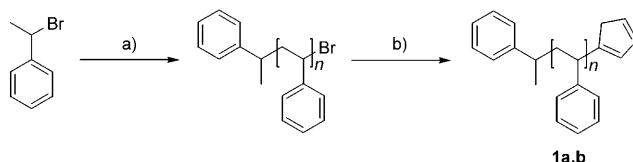
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200805993> zu finden.



Schema 1. RAFT-HDA-Konzept. Z = elektronenziehende Gruppe.

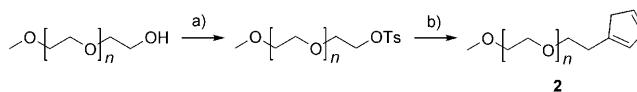
kompletten Umsatz 2–24 h. Als Dien wurde *trans,trans*-2,4-Hexadien-1-ol verwendet.

Hier beschreiben wir eine drastische Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der RAFT-HDA-Klickreaktion mithilfe neuer Cyclopentadienyl-funktionalisierter Polymere. Allgemein bekannte Reaktionen zur Synthese von Cyclopentadienyl-Liganden^[25] und alkylierten Cyclopentadien-Derivaten^[26,27] wurden an die Synthese angepasst. Dabei wurde durch ATRP hergestelltes Polystyrol, das einen endständigen Brom-Substituenten trägt, mit einer THF-Lösung von Natriumcyclopentadienid versetzt, um einen kompletten Austausch des Brom-Atoms gegen eine Cyclopentadienyl-Einheit zu erreichen (Schema 2). Dies wurde durch ¹H-NMR-



Schema 2. Synthese von Cyclopentadienyl-terminiertem Polystyrol durch ATRP. a) ATRP von Styrol, CuBr/PMDTA, 90°C; b) NaC₅H₅ (2.0 M in THF), 0°C → RT. PMDETA = N,N,N',N'',N'''-Pentamethyldiethylentriamin. **1a** und **1b** repräsentieren Polystyrole unterschiedlichen Molekulargewichts.

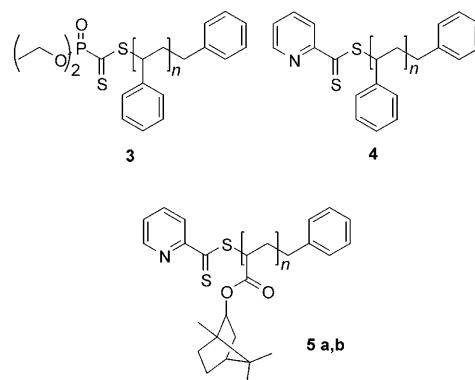
Spektroskopie nachgewiesen (siehe auch Abbildung S5 in den Hintergrundinformationen). Gleichzeitig wurde auch kommerziell erhältlicher Poly(ethylenglycol)monomethylether durch die nucleophile Substitution einer tosylierten Zwischenstufe mit einer Cyclopentadienyl-Endgruppe versehen (Schema 3).



Schema 3. Synthese von Cyclopentadienyl-terminiertem Polyethylenglycol (PEG). a) TsCl, Pyridin, RT; b) NaC₅H₅ (2.0 M in THF), THF, 0°C → RT. Ts = Tosyl.

Dienophile für das RAFT-HDA-Verfahren wurden durch RAFT-Polymerisation hergestellt, indem aus Benzyl(diethoxyphosphoryl)dithioformiat das Polystyrol (PS) **3** und aus Benzylpyridin-2-yldithioformiat das PS **4** und die Poly(isobornylacrylate) **5a,b** synthetisiert wurden (Schema 4). Die Auswertung der Molekulargewichte dieser Bausteine ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Die durch NMR-spektroskopische Analyse ermittelten Molekulargewichte stimmen gut mit den durch Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmten Werten überein. Für alle Rechnungen wurden die NMR-spektroskopisch ermittelten Molekulargewichte verwendet.

Zunächst führten wir eine Reihe einfacher Modellreaktionen durch, die als erster Test für unsere Versuche zur Realisierung ultraschneller Klickkupplungen sowie zur Ermittlung der benötigten Reaktionsbedingungen dienen sollten. Dabei wurden PS **3** und **4** bei Raumtemperatur in



Schema 4. Polymere, die durch RAFT-Polymerisation hergestellt wurden und als Dienophile beim RAFT-HDA-Klickverfahren Verwendung finden. **5a** und **5b** repräsentieren Poly(isobornylacrylate) unterschiedlichen Molekulargewichts.

Tabelle 1: Polymercharakterisierung.^[a]

Polymer	M _{n, theo} ^[b] [g mol ⁻¹]	M _{n, GPC} [g mol ⁻¹]	M _{n, NMR} [g mol ⁻¹]	PDI ^[c]
1a	—	1830	1750	1.10
1b	—	3470	3350	1.10
2	—	2770	2050	1.04
3	—	2500	3080	1.11
4	—	3250	3340	1.12
5a	—	3380 ^[d]	3510	1.15
5b	—	6620 ^[d]	6950	1.14
1a-b-3	4830	4750	—	1.15
1a-b-4	5090	5420	—	1.12
1b-b-4	6810	6930	—	1.11
1b-b-5a	6460	7040	—	1.17
1b-b-5b	10300	10340	—	1.15
2-b-3	5130	5460	—	1.10
2-b-4	5390	5950	—	1.13
2-b-5a	5560	6110	—	1.15

[a] Alle Blockbildung wurden in Chloroform unter Umgebungsbedingungen durchgeführt. Keine Reaktion überschritt eine Reaktionsdauer von 10 min. [b] Berechnet aus der Summe der einzelnen Blöcke. [c] Polydispersitätsindex. [d] Die Werte für PiBoA wurden mithilfe der Mark-Houwink-Sakurada-Gleichung unter Verwendung von Poly(methylmethacrylat)-Standards korrigiert ($K=1.141 \text{ dL g}^{-1}$, $\alpha=0.994$).

Chloroform mit PS **1a** und **1b** umgesetzt. Im Falle von **4** wurden 1.5 Äquivalente Trifluoressigsäure (TFA) als Katalysator hinzugefügt. Nachdem die Reaktionsmischung 10 min geschüttelt worden war, wurde das Lösungsmittel abgezogen, und die Rückstände wurden mit GPC analysiert. Die Analyse zeigte eine eindeutige Zunahme des Molekulargewichtes, das sehr gut mit dem aus der Summe der Molekulargewichte der Einzelblöcke vorausberechneten Wert übereinstimmte. Diese Methode kam bei allen weiteren Kupplungen zum Einsatz.

Abbildung 1 zeigt die Überlagerung der GPC-Elugramme der einzelnen Bausteine und des bei Raumtemperatur stabilen Kupplungsprodukts der beiden ausgewählten Beispiele (Schema 5). In beiden Fällen verschieben sich die GPC-Elugramme zu niedrigeren Retentionszeiten, was ein Anzeichen für eine erfolgreiche Blockbildung ist und sich in Übereinstimmung mit den Daten der Tabelle 1 befindet.

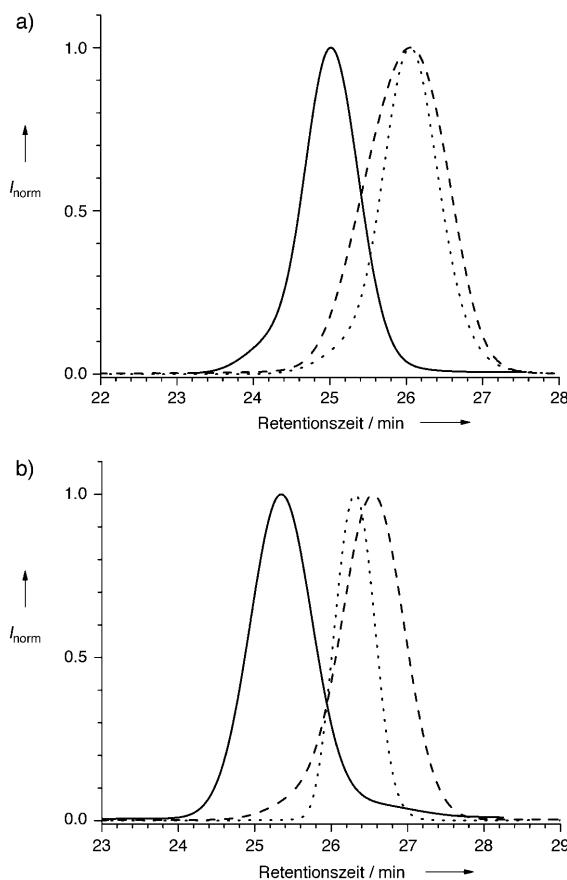
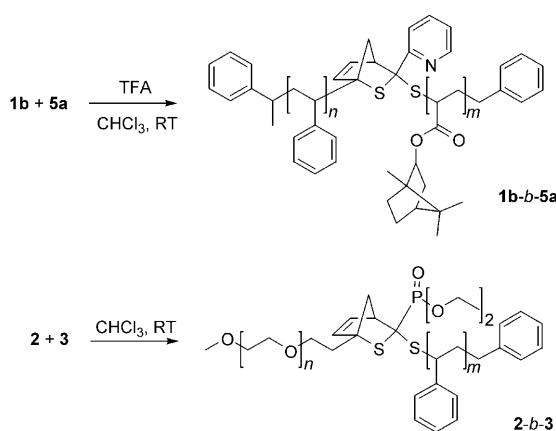


Abbildung 1. Überlagerung der GPC-Elugramme für die Bildung von a) PS-*b*-PiBoA **1b-b-5a** (—) aus PS **1b** (.....) und PiBoA **5a** (----) und b) PEG-*b*-PS **2-b-3** (—) aus PEG **2** (.....) und PS **3** (----).



Schema 5. Ausgewählte Beispiele für die Bildung von Blockcopolymeren durch ultraschnelle HDA-Reaktionen. a) PS-*b*-PiBoA **1b-b-5a**, b) PEG-*b*-PS **2-b-3**. PiBoA = Poly(isobornylacrylat).

In früheren Arbeiten, in denen Polymere mit Strukturen ähnlich denen von **3**^[21, 22, 24] verwendet worden waren, war Zinkchlorid erforderlich gewesen, um die HDA-Cycloaddition zu katalysieren. In der hier vorgestellten Arbeit verläuft die Kupplungsreaktion hingegen innerhalb von 10 min vollständig, ohne dass ein Katalysator hinzugefügt werden muss.

Dies wird der hohen Aktivität der Cyclopentadienyl-Endgruppe bei Diels-Alder-Reaktionen zugeschrieben. Des Weiteren wurde durch Entfaltung der GPC-Daten die hohe Effizienz der Konjugation nachgewiesen; diese Daten sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

Für eine quantitative GPC-analytische Bestimmung der HDA-Kupplungsgeschwindigkeit ist es notwendig, die HDA-Reaktion nach bestimmten Zeitabschnitten anzuhalten. Wir haben bereits berichtet, dass der Pyridinyldithioester ein effizienteres Dienophil als der Phosphoryldithioester ist,^[22] weshalb Polymere mit dieser endständigen Funktion gewählt wurden, um die Kinetik der schnellen Cycloaddition zu untersuchen. Anders als die Phosphoryldithioester-Funktion, die immer elektronenziehend ist, muss die Pyridinyldithioester-Funktion durch Protonierung aktiviert werden, um eine schnelle HDA-Reaktion einzugehen. Daher fungiert der Pyridinyldithioester als molekularer Schalter und übt eine starke Kontrolle über die Konjugationsreaktion aus. Diese Eigenschaft wurde genutzt, um die Geschwindigkeit für die Blockbildung zu bestimmen.

Als Kontrollversuch wurden PS **4** und PS **1a** in Chloroform gelöst, ohne dass TFA hinzugefügt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 1 h stehen gelassen, danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und die Rückstände wurden mit GPC analysiert. Die resultierenden GPC-Elugramme waren identisch mit denen einer frisch präparierten Mischung aus **4** und **1a** und stimmten mit den Elugrammen der individuellen Segmente überein. Es wurde berichtet, dass der Pyridinyldithioester mit Butadienderivaten ohne Zugabe von Katalysator reagieren kann,^[28] diese Reaktion ist jedoch so langsam, so dass sie für diese Untersuchung vernachlässigt werden kann. Eine Stammlösung von **4** und **1a** in Chloroform wurde angesetzt und auf vier Reaktionsgefäße verteilt. Das Fortschreiten der schnellen HDA-Cycloaddition wurde beobachtet, indem die Reaktion abgebrochen und die Reaktionsmischung durch GPC untersucht wurde. Dies wurde erreicht, indem die Reaktionslösung nach einer vorgegebenen Zeitspanne in kaltem basischem Methanol ausgefällt wurde. Das kalte Methanol diente auch zur Neutralisation des sauren Katalysators und zur Gewinnung des Blockcopolymers. Abbildung 2 zeigt die Überlagerung der GPC-Elugramme der

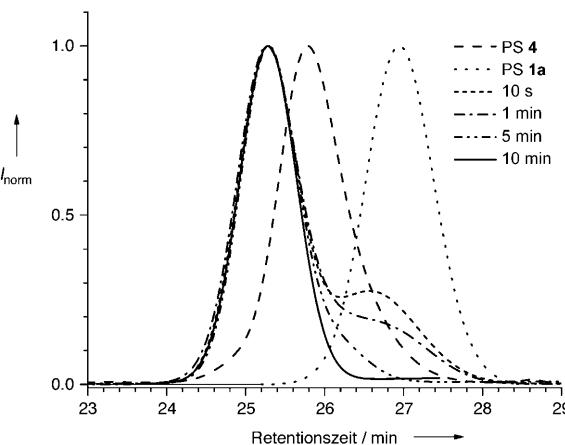


Abbildung 2. Überlagerung der GPC-Elugramme zur Darstellung der HDA-Reaktion von **4** mit **1a**.

Ausgangsmaterialien **4** und **1a** zusammen mit denen der Reaktionsmischung nach 10 s sowie 1, 5 und 10 min. Eine Auswertung der Abbildung 2 zeigt eindeutig, dass der Großteil der Blockcopolymere innerhalb der ersten 10 s der Reaktion gebildet wird. Ein vollständiger Umsatz wird binnen 10 min erreicht.

Wir haben hier eine effiziente und äußerst schnelle, bei Raumtemperatur ablaufende Konjugationsstrategie präsentiert, mit der man Blockcopolymerstrukturen ohne den Zusatz von Katalysatoren erhalten kann. Darauf hinaus haben wir eine Technik entwickelt, um neue Cyclopentadienyl-funktionalisierte Polymere zu synthetisieren, die über ATRP herstellbar sind. Damit ist es mit dem hier vorgestellten Klickkonzept möglich, fast alle Polymerketten, die durch RAFT und ATRP synthetisiert werden können, mithilfe einer ultraschnellen Konjugation umzusetzen.

Experimentelles

Alle Experimente, NMR-Spektren und GPC-Elugramme der Klick-kupplungen werden in den Hintergrundinformationen beschrieben.

Eingegangen am 9. Dezember 2008

Online veröffentlicht am 18. Februar 2009

Stichwörter: Blockcopolymere · Cycloadditionen · Klickchemie · Polymerisationen

-
- [1] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952.
 - [2] J. A. Opsteen, J. C. M. van Hest, *Chem. Commun.* **2005**, 57.
 - [3] D. Quemener, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik, M. H. Stenzel, *Chem. Commun.* **2006**, 5051.
 - [4] H. Durmaz, B. Colakoclu, U. Tunca, G. Hizal, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, *44*, 1667.
 - [5] H. F. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4960.
 - [6] G. W. Wang, X. L. Luo, C. Liu, J. L. Huang, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 2154.
 - [7] A. Dag, H. Durmaz, G. Hizal, U. Tunca, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, *46*, 302.
 - [8] B. Gacal, H. Durmaz, M. A. Tasdelen, G. Hizal, U. Tunca, Y. Yagci, A. L. Demirel, *Macromolecules* **2006**, *39*, 5330.
 - [9] W. Van Camp, V. Germonpre, L. Mespouille, P. Dubois, E. J. Goethals, F. E. Du Prez, *React. Funct. Polym.* **2007**, *67*, 1168.
 - [10] B. Parrish, R. B. Breitenkamp, T. Emrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7404.
 - [11] J. F. Lutz, H. G. Borner, K. Weichenhan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6376.
 - [12] J. F. Lutz, H. G. Borner, K. Weichenhan, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 410.
 - [13] V. Ladmiral, G. Mantovani, G. J. Clarkson, S. Cauet, J. L. Irwin, D. M. Haddleton, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823.
 - [14] S. R. S. Ting, A. M. Granville, D. Quemener, T. P. Davis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 405.
 - [15] S. Sen Gupta, K. S. Raja, E. Kaltgrad, E. Strable, M. G. Finn, *Chem. Commun.* **2005**, 4315.
 - [16] B. Le Dournaguet, K. Velonia, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1073.
 - [17] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046.
 - [18] S. S. van Berkel, A. T. J. Dirks, M. F. Debets, F. L. van Delft, J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, F. R. J. T. Rutjes, *Chem.-BioChem* **2007**, *8*, 1504.
 - [19] L. M. Campos, K. L. Killops, R. Sakai, J. M. J. Paulusse, D. Damiron, E. Drockenmuller, B. W. Messmore, C. J. Hawker, *Macromolecules* **2008**, *41*, 7063.
 - [20] J. W. Chan, B. Yu, C. E. Hoyle, A. B. Lowe, *Chem. Commun.* **2008**, 4959.
 - [21] S. Sinnwell, A. J. Inglis, T. P. Davis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2008**, 2052.
 - [22] A. J. Inglis, S. Sinnwell, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik, M. H. Stenzel, *Macromolecules* **2008**, *41*, 4120.
 - [23] S. Sinnwell, A. J. Inglis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1090.
 - [24] L. Nebhani, S. Sinnwell, A. J. Inglis, M. H. Stenzel, C. Barner-Kowollik, L. Barner, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1431.
 - [25] T. S. Coolbaugh, R. J. Coots, B. D. Santarsiero, R. H. Grubbs, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, *98*, 99.
 - [26] S. D. R. Christie, K. W. Man, R. J. Whitby, A. M. Z. Slawin, *Organometallics* **1999**, *18*, 348.
 - [27] W. S. Dillmore, M. N. Yousaf, M. Mrksich, *Langmuir* **2004**, *20*, 7223.
 - [28] R. Bastin, H. Albadri, A. C. Gaumont, M. Gulea, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1033.