

Alternierende Copolymerisation durch Nitroxid-vermittelte Polymerisation und anschließende orthogonale Funktionalisierung**

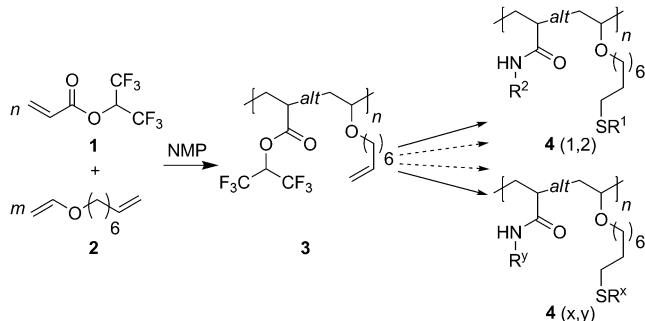
Matthias Tesch, Johannes A. M. Hepperle, Henning Klaasen, Matthias Letzel und Armido Studer*

Abstract: Es wird eine neue Methode zur Synthese funktionalisierter alternierender Copolymeren vorgestellt. Die Nitroxid-vermittelte Polymerisation von Hexafluorisopropylacrylat mit 7-Octenylvinylether liefert das entsprechende alternierende Copolymer, welches mittels zweier orthogonaler polymeranalog Reaktionen chemisch modifiziert werden kann. Eine Thiol-En-Klick-Reaktion mit anschließender Amidierung ermöglicht einen kombinatorischen Zugang zu doppelt funktionalisierten alternierenden Copolymeren. Das Potenzial dieser Methode wird anhand einer kleinen Bibliothek (15 Beispiele) funktionalisierter alternierender Copolymeren demonstriert.

Biopolymere wie Proteine zeigen aufgrund des sequenzkontrollierten Einbaus unterschiedlicher funktionaler Monomere vielfältige und definierte strukturelle und biologische Eigenschaften. Synthetische Polymere haben weitaus weniger vielfältige und weniger spezifische Eigenschaften als Biopolymere, da sie im Allgemeinen aus weniger Monomerbausteinen bestehen und deren Einbau in der Regel nicht sequenzkontrolliert erfolgt. Aus diesem Grund ist die Sequenzkontrolle eine der größten Herausforderungen der modernen Polymerchemie. In den letzten Jahren wurden diesbezüglich im Bereich der radikalischen Polymerisation bedeutende Fortschritte erzielt.^[1,2] Die kontrollierte lebende radikalische Polymerisation (CLRP) wurde während des letzten Jahrzehnts sehr intensiv untersucht und seither zahlreiche neue Methoden entwickelt.^[3] Eine Abstimmung der elektronischen Eigenschaften zweier Monomere begünstigt die Bildung eines alternierenden Copolymeren. Allerdings sind Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der alternierenden Copolymerisation über die CLRP nach wie vor notwendig, bislang sind nur wenige Beispiele bekannt. Erfolgreich eingesetzte Monomerpaare sind Styrol/Maleinsäureanhydrid,^[4] Styrol/Methacrylat^[5] und Vinylether/Methacrylat.^[6] Diese spezifischen Ansätze erscheinen zur Herstellung einer grō-

ßen Zahl unterschiedlicher alternierender Copolymeren jedoch nicht allgemein genug anwendbar.

Hier stellen wir einen konzeptionell neuen Ansatz vor, bei dem auf die alternierende NMP zweier elektronisch aufeinander abgestimmter Monomere **1** und **2** zwei polymeranaloge Reaktionen folgen. Beide Monomere tragen chemisch orthogonal adressierbare Funktionalitäten in der Seitenkette.^[7] Das Copolymer **3** mit definiertem Molekulargewicht und niedrigem Polydispersitätsindex (PDI) kann somit selektiv durch Amidierung^[8] und Thiol-En-Klick-Reaktion^[9] in eine Vielzahl alternierender Copolymeren **4** (x,y) mit unterschiedlichen Eigenschaften überführt werden (Schema 1).



Schema 1. Synthese verschiedener alternierender Copolymeren über sequenzkontrollierte NMP und anschließende orthogonale Funktionalisierung.

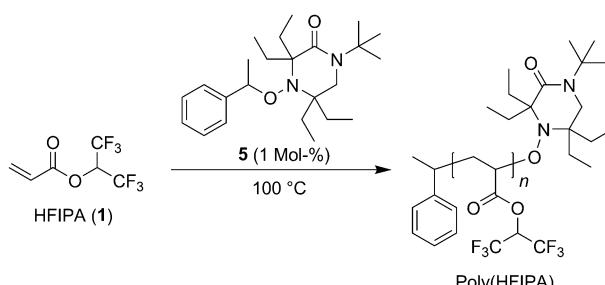
Als Aktivestereinheit wurde Hexafluorisopropylester gewählt, der mit Aminen das entsprechende Amid bildet.^[10] Das Aktivestermonomer, 1,1,1,3,3-Hexafluorisopropylacrylat (HFIPA, **1**), ist zwar kommerziell erhältlich, wurde jedoch bislang nicht in der CLRP eingesetzt. Daher untersuchten wir zunächst die NMP von **1** unter Verwendung des sterisch anspruchsvollen Alkoxyamins **5** als Initiator (Schema 2).^[11] Die kontrollierte Polymerisation unter Ausschluss von Luft und Wasser bei 100°C lieferte Poly(HFIPA) mit niedrigem PDI. So wurde innerhalb von 20 h mit 1 Mol-% **5** ein HFIPA-Homopolymer (16 200 g mol⁻¹, PDI 1.1; siehe die Hintergrundinformationen) bei einem Umsatz von 75% erhalten.

Ferner wurde Poly(HFIPA) ($M_n = 20\,500 \text{ g mol}^{-1}$, PDI 1.1) erfolgreich als Makroinitiator für die Polymerisation von Styrol (in Substanz bei 100°C für 24 h) eingesetzt und das entsprechende Blockcopolymer Poly(HFIPA-*b*-styrol) (85 000 g mol⁻¹, PDI 1.04) erhalten, was den lebenden Charakter der vorausgehenden NMP von HFIPA verdeutlicht.

[*] M. Tesch, J. A. M. Hepperle, H. Klaasen, M. Letzel,
Prof. Dr. A. Studer
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: studer@uni-muenster.de

[**] Wir danken der DFG (SFB 858) für finanzielle Unterstützung. Den Gutachtern danken wir für hilfreiche Hinweise und Prof. Dr. Christopher Barner-Kowollik sei für fruchtbare Diskussionen gedankt. Dr. Heinrich Luftmann danken wir für einige MS-Studien.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201412206> zu finden.



Scheme 2. NMP von HFIPA 1 mit dem sperrigen Alkoxyamin 5 als Initiator.

Dieser wurde außerdem mittels ESI MS an einer Poly(HFIPA)-Probe mit niedrigem Molekulargewicht nachgewiesen (siehe die Hintergrundinformationen).^[12]

Anschließend untersuchten wir die weitere Modifizierung von Poly(HFIPA) ($M_n = 10600 \text{ g mol}^{-1}$, PDI 1.1) und wählten dessen Amidierung mit *p*-Fluorbenzylamin als Modellreaktion. Das Homopolymer wurde mit 4.0 Äquivalenten des Amins (für 2 h bei Raumtemperatur in THF) gerührt und das entsprechende Poly(Acrylamid) **6a** nach Extraktion des Amin-Überschusses mit Salzsäure in 83 % Ausbeute isoliert (Schema 3). Die Funktionalisierung wurde mittels $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt. Hierbei wurde eine quantitative Amidierung festgestellt (die CF_3 -Signale der Hexafluorisopropylgruppe bei -74 ppm verschwanden vollständig und neue Signale für das *para*-Fluoratom der Benzylgruppe

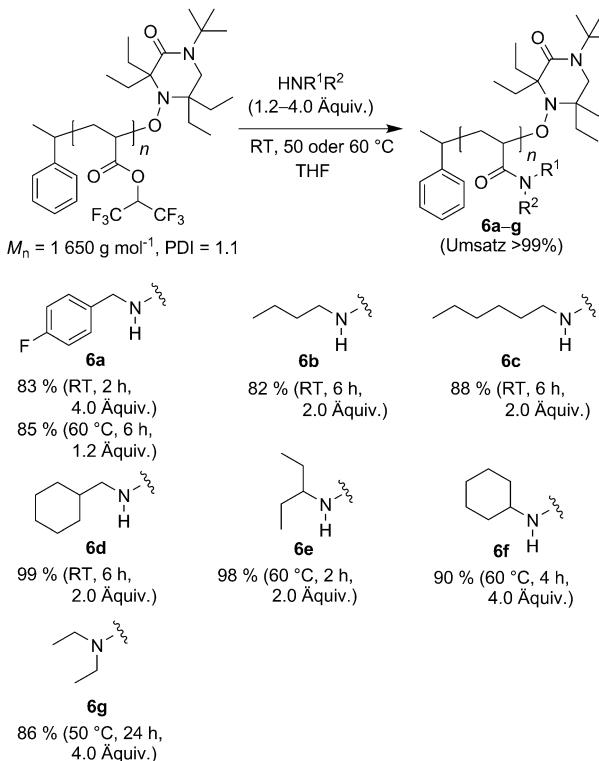
wurden bei -117 ppm beobachtet; Spektren siehe die Hintergrundinformationen).

Mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) wurde eine leichte Erhöhung des PDI auf 1.2 sowie eine Abnahme des Molekulargewichts auf 9000 g mol^{-1} festgestellt. Letzteres ist auf ein verändertes GPC-Elutionsverhalten von **6a** verglichen mit Poly(HFIPA) zurückzuführen.

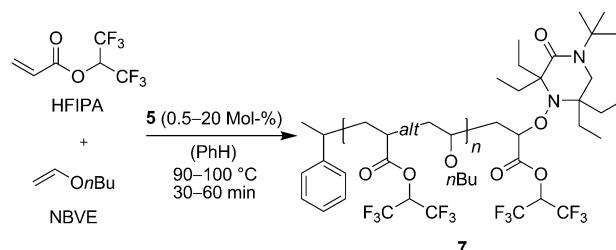
Wir untersuchten auch, ob die Aminkonzentration verringert werden kann, um die Regeln einer polymeranalogen Klick-Reaktion zu erfüllen.^[13] Mit 1.2 Äquivalenten des Amins wurde unter gleichen Bedingungen ein Umsatz von 80 % erzielt (bestimmt mittels $^{19}\text{F-NMR}$ -Spektroskopie). Durch Erhöhen der Temperatur auf 60°C konnte die Reaktion jedoch vervollständigt werden.

Zur Untersuchung der Substratbreite variierten wir die Aminkomponente und zogen Poly(HFIPA) mit niedrigem Molekulargewicht ($M_n = 1650 \text{ g mol}^{-1}$, PDI 1.1) heran, was ein Verfolgen der Amidierung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie erlaubte (siehe die Hintergrundinformationen). Wir stellten für die Amidierung mit *p*-Fluorbenzylamin keine veränderte Reaktivität gegenüber dem größeren Poly(HFIPA) ($M_n = 10600 \text{ g mol}^{-1}$) fest. Daher betrachten wir die so gewonnenen Resultate als repräsentativ für größere Polymere. Unter den in Schema 3 angegebenen Bedingungen wurde für alle getesteten Amine eine vollständige Umsetzung erreicht. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material nach wässriger Aufarbeitung. Die Amidierung für lineare primäre Amine (siehe **6b**, **6c**) verlief quantitativ. Auch α - und β -verzweigte aliphatische Amine erwiesen sich als gute Nukleophile (**6d-f**). Wie erwartet benötigte das sperrigere Diethylamin eine längere Reaktionszeit für vollständigen Umsatz (**6g**).

Nachdem sich Poly(HFIPA) als wertvolles Polymer für die polymeranaloge Amidierung erwiesen hatte, wandten wir uns der alternierenden Polymerisation von HFIPA mit *n*-Butylvinylether (NBVE) als zweitem Monomer zu (Schema 4).



Scheme 3. Amidierung von Poly(HFIPA) mit primären und sekundären Aminen.



Scheme 4. Copolymerisation von HFIPA (1) und NBVE mit Initiator 5.

Die Copolymerisationen wurden unter Argon bei 90–100 °C für 5–240 min mit HFIPA (1.0 Äquiv.) und unterschiedlichen Mengen an NBVE (0.13–8.0 Äquiv.) in Anwesenheit des Alkoxyamins 5 (0.5–20 Mol-%, Tabelle 1) durchgeführt. Von entscheidender Bedeutung ist, dass Vinyl-ether aufgrund der elektronischen Diskrepanz zwischen dem nukleophilen Radikal am Kettenende und dem elektronenreichen Charakter der Doppelbindung keine Homopolymere

Tabelle 1: Copolymerisation von HFIPA (**1**) mit NBVE und OVE (**2**). Die Experimente wurden bei 90 °C durchgeführt, soweit nicht anders angegeben.

Nr.	5 [Mol-%]	Vinylether	HFIPA/Vinylether Monomerverhältnis	Lösungsmittel	t [min]	Umsatz HFIPA [%]	HFIPA/Vinylether Einbauverhältnis ^[a]	Polymerisations- grad HFIPA	M _n [g mol ⁻¹] ^[b]	PDI ^[b]
1	2	NBVE	1:1	PhH	60	15	55:45	30	9200	1.4
2	2	NBVE	1:2	PhH	60	9	52:48	38	12 000	1.2
3	2	NBVE	1:4	PhH	60	12	50:50	52	16 700	1.2
4	2	NBVE	1:8	PhH	60	12	50:50	57	18 200	1.2
5	0.5	NBVE	1:8	–	60	39	50:50	82	26 500	1.4
6	1	NBVE	1:8	–	60	51	50:50	66	21 300	1.3
7	5	NBVE	1:8	–	60	68	50:50	30	9500	1.4
8	10	NBVE	1:8	–	60	77	50:50	21	6600	1.4
9	20	NBVE	1:8	–	60	94	50:50	18	5700	1.3
10 ^[c]	– ^[c]	NBVE	1:8	–	20	96	50:50	470	152 000	1.5
11 ^[d]	2	NBVE	1:8	–	30	75	50:50	144	46 200	1.3
12	2	NBVE	8:1	PhH	60	11	65:35	84	25 500	1.4
13	2	NBVE	1:8	PhH/HFIP (89:11)	60	18	45:55	61	25 100	1.2
14	2	OVE	1:8	PhH	60	16	63:37	38	12 000	1.5
15	2	OVE	1:8	PhH/HFIP (89:11)	60	63	50:50	73	27 600	1.4

[a] Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie. [b] Bestimmt mittels GPC mit Dichlormethan bei 25 °C als Eluens gegen PMMA-Standards. [c] AIBN (1 Mol-%) wurde als Initiator verwendet, Experiment wurde bei 80 °C durchgeführt. [d] Experiment wurde bei 100 °C durchgeführt.

bilden. Verbliebenes Monomer wurde jeweils unter vermindertem Druck entfernt und die erhaltenen Copolymere **7** wurden mittels ¹H NMR, GPC und ESI MS untersucht (siehe die Hintergrundinformationen).

Bei einem eingesetzten Monomerverhältnis von 1:1 wurde ein Copolymer mit einem Einbauverhältnis von HFIPA/NBVE 55:45 bei einem Umsatz von 15 % nach 1 h bei 90 °C in Benzol erzielt (Tabelle 1, Nr. 1). Das Einbauverhältnis wurde mittels ¹H NMR-Spektroskopie bestimmt. Der im Vergleich zu NBVE höhere Einbau von HFIPA wurde mittels ESI-MS bestätigt. Eine Verdopplung der NBVE-Konzentration hatte einen Anstieg des NBVE-Einbaus zur Folge (Nr. 2). Bei einem Monomerverhältnis von HFIPA/NBVE 1:4 wurde ein Copolymer mit einem Einbauverhältnis von 50:50 erhalten. Da NBVE unter den gegebenen Bedingungen kein Homopolymer bildet, führte eine weitere Erhöhung der NBVE-Konzentration nicht zu einem bevorzugten Einbau des Vinylethers (Nr. 4). Einstellen des mittleren Molekulargewichts über die Reaktionszeit war nicht erfolgreich. Durch Variation der Initiatorkonzentration von 0.5–20 Mol-% konnte jedoch eine gute Kontrolle über das Molekulargewicht in einem Bereich von M_n=5700 bis 26 500 g mol⁻¹ bei PDIs zwischen 1.3 und 1.4 sowie HFIPA-Umsätzen von 39–94 % erzielt werden (Nr. 5–9). Die Copolymerisation von HFIPA/NBVE (1:8) mit 2 Mol-% **5** bei 100 °C für 30 min lieferte Poly(HFIPA-*alt*-NBVE) mit M_n=46 200 g mol⁻¹ und einem PDI von 1.3 (Nr. 11). Die Verwendung von AIBN als Initiator führte innerhalb von 20 min zu Gelbildung (Nr. 10). Das isolierte hochviskose Polymer wies ebenfalls ein Einbauverhältnis von HFIPA/NBVE 50:50 auf. Allerdings wiesen das mittlere Molekulargewicht von 152 000 g mol⁻¹ sowie der erhöhte PDI von 1.5 auf eine geringe Kontrolle der Polymerisation und eine Vernetzung des Materials hin. Bei einem großen Überschuss an HFIPA (HFIPA/NBVE 8:1) und bei Verwendung von Benzol als Lösungsmittel wurde ein HFIPA-angereichertes Copolymer mit einem Einbauverhältnis von HFIPA/NBVE 65:35 erhalten (Nr. 12).

Ferner bestimmten wir für die **5**-vermittelte Copolymerisation von HFIPA und NBVE die Copolymerisationsparameter. Hierzu wurden Copolymerisationen mit unterschiedlichen Monomerverhältnissen in Benzol durchgeführt und die Reaktion bei niedrigen Umsätzen beendet. Der HFIPA-Gehalt des Copolymers wurde gegen das eingesetzte Monomerverhältnis aufgetragen und die Datenpunkte wurden mittels der Methode der kleinsten Quadrate an die Mayo-Lewis-Copolymerisationsgleichung angenähert (siehe die Hintergrundinformationen).^[14] Die Parameter betrugen r₁=0.12 und r₂=0.028. Diese Werte nahe Null belegen, dass die Copolymerisation alternierend abläuft.

Des Weiteren analysierten wir Copolymer **7** mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie und verglichen die chemische Verschiebung der Methylengruppen in Poly(HFIPA-*alt*-NBVE) **7** mit den entsprechenden Signalen des Homopolymers (Poly-(HFIPA), siehe die Hintergrundinformationen). Alle Signale von **7** wurden zweifelsfrei zugeordnet und Signale bei 41–42 ppm, welche im Fall von HFIPA-Homopolymersequenzen zu erwarten wären, wurden nicht beobachtet.

Sorgfältige Untersuchung einer Poly(HFIPA-*alt*-NBVE)-Probe mit niedrigem Molekulargewicht (5200 g mol⁻¹, PDI 1.2) mittels ESI-MS ergab, dass alle Polymerketten sowohl die initierende Styroleinheit als auch die terminierende Nitroxideinheit enthielten (siehe Struktur **7** in Schema 4). Für die Hauptserie des Massenspektrums wurde weiterhin gefunden, dass die Zahl der eingebauten HFIPA-Einheiten die der eingebauten NBVE-Einheiten um eins übertrifft (Spektren siehe die Hintergrundinformationen). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass (im Rahmen der ¹³C-NMR-Fehlergrenze) kein HFIPA-Homopolymer gebildet wird, muss somit HFIPA sowohl das erste als auch das letzte eingebaute Monomer in der Kette sein. MS-MS-Studien stützen die Struktur von **7** zusätzlich (siehe die Hintergrundinformationen). Obwohl innerhalb der ¹H-NMR-Fehlergrenze ein Einbauverhältnis von HFIPA/NBVE 50:50 gefunden wurde, zeigte das ESI-MS-Spektrum allerdings auch eine kleine Serie von Polymerketten, in der die Zahl der eingebauten HFIPA-

Einheiten die der NBVE-Einheiten um zwei übertrifft. Dies kann nur mit einem Einbaufehler, also dem Einbau zweier HFIPA-Monomere hintereinander, erklärt werden.

Um den lebenden Charakter der Polymerisation zu demonstrieren, zeigten wir, dass amidiertes Copolymer **7** als Makroinitiator zur Herstellung von Blockcopolymeren eingesetzt werden kann (siehe die Hintergrundinformationen). Dies legt ebenfalls nahe, dass das letzte eingebaute Monomer bei der Mehrheit der Polymerketten HFIPA ist, da die C-O-Bindungsdissoziationsenergie eines α -Alkoxyalkoxyamins, wie es beim terminalen Einbau von NBVE vorliegt, zu groß wäre, um die entsprechende C-O Bindung bei 100°C thermisch zu spalten.^[15] Trotz des lebenden Charakters der großen Mehrheit an Polymerketten zeigt das ESI-MS-Spektrum auch eine kleine Serie, in der die Zahl an HFIPA- und NBVE-Einheiten identisch ist. In diesem Fall ist NBVE das letzte eingebaute Monomer und das so entstandene Alkoxyamin kann nicht mehr homolytisch gespalten werden (siehe die Hintergrundinformationen).^[16] Aus diesen Resultaten schließen wir, dass die Copolymerisation von HFIPA und NBVE zu einem hohen Grad alternierend ist und einen lebenden Charakter aufweist.

Zur Herstellung alternierender Copolymeren mit zwei orthogonalen Funktionalitäten ersetzten wir NBVE durch den elektronisch ähnlichen 7-Octenylvinylether (OVE, **2**), dessen terminales Alken durch Thiol-En-Klick-Reaktion adressierbar ist.^[9] Die Copolymerisation wurde mit OVE (8.0 Äquiv.) und HFIPA (1.0 Äquiv.) unter Verwendung von **5** (2 Mol-%) als Initiator in Benzol bei 90°C für 1 h durchgeführt (Schema 5; Tabelle 1, Nr. 14). Überschüssiges Monomer und Lösungsmittel wurden unter verminderter Druck entfernt.^[17]

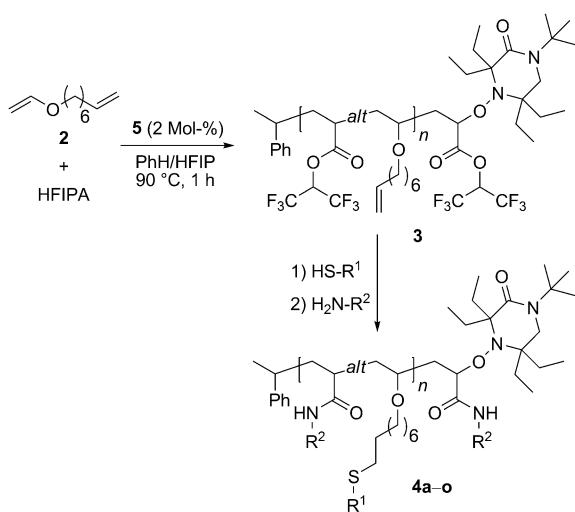
Bedauerlicherweise zeigte die ¹H-NMR-spektroskopische Analyse des Copolymers, dass HFIPA gegenüber OVE bevorzugt eingebaut wird (im Verhältnis 63:37). Eine weitere Erhöhung der OVE-Konzentration hatte keinen Einfluss auf das Einbauverhältnis. Offenbar wird die Kinetik der Polymerisation durch die terminale Doppelbindung stark beeinflusst. Die Copolymerisationsparameter für das System

HFIPA/OVE betrugen $r_1 = 0.37$ und $r_2 = 0.0011$, was auf einen vermehrten Einbau von HFIPA gegenüber dem System HFIPA/NBVE hinweist. Interessanterweise lieferte die Copolymerisation von HFIPA mit *n*-Octylvinylether unter denselben Bedingungen ein alternierendes Copolymer mit einem Einbauverhältnis von 50:50 ($r_1 = 0.11$, $r_2 = 0.0030$; siehe die Hintergrundinformationen). Das gleiche Verhalten wurde auch bei der Copolymerisation von HFIPA mit 5-Hexenylvinylether (HVE) bzw. mit dem entsprechenden gesättigten *n*-Hexylvinylether (NHVE) beobachtet. Während mit HVE ein Einbauverhältnis von HFIPA/HVE 60:40 erzielt wurde ($r_1 = 0.54$, $r_2 = 0.0020$), lieferte die Copolymerisation mit NHVE alternierende Copolymeren mit gleichen Mengen an HFIPA und Vinylether ($r_1 = 0.12$, $r_2 = 0.0026$; siehe die Hintergrundinformationen).^[18]

Aufgrund dieser Ergebnisse studierten wir den Effekt von Additiven auf die Copolymerisation von HFIPA und OVE und stellten fest, dass Lithiumsalze das Einbauverhältnis beeinflussten. Jedoch waren diese Resultate nicht reproduzierbar, weshalb wir den Einsatz von Hexafluorisopropanol (HFIP) als Additiv testeten und eine Abhängigkeit des Einbauverhältnisses von der eingesetzten Menge HFIP feststellten.^[19] Die Polymerisationen wurden mit OVE (8.0 Äquiv.), HFIPA (1.0 Äquiv.) und HFIP in Benzol mit Alkoxyamin **5** (2 Mol-%) bei 90°C für 1 h durchgeführt. Mit 3.4 Vol.-% HFIP bezogen auf Benzol fiel das Einbauverhältnis von HFIPA/OVE 63:37 auf 55:45. Eine weitere schrittweise Erhöhung der HFIP-Konzentration bis auf 11 Vol.-% führte zu einem ausgeglichenen Einbau von 50:50 im Copolymer (Tabelle 1, Nr. 15). Ein ähnlicher Effekt des HFIP-Additivs wurde auch für das System HFIPA/HVE beobachtet, wobei der Zusatz von 11 Vol.-% HFIP zu einem Einbauverhältnis von HFIPA/HVE 52:48 führte (siehe die Hintergrundinformationen). Im System HFIPA/NBVE konnten durch den Einsatz von HFIP sogar NBVE-angereicherte Copolymeren mit einem Einbauverhältnis von 45:55 erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 13). Dies veranschaulicht die Auswirkung der HFIP-Zugabe, da NBVE-angereicherte Copolymeren unter den Standardbedingungen nicht resultierten.

Nachdem wir die Bedingungen zur Herstellung eines alternierenden Poly(HFIPA-*alt*-OVE)-Copolymers des Typs **3** mit einem niedrigen PDI (1.4) und einem Molekulargewicht von $M_n = 27\,600 \text{ g mol}^{-1}$ optimiert hatten, untersuchten wir dessen sequenzielle orthogonale Funktionalisierung mit unterschiedlichen Thiolen und Aminen (Tabelle 2).

Die Thiol-En-Reaktion wurde mit Poly(HFIPA-*alt*-OVE) **3** (1.0 Äquiv.) in Gegenwart eines Thiols (5.0 Äquiv.) und 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon (DMPA, 0.2 Äquiv.) als Photoinitiator bei Raumtemperatur in THF für 3 h unter Bestrahlung durch UV-Licht (365 nm) durchgeführt. Unter diesen Bedingungen betrug der Funktionalisierungsgrad für alle eingesetzten Thiole > 95 % gemäß ¹H NMR-Spektroskopie und ESI-MS. Im zweiten Schritt wurden die erhaltenen polymeren Thioether amidiert. Hierzu wurde das monofunktionalisierte poly(HFIPA-*alt*-OVE-SR)-Copolymer in Anwesenheit des entsprechenden Amins (5.0–10 Äquiv.) in THF oder DMF für 24–72 h auf 75°C erhitzt. Die so erhaltenen Polymere **4a–o** wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC untersucht. Für eine Poly(HFIPA-*alt*-OVE)-



Schema 5. Alternierende NMP von HFIPA mit OVE (**2**) und sequenzielle orthogonale chemische Funktionalisierung.

Tabelle 2: Orthogonale Funktionalisierung von **3** mit verschiedenen Thiolen und Aminen zur Herstellung von Copolymeren **4**. Der Funktionalisierungsgrad beträgt > 95 % für beide nachträglichen Modifikationen.

Nr.	HSR ¹	H ₂ NR ²	M _{n,exp} [g mol ⁻¹] ^[a]	PDI	Ausbeute [%] ^[b] (Nr)
1			15 600	1.3	68 (4a)
2			18 600	1.3	65 (4b)
3			19 500	1.3	80 (4c)
4			11 600	1.2	78 (4d)
5			34 900	1.4	86 (4e)
6			30 200	1.5	66 (4f)
7			22 400	1.3	48 (4g)
8			16 000	1.5	36 (4h)
9			16 900	1.5	64 (4i)
10			34 500	1.4	92 (4j)
11			— ^[c]	— ^[c]	35 (4k)
12			17 700	1.5	57 (4l)
13			16 800	1.3	60 (4m)
14			15 000	1.3	51 (4n)
15			25 600	1.4	94 (4o)

[a] Bei 25 °C in THF gegen PMMA-Standards. [b] Ausbeute an isoliertem Produkt über zwei Stufen nach Extraktion und Fällung. [c] Keine GPC-Daten erhalten aufgrund geringer Löslichkeit.

Probe wurde die schrittweise nachträgliche Modifikation auch mittels ESI-MS verfolgt. Alle relevanten Signale wurden vollständig funktionalisierten Oligomeren zugeordnet und Signale von ganz oder teilweise unfunktionalisierten Spezies wurden nicht beobachtet (siehe die Hintergrundinformationen).

Diese zweistufige nachträgliche Modifikation von **3** wurde mit verschiedenen Thiolen und Aminen erfolgreich durchgeführt. Die Thiol-En-Klick-Reaktion toleriert Thiole mit Esterfunktion, welche auch in der anschließenden Amidierung der HFIPA-Einheiten inert waren (Tabelle 2, Nr. 2, 1–4, 7–11, 15). Weiterhin wurden auf demselben Weg fluorierte Thiole (Nr. 5, 6), Alkylthiole (Nr. 13, 14) und Thiole mit aromatischen Resten (Nr. 12) eingeführt. Die anschließende Amidierung der HFIPA-Einheiten mit primären Aminen verlief ebenfalls mit einem Funktionalisierungsgrad > 95 % und Copolymeren **4a–o** wurden nach Extraktion und Fällung in Ausbeuten von 35–94 % über zwei Stufen erhalten.

Wie Tabelle 2 zeigt, können unterschiedliche Amino-funktionen problemlos über diesen Ansatz in das Polymer eingeführt werden. Hydroxygruppen, die anschließend zur Vernetzung des resultierenden Polymers **4n** genutzt werden können, wurden über Amidierung eingebracht (Nr. 14). Interessanterweise konnten alternierende Copolymeren von

Poly(*N*-isopropylacrylamid) (PNIPAM) durch Reaktion der HFIPA-Einheiten mit Isopropylamin erhalten werden (Nr. 7). Lineare (Nr. 1, 2, 5) und α -verzweigte (Nr. 4, 7, 10, 15) Amine wurden ebenso erfolgreich eingesetzt wie Amine mit einer Methyletherfunktion (Nr. 3, 6, 12, 13) und einer Imidazoleinheit (Nr. 11). Allyl- und Propargylgruppen (Nr. 8, 9), die für eine weitere Funktionalisierung eingesetzt werden können, konnten ebenfalls erfolgreich in das Polymer eingebracht werden, was das Potenzial unseres neuen Ansatzes dokumentiert.

Zusammenfassend haben wir eine neue Methode zur Herstellung einer Reihe alternierender Polymere präsentiert. NMP zweier elektronisch verschiedener Monomere, HFIPA **1** und NBVE, liefert alternierendes Poly(HFIPA-*alt*-NBVE) **7**. Sorgfältige MS- und NMR-Untersuchungen wurden zur Charakterisierung der Polymere durchgeführt. Die Verwendung von OVE **2** statt NBVE ermöglicht das Herstellen von alternierendem Poly(HFIPA-*alt*-OVE) **3** nach einem leicht veränderten Verfahren. Wir zeigten, dass das Einbauverhältnis der beiden Monomere mit HFIP als Additiv während der NMP eingestellt werden kann. Anschließende sequenzielle orthogonale Funktionalisierung von Poly(HFIPA-*alt*-OVE) **3** mit Thiolen und Aminen bietet Zugang zu doppelt funktionalisierten Copolymeren des Typs **4**. Das Potenzial unseres Ansatzes wird mit einer kleinen Bibliothek (15 Beispiele) alternierender Copolymeren **4a–o** aus einem einzigen Vorläufer-Polymer **3** veranschaulicht.

Stichwörter: Aktivester · Alternierende Polymerisation · Nitroxid-vermittelte Polymerisation · Orthogonale Funktionalisierung · Thiol-En-Reaktion

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5054–5059
Angew. Chem. **2015**, *127*, 5142–5147

- [1] a) N. Badi, J.-F. Lutz, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3383–3390; b) J.-F. Lutz, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 84–85; c) J.-F. Lutz, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 55–62; d) M. Ouchi, N. Badi, J.-F. Lutz, M. Sawamoto, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 917–924; e) J.-F. Lutz, M. Ouchi, D. R. Liu, M. Sawamoto, *Science* **2013**, *341*, 628–637.
- [2] a) S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9542–9543; b) S. Ida, T. Terashima, M. Ouchi, M. Sawamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10808–10809; c) M. L. McKee, P. J. Milnes, J. Bath, E. Stulz, A. J. Turberfield, R. K. O'Reilly, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7948–7951; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8120–8123; d) Y. Hibi, M. Ouchi, M. Sawamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7434–7437; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7572–7575; e) A. H. Soeriyadi, C. Boyer, F. Nyström, P. B. Zetterlund, M. R. Whittaker, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11128–11131; f) N. Baradel, S. Fort, S. Halila, N. Badi, J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2335–2339; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2391–2395; g) J. Vandenberghe, G. Reekmans, P. Adriaensens, T. Junkers, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10358–10360; h) D. Yamamoto, A. Matsumoto, *Macromolecules* **2013**, *46*, 9526–9536; i) M. Hisano, T. Takashima, Z. Jin, A. Shiibashi, A. Matsumoto, *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, *214*, 1612–1620; j) S. C. Solleeder, M. A. R. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 711–714; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 729–732.
- [3] a) C. J. Hawker, A. W. Bosman, E. Harth, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3661–3688; b) K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990; c) C. Barner-Kowollik, T. P. Davis, J. P. A. Heuts, M. H. Stenzel, P. Vana, M. Whittaker, *J. Polym. Sci. Polym.*

- Chem.* **2003**, *41*, 365–375; d) A. Studer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 267–273; e) A. Studer, T. Schulte, *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 27–35; f) M. K. Brinks, A. Studer, *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 1043–1057; g) L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174; h) R. B. Grubbs, *Polym. Rev.* **2011**, *51*, 104–137.
- [4] a) D. Benoit, C. J. Hawker, E. E. Huang, Z. Lin, T. P. Russell, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1505–1507; b) G.-Q. Chen, Z.-Q. Wu, J.-R. Wu, Z.-C. Li, F.-M. Li, *Macromolecules* **1999**, *32*, 232–234; c) E. Chernikova, P. Terpugova, C. Bui, B. Charleux, *Polymer* **2003**, *44*, 4101–4107. Siehe auch Lit. [2h]; d) S. Niu, M. Ding, M. Chen, T. Feng, L. Zhang, L. Wei, Z. Cheng, X. Zu, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **2013**, *51*, 5263–5269; e) E. G. L. Williams, B. Fairbanks, G. Moad, R. G. Mulder, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 228–232.
- [5] B. Kirci, J.-F. Lutz, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2002**, *35*, 2448–2451.
- [6] a) E. Mishima, S. Yamago, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 893–898; b) E. Mishima, S. Yamago, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 2254–2264.
- [7] Kürzlich erschienene Arbeiten: a) I. I. Yilmaz, M. Arslan, A. Sanyal, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 856–862; b) J. Budhathoki-Uprety, J. F. Reuther, B. M. Novak, *Macromolecules* **2012**, *45*, 8155–8165. Review: c) K. A. Günay, P. Theato, H.-A. Klok, *J. Polym. Sci. Part A* **2013**, *51*, 1–28.
- [8] Amidierung von Aktivestern, kürzlich erschienene Arbeiten: a) A. C. Engler, J. M. W. Chan, D. J. Coady, J. M. O'Brien, H. Sardon, A. Nelson, D. P. Sanders, Y. Y. Yang, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2013**, *46*, 1283–1290; b) K. Nilles, P. Theato, *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 3683–3692; c) K. A. Günay, N. Schüwer, H.-A. Klok, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 2186–2192.
- [9] Übersichten: a) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584–1617; b) A. Dondoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8995–8997; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9133–9135. Kürzlich erschienene Arbeiten: c) K. Kempe, R. Hoogenboom, M. Jaeger, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2011**, *44*, 6424–6432; d) S. Tempelaar, L. Mespouille, P. Dubois, A. P. Dove, *Macromolecules* **2011**, *44*, 2084–2091; e) A. Gress, A. Völkel, H. Schlaad, *Macromolecules* **2007**, *40*, 7928–7933.
- [10] a) S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1992–1995; b) R. C. Samanta, S. De Sarkar, R. Fröhlich, S. Grimme, A. Studer, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2177–2184; c) J. A. M. Hepperle, R. C. Samanta, A. Studer, *Synlett* **2013**, 1233–1237.
- [11] a) S. Miele, P. Nesvadba, A. Studer, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2419–2427; b) J. A. M. Hepperle, H. Luftmann, A. Studer, *J. Polym. Sci. Part A* **2012**, *50*, 2150–2160.
- [12] a) C. N. McEwen, P. M. Peacock, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 2743–2748; b) I. C. Wienhöfer, H. Luftmann, A. Studer, *Macromolecules* **2011**, *44*, 2510–2523; c) M. W. F. Nielsen, *Mass Spectrom. Rev.* **1999**, *18*, 309–344; d) G. Hart-Smith, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211*, 1507–1529; e) G. Montaudo, F. Samperi, M. S. Montaudo, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 277–357; f) A. H. Soeriyadi, M. R. Whittaker, C. Boyer, T. P. Davis, *J. Polym. Sci. Part A* **2013**, *51*, 1475–1505.
- [13] C. Barner-Kowollik, F. E. De Prez, P. Espeel, C. J. Hawker, T. Junkers, H. Schlaad, W. Van Camp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 60–62; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 61–64.
- [14] M. Buback, A. Feldermann, C. Barner-Kowollik, I. Lacik, *Macromolecules* **2001**, *34*, 5439–5448.
- [15] S. Marque, H. Fischer, E. Baier, A. Studer, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1146–1156. Bei einer Modellverbindung, die ein NBVE-terminiertes Polymer imitiert, fand bei 100°C keine C-O-Bindungshomolyse statt (siehe die Hintergrundinformationen).
- [16] Da ESI-MS nur den niedermolekularen Bereich abbildet, zeigte eine Probe von Poly(HFIPA-*alt*-NBVE) mit höherem mittlerem Molekulargewicht ($M_n = 8200 \text{ g mol}^{-1}$, PDI 1.4) eine Serie von NBVE-terminierten Polymerketten (siehe die Hintergrundinformationen). Für größere Polymere reichern sich also NBVE-terminierte tote Polymerketten in der durch MS detektierbaren niedermolekularen Region an.
- [17] Wurde die Polymerisation ohne Lösungsmittel durchgeführt, trat in einigen Fällen nach 15–30 min Gelbildung auf und das erhaltene Material war vermutlich aufgrund von Vernetzung praktisch unlöslich in allen gängigen organischen Lösungsmitteln. Wahrscheinlich findet am terminalen Alken unter diesen Bedingungen intramolekulare radikalische Cyclisierung und/oder Kettentransfer zum Monomer statt. Fand die Polymerisation dagegen in ausreichender Menge an Lösungsmittel statt, wurde kein Hinweis auf eine Beteiligung der terminalen Doppelbindung an der Polymerisation gefunden.
- [18] Der Grund für die unterschiedliche Kinetik der gesättigten und ungesättigten Systeme ist nicht bekannt. Wir vermuten eine Änderung des Aggregationsverhaltens des Monomers. Dies ist für Acrylate bekannt, wurde jedoch noch nicht für Vinyläther berichtet, siehe: A. P. Haehnel, A. Schneider-Baumann, L. Arens, A. M. Misske, F. Fleischhaker, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2014**, *47*, 3483–3496.
- [19] Es ist bekannt, dass HFIP als Additiv die Selektivität von Acrylatpolymerisationen beeinflusst und die Alternanz in der Copolymerisation von α -Olefinen und Acrylaten verbessert: K. Yamada, T. Nakano, Y. Okamoto, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, *37*, 2677–2683; Y. Isobe, K. Yamada, T. Nakano, Y. Okamoto, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, *38*, 4693–4703; K. Koumura, K. Satoh, M. Kamigaito, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2497–2504; E. Mishima, T. Tamura, S. Yamago, *Macromolecules* **2012**, *45*, 2989–2994; E. Mishima, T. Tamura, S. Yamago, *Macromolecules* **2012**, *45*, 8998–9003.

Eingegangen am 19. Dezember 2014
Online veröffentlicht am 3. März 2015