

# **Polymerbasierte Nanopartikel zur Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

**Technische Universität Dortmund**

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie

Arbeitsgruppe Polymere Hybridsysteme

vorgelegt von

**Marvin Dieter**

aus Hamm

Dortmund, 2023



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Januar 2019 bis März 2024 unter der Leitung von Prof. Dr. Ralf Weberskirch an der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

1. M. K. Sköpić, K. Götte, C. Gramse, M. Dieter, S. Pospich, S. Raunser, R. Weberskirch, A. Brunschweiger, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10546–10555.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ralf Weberskirch

2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause

Eingereicht am: 18.12.2023

Tag der Disputation: 20.03.2024





## Danksagung

Herzlich danken möchte ich an erster Stelle meinem Doktorvater *Prof. Dr. Ralf Weberskirch* für die freundliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, das interessante Promotionsthema sowie die dabei gewährte Forschungsfreiheit. *Prof. Dr. Norbert Krause* danke ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Besonderer Dank gilt allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Weberskirch, darunter *Dr. Christian Gramse, Dr. Yannik Olszowy, Dr. Florian Pätzold, Dr. Max Jopen, Dr. David Pelzer, Dr. Hanne Braun-Streb, Wiebke Schnettger, Lara Frentrup, Dr. Nils Stamm, Janick Weißelmann, David Mroß, Wibke Langenkamp, Timo Forstbach und Tam Dieu Frosien* für die überaus freundschaftliche und angenehme Atmosphäre und die schöne Zeit auf den Konferenzen in Freiburg und Lissabon. *Prof. Dr. Andreas Brunschweiger* und *Dr. Katharina Götte* danke ich für die freundliche Kooperation im Bereich der DNA-codierten Bibliotheken und der zugehörigen Veröffentlichung.

Für die tatkräftige Unterstützung in sämtlichen organisatorischen Belangen möchte ich mich herzlich bei *Silvia Lessing, Katja Weber, Andreas Hammer, Andrea Bokelmann, Dr. Ljuba Iovkova, Dr. Alexandra Behler, Christopher Hamelmann* und *Heidi Auer* bedanken.

Der NMR-Abteilung um *apl. Prof. Dr. Wolf Hiller* und *Dr. Bastian Grabe* möchte ich für die zahlreichen Messungen danken. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei *Stephanie Schulz* für die HPLC-Messungen und *Volker Brandt* für die TEM-Aufnahmen.

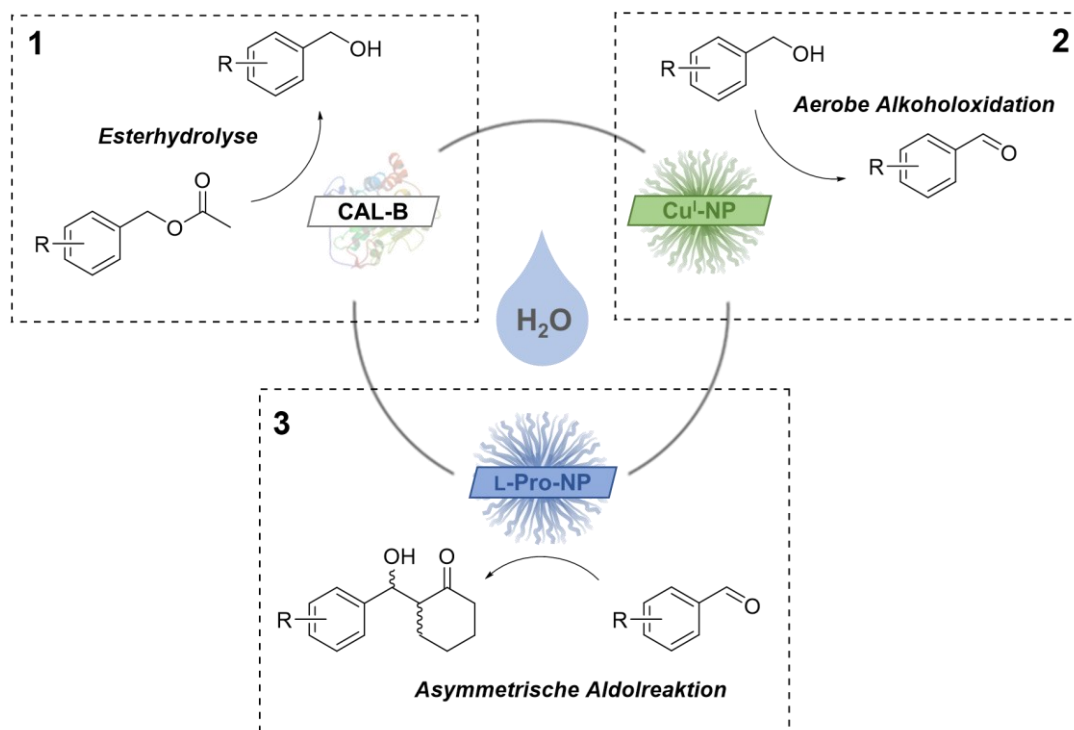
Ausdrücklich danken möchte ich an dieser Stelle selbstverständlich auch meinen Praktikanten *Fabian Sendzik, Tim Stuck, Melis Kahraman, Sebastian Weckes* und insbesondere *Cemile Sirik* (Masterarbeit) und *Marius Knüttel* (Bachelorarbeit), die ihre Abschlussarbeiten unter meiner Betreuung erfolgreich abschließen konnten und damit ebenfalls einen wertvollen Beitrag zu dieser Dissertation geliefert haben.

Abschließend danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Partnerin *Mareike*, die mich seit Beginn des Studiums begleitet und mir stets unendlich viel Kraft und Motivation gibt.



## Kurzfassung

Die nicht-orthogonale Tandemkatalyse ermöglicht es mehrstufige Synthesen chemischer Produkte auf einen Schritt zu reduzieren. Dadurch ist es möglich auf eine intermediäre Aufarbeitung der Zwischenprodukte zu verzichten, was zu einer starken Reduktion der in mehrstufigen Synthesen benötigten Mengen an Lösungsmitteln und Energie führt und den Prozess stark vereinfacht. Eine Schlüsselrolle bei der Realisierung eines solchen Ansatzes ist die Kompartimentierung der beteiligten Katalysatoren, da diese sich möglicherweise gegenseitig inhibieren oder deren spezifische Reaktionsbedingungen nicht kompatibel miteinander sind. Es sind mehrere Prinzipien zur räumlichen Separation von Katalysatoren auf verschiedenen Trägermaterialien bekannt, jedoch sind dabei insbesondere polymerbasierte Systeme aufgrund ihrer einfachen und vielfältigen Funktionalisierungsmöglichkeiten besonders geeignet. In dieser Arbeit wurde das auf einem Mikropartikel immobilisierte Enzym *Candida Antarctica Lipase B* in Kombination mit maßgeschneiderten, amphiphilen Polymeren eingesetzt. Die amphiphilen Polymere wurden dabei jeweils im Kern mit einem Kupfer- und L-Prolin-Katalysator funktionalisiert und bildeten in Wasser Mizellen aus. Um eine gegenseitige Inhibierung der beteiligten Katalysatoren durch Vermischung der Mizellen zu verhindern, wurden diese im Kern vernetzt. Die so erhaltenen kernvernetzten Nanopartikel wurden im Rahmen einer dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktion, bestehend aus einer Esterhydrolyse, einer aeroben Alkoholoxidation und einer asymmetrischen Aldolreaktion in Wasser eingesetzt.

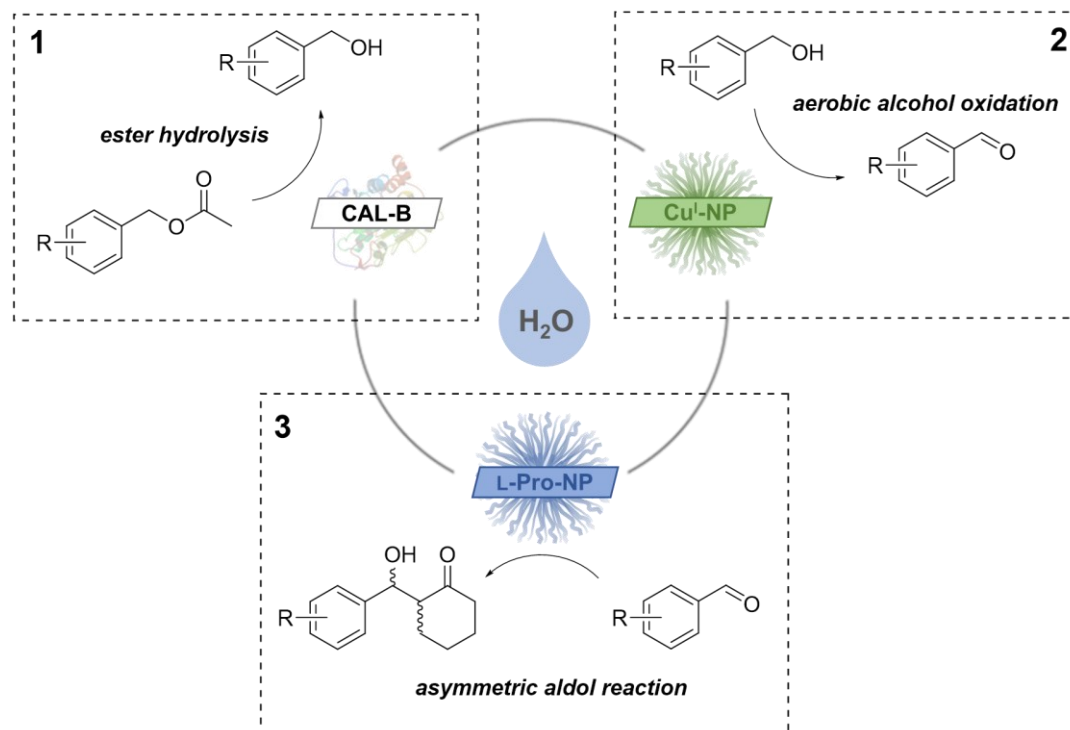






## Abstract

Non-orthogonal tandem catalysis enables the reduction of multistep syntheses of chemical products to a single step. This makes it possible to carry out such reactions without reprocessing the intermediates, which leads to a strong reduction in the amounts of solvents and energy required in multistep syntheses and greatly simplifies the process. A key role in the realization of such an approach is the compartmentalization of the catalysts involved, since they may inhibit each other or their specific reaction conditions may not be compatible. Several principles for the spatial separation of catalysts on different support materials are known, but polymer-based systems in particular stand out as particularly suitable due to their simple and diverse functionalization possibilities. In this work, the *Candida Antarctica lipase B* enzyme immobilized on a microparticle was combined with tailor-made amphiphilic polymers. The amphiphilic polymers were each core-functionalized with a copper catalyst or a L-proline catalyst and formed micelles in water. Additionally, the micelles were core-crosslinked to prevent mutual inhibition of the catalysts involved by mixing of the micelles. The resulting nanoparticles were used in a three-step tandem reaction sequence consisting of ester hydrolysis, aerobic alcohol oxidation, and asymmetric aldol reaction in water.





# Inhaltsverzeichnis

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung und Grundlagen</b> .....  | <b>1</b>   |
| 1.1      | <i>Grüne Chemie</i> .....   | 1          |
| 1.2      | Tandemkatalytische Reaktionen .....   | 5          |
| 1.3      | Trägermaterialien in der Tandemkatalyse .....   | 9          |
| 1.4      | Synthese polymerer Trägermaterialien.....   | 15         |
| <b>2</b> | <b>Zielsetzung</b> .....  | <b>25</b>  |
| <b>3</b> | <b>Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung</b> ..... | <b>27</b>  |
| 3.1      | Einleitung .....  | 27         |
| 3.2      | Zielsetzung .....   | 31         |
| 3.3      | Ergebnisse und Diskussion .....   | 32         |
| 3.4      | Zusammenfassung und Ausblick.....   | 43         |
| <b>4</b> | <b>Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen</b> .....                | <b>49</b>  |
| 4.1      | Einleitung .....  | 49         |
| 4.2      | Zielsetzung .....   | 63         |
| 4.3      | Ergebnisse und Diskussion .....   | 65         |
| 4.3.1    | Niedermolekulare Synthesen .....  | 65         |
| 4.3.2    | Polymersynthese und -analytik.....  | 69         |
| 4.3.3    | Nanopartikelsynthese und -analytik.....   | 76         |
| 4.3.4    | Anwendung der Polymere und Nanopartikel in der Katalyse .....                                 | 79         |
| 4.3.5    | Alternatives Katalysatorsystem: Cu <sup>I</sup> /2,2'-Dipyridylamin/TEMPO .....               | 85         |
| 4.4      | Zusammenfassung und Ausblick.....   | 95         |
| <b>5</b> | <b>Asymmetrische, L-Prolin-katalysierte Aldolreaktion</b> .....                               | <b>103</b> |
| 5.1      | Einleitung .....  | 103        |
| 5.2      | Zielsetzung .....   | 110        |
| 5.3      | Ergebnisse und Diskussion .....   | 112        |
| 5.3.1    | Niedermolekulare Synthesen .....  | 112        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 5.3.2     | Polymersynthese und -analytik.....  | 114        |
| 5.3.3     | Nanopartikelsynthese und -analytik.....   | 118        |
| 5.3.4     | Anwendung der Polymere und Nanopartikel in der Katalyse .....                   | 121        |
| 5.4       | Zusammenfassung und Ausblick.....   | 124        |
| <b>6</b>  | <b>DIELS-ALDER-Reaktionen unter Verwendung des MACMILLAN-Katalysators .....</b> | <b>127</b> |
| 6.1       | Einleitung .....  | 127        |
| 6.2       | Zielsetzung .....   | 133        |
| 6.3       | Ergebnisse und Diskussion .....   | 134        |
| 6.3.1     | Niedermolekulare Synthesen .....  | 134        |
| 6.3.2     | Polymersynthese und -analytik.....  | 141        |
| 6.3.3     | Anwendung der Polymere in der Katalyse.....                                     | 150        |
| 6.4       | Zusammenfassung und Ausblick.....   | 153        |
| <b>7</b>  | <b>Tandemkatalytische Reaktionen .....</b>                                      | <b>159</b> |
| 7.1       | Zielsetzung .....   | 159        |
| 7.2       | Ergebnisse und Diskussion .....   | 160        |
| 7.2.1     | Voruntersuchungen zur Katalysator(in)kompatibilität.....                        | 160        |
| 7.2.2     | Enzymatische Esterhydrolyse und aerobe Alkoholoxidation .....                   | 165        |
| 7.2.3     | Dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion.....                            | 171        |
| 7.3       | Zusammenfassung und Ausblick.....   | 175        |
| <b>8</b>  | <b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>  | <b>179</b> |
| <b>9</b>  | <b>Experimenteller Teil .....</b>   | <b>191</b> |
| 9.1       | Allgemeine Arbeitstechniken und analytische Methoden.....                       | 191        |
| 9.2       | Niedermolekulare Synthesen .....  | 194        |
| 9.3       | Polymersynthesen .....  | 214        |
| 9.4       | Nanopartikelsynthesen.....  | 231        |
| 9.5       | Katalysen.....  | 233        |
| 9.6       | Liste verwendeter Chemikalien .....   | 238        |
| <b>10</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>241</b> |
| <b>11</b> | <b>Anhang.....</b>  | <b>253</b> |

|      |                             |     |
|------|-----------------------------|-----|
| 11.1 | Abbildungsverzeichnis ..... | 253 |
| 11.2 | Schemataverzeichnis .....   | 258 |
| 11.3 | Tabellenverzeichnis .....   | 264 |
| 11.4 | Abkürzungsverzeichnis ..... | 268 |
| 11.5 | Spektrenverzeichnis.....    | 273 |
| 11.6 | TEM-Aufnahmen.....          | 307 |







# 1 Einleitung und Grundlagen

## 1.1 Grüne Chemie

### Die zwölf Prinzipien der *Grünen Chemie*

Die Synthese chemischer Produkte ist, insbesondere seit dem Aufkommen großindustrieller Herstellungsprozesse, häufig an große Mengen von oft toxischem oder umweltgefährdendem Abfall gekoppelt. Beispielsweise wurde in den 1980er Jahren eine Anlage zur Produktion von 1,3,5-Trihydroxybenzol stillgelegt, da die Kosten für die fachgerechte Entsorgung der anfallenden und größtenteils chromhaltigen Abfallprodukte den Verkaufspreis des Produkts überstiegen und die Herstellung somit unrentabel machte.<sup>[1]</sup> Infolgedessen konnte seit den 1980er Jahren ein stärkeres Umweltbewusstsein in vielen Bereichen der chemischen Industrie geweckt werden. Es wurden diverse neue Methoden mit dem Ziel entwickelt, die Umwelt- und somit auch Gesundheitsbelastung durch Chemikalien zu reduzieren und gleichermaßen (endliche) Ressourcen zu schonen oder deren Verwendung zu umgehen.<sup>[2,3]</sup> Viele dieser Bestrebungen wurden 1998 durch ANASTAS und WARNER in den zwölf Prinzipien der *Grünen Chemie* zusammengefasst und erlangten seitdem größeren Einfluss auf die Optimierung bisheriger Methoden als auch die Entwicklung neuer Ansätze.<sup>[4]</sup>

1. Abfallvermeidung ist besser als die Entsorgung oder Aufreinigung von Abfällen, nachdem sie entstanden sind.
2. Atomökonomie: Bei synthetischen Verfahren sollten sich alle im Prozess verwendeten Chemikalien so weit wie möglich im Endprodukt wiederfinden, sodass weniger Abfall entsteht.
3. Weniger gefährliche chemische Synthesen: Synthetische Verfahren sollten die Verwendung oder Erzeugung von Substanzen vermeiden, die giftig für Mensch und/oder Umwelt sind.
4. Entwicklung sicherer Chemikalien: Chemische Produkte sollten so konzipiert werden, dass sie die gewünschte Funktion erfüllen und gleichzeitig so ungiftig wie möglich sind.
5. Sichere Lösungsmittel und Hilfsstoffe: Hilfsstoffe sollten, wo immer möglich, vermieden werden oder so ungefährlich wie möglich sein, wenn sie verwendet werden müssen.
6. Energieeffizienz: Der Energiebedarf sollte so gering wie möglich gehalten werden, und die Prozesse sollten nach Möglichkeit bei Umgebungstemperatur und -druck durchgeführt werden.
7. Verwendung erneuerbarer Rohstoffe: Wann immer möglich, sollten erneuerbare Ausgangsstoffe oder Rohmaterialien den nicht erneuerbaren vorgezogen werden.

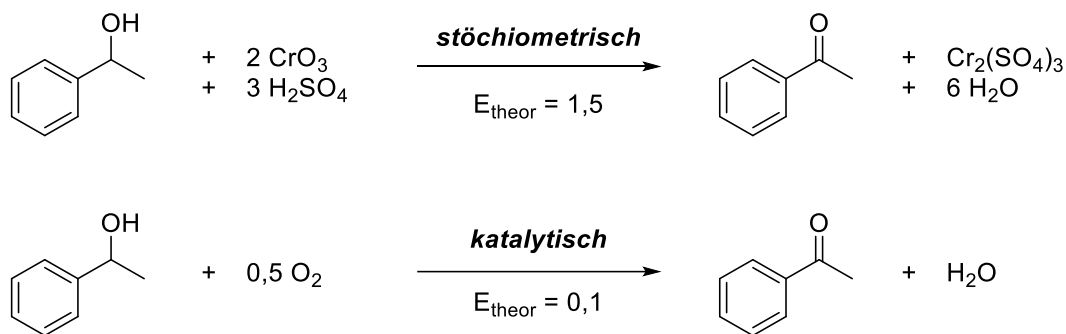
8. Vermeidung von Derivaten: Unnötige Erzeugung von Derivaten, wie z.B. die Verwendung von Schutzgruppen, sollte nach Möglichkeit minimiert oder vermieden werden. Solche Schritte erfordern zusätzliche Reagenzien und können zusätzlichen Abfall erzeugen.
9. Katalyse: Katalytische Reagenzien, die in kleinen Mengen zur Wiederholung einer Reaktion verwendet werden können, sind stöchiometrischen Reagenzien, welche in einer Reaktion verbraucht werden, vorzuziehen.
10. Abbaubarkeit: Chemische Produkte sollten so konzipiert sein, dass sie die Umwelt nicht verschmutzen. Nachdem sie ihre Funktion erfüllt haben, sollten sie in unschädliche Produkte zerfallen.
11. Echtzeitanalyse: Bisherige Analysemethoden müssen stets weiterentwickelt werden, um eine prozessbegleitende Überwachung und Kontrolle in Echtzeit zu ermöglichen, bevor sich gefährliche Stoffe bilden.
12. Risiko- und Unfallvermeidung: Wann immer möglich, sollten die Edukte und Reagenzien in chemischen Prozessen so gewählt werden, dass Explosionen, Brände und unbeabsichtigte Freisetzungen vermieden werden.

Die meisten der zwölf Prinzipien konzentrieren sich auf die umweltfreundliche Herstellung von Chemikalien durch Atom- und Energieeffizienz, die Verwendung von sicheren Lösungsmitteln oder den Einsatz von Katalysatoren. Einige weitere Prinzipien beziehen sich weiterhin auf die direkten Umweltauswirkungen der chemischen Produktion, z.B. die Vermeidung von Abfällen, die Abbaubarkeit von Produkten am Ende ihrer Einsatzdauer und die vorausschauende Prävention von Umweltverschmutzung und Unfällen. Während sich die Prinzipien der *Grünen Chemie* lediglich auf ein lineares Wirtschaftsmodell beziehen, wird diese oft auch im Rahmen der *Circular Chemistry* auf die Zurückführung der Produkte nach dem Erreichen ihrer Lebensdauer in einen neuen Kreislauf erweitert. Diese werden somit nicht als Abfall, sondern eher als Rohstoff für ein zirkuläres Wirtschaftsmodell betrachtet.<sup>[5]</sup>

### **Kennwerte der *Grünen Chemie*: E-Faktor und Atomökonomie**

Um die Ressourcen- und Umweltbelastung chemischer Prozesse im Rahmen der zwölf Prinzipien quantifizierbar und somit chemische Prozesse bewerten und vergleichen zu können, ist die *Grüne Chemie* an Kennwerte, beispielsweise den Umweltfaktor oder die Atomökonomie, gekoppelt. Ein Kilogramm eines pharmazeutischen Produkts, das durch eine mehrstufige Synthese hergestellt wird, erzeugt beispielsweise chemische Abfälle im Bereich von 25 bis 100 kg.<sup>[2]</sup> Um dies für verschiedene Prozesse vergleichbar darzustellen, wurde 1992 von SHELDON *et al.* der Umweltfaktor, auch *Environmental Factor* (E-Faktor) genannt, eingeführt. Dieser entspricht dem Quotienten aus der Gesamtmasse der angefallenen Abfälle

und der Masse an gebildetem Produkt. Bei einer mehrstufigen Synthese werden alle Einzelschritte berücksichtigt. Ein höherer E-Faktor bedeutet somit eine größere Menge an generiertem Abfall. Der ideale E-Faktor wäre folglich gleich Null und es wird ausschließlich das gewünschte Produkt gebildet.<sup>[6]</sup> Der Einfluss eines Katalysators auf den E-Faktor einer Alkoholoxidationsreaktion soll an dieser Stelle beispielhaft und aufgrund seiner Relevanz in Bezug auf diese Arbeit demonstriert werden (Schema 1). Bei stöchiometrischer Durchführung der Reaktion liegt der E-Faktor dieser Reaktion 15 mal höher als unter Verwendung eines Katalysators.<sup>[1]</sup>

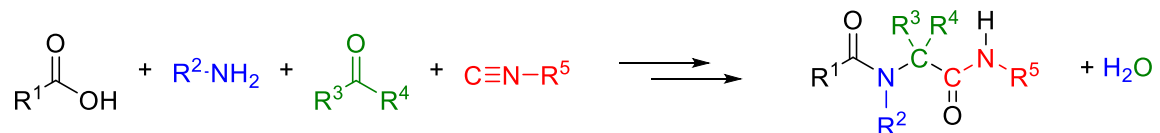


**Schema 1:** E-Faktoren am Beispiel stöchiometrisch und katalytisch durchgeführter Alkoholoxidationen.<sup>[1]</sup>

Der E-Faktor ist jedoch in Bezug auf die Menge an eingesetztem Lösungsmittel und benötigter Energie nicht aussagekräftig, da diese nicht oder nicht realitätsnah genug berücksichtigt werden. In der ersten Definition des E-Faktors wurde beispielsweise angenommen, dass die Lösungsmittel recycelt werden und sollten keine Recyclingzahlen bekannt sein, wurde von einem 90-prozentigen Recycling der Lösungsmittel ausgegangen. Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Annahme oft weit überschritten wird. Die Berücksichtigung des Lösungsmittels wird zudem durch Kreuzkontaminationen in mehrstufigen Synthesen, hervorgerufen durch die Verwendung verschiedener Lösungsmittel, erschwert.<sup>[7]</sup> Des Weiteren wurde Wasser als Lösungsmittel nicht berücksichtigt, obwohl dieses insbesondere in Form von Prozesswasser eine Vor- und Nachbehandlung erfordert, für welche ebenfalls chemischer Abfall anfallen kann.<sup>[8]</sup> Dies hat dazu geführt, dass zwischen einfachen (sEF, engl.: *simple E-factors*) und vollständigen E-Faktoren (cEF, engl.: *complete E-factors*) unterschieden wird und ein Vergleich dieser Kennwerte untereinander weitestgehend möglich ist.<sup>[7]</sup>

Parallel zum E-Faktor wurde die Atomökonomie 1991 durch TROST *et al.* als weiterer Kennwert veröffentlicht. Dieser ist definiert durch die gesamte molare Masse des herzustellenden Produkts geteilt durch die Summe der gesamten molaren Massen aller beteiligten Edukte, angegeben in Prozent. Durch möglichst hohe Atomökonomie soll somit die Menge an Chemikalien, die nicht im Endprodukt enthalten sind, reduziert werden. Die Atomökonomie

kann beispielsweise durch den Einsatz von Katalysatoren optimiert werden, oder der verwendete Reaktionstyp weist *per se* eine hohe Atomökonomie auf.<sup>[9]</sup> Vollständig atomökonomische Reaktionen sind beispielsweise [4+2]-Cycloadditionen oder Mehrkomponentenreaktionen. Die Ugi-Reaktion, bei welcher aus vier verschiedenen Komponenten ein komplexes Molekül aufgebaut wird, kann an dieser Stelle ebenfalls, bis auf die Abspaltung von Wasser, als vollständig atomökonomisch betrachtet werden (Schema 2).<sup>[10,11]</sup>



**Schema 2:** Ugi-Mehrkomponentenreaktion zwischen Carbonsäuren, Aminen, Aldehyden bzw. Ketonen und Isocyanaten.<sup>[10,11]</sup>

## 1.2 Tandemkatalytische Reaktionen

### Reaktionen unter Einsatz eines Katalysators

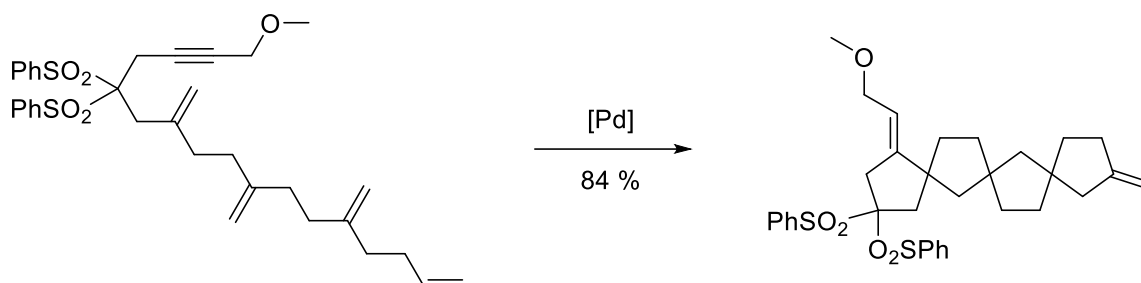
Der Einsatz von Katalysatoren in chemischen Reaktionen gilt als eines der wichtigsten Prinzipien der *Grünen Chemie*.<sup>[4]</sup> Aber auch wirtschaftliche Aspekte, wie die Verringerung von Reaktionstemperatur, -druck oder -zeit, führen dazu, dass Katalysatoren heutzutage kaum noch aus dem chemischen Bereich wegzudenken sind. Viele Reaktionen laufen zwar thermodynamisch ab, sind aber kinetisch gehemmt. Durch Zusatz eines Katalysators wird die Aktivierungsenergie einer Reaktion so weit herabgesetzt, dass Reaktionen schneller und effizienter ablaufen. Katalysatoren sind dadurch definiert, dass sie bei der Reaktion, im Gegensatz zu ihren stöchiometrisch eingesetzten Analoga, nicht umgesetzt werden und somit wiederholt eingesetzt werden können.<sup>[12]</sup> Katalysatoren können in homogener und heterogener Form vorliegen. Industriell werden überwiegend heterogene Katalysatorsysteme verwendet, deren Katalysator in der festen und die Substrate in der flüssigen bzw. gasförmigen Phase vorliegen. Dadurch kann der Katalysator nach der Reaktion zwar leicht von der Reaktionslösung separiert werden, jedoch ist die Diffusion der Substrate auch nur eingeschränkt möglich bzw. der Kontakt zwischen Substrat und Katalysator findet nur an der Grenzfläche statt. Nachteile der heterogenen Katalyse sind eine häufig geringe Selektivität und drastische Reaktionsbedingungen. Bei der homogenen Katalyse liegen Substrate und Katalysator hingegen in derselben Phase vor. Solche Katalysatoren liefern hohe Selektivitäten bei gleichermaßen milden Reaktionsbedingungen. Ein entscheidender Nachteil der homogenen Katalyse ist hingegen die Abtrennung des Katalysators aus der homogenen Phase.<sup>[13]</sup>

### Einordnung tandemkatalytischer Reaktionen im Vergleich zu verwandten Reaktionstypen

Die Begriffe Tandemreaktion, Tandemkatalyse oder tandemkatalytische Reaktion sind verwandt mit Reaktionstypen, wie z.B. den Kaskaden-, Domino-, Mehrkomponenten- oder Eintopf-Reaktionen, unterscheiden sich jedoch in Herangehensweise und Ablauf.<sup>[14]</sup>

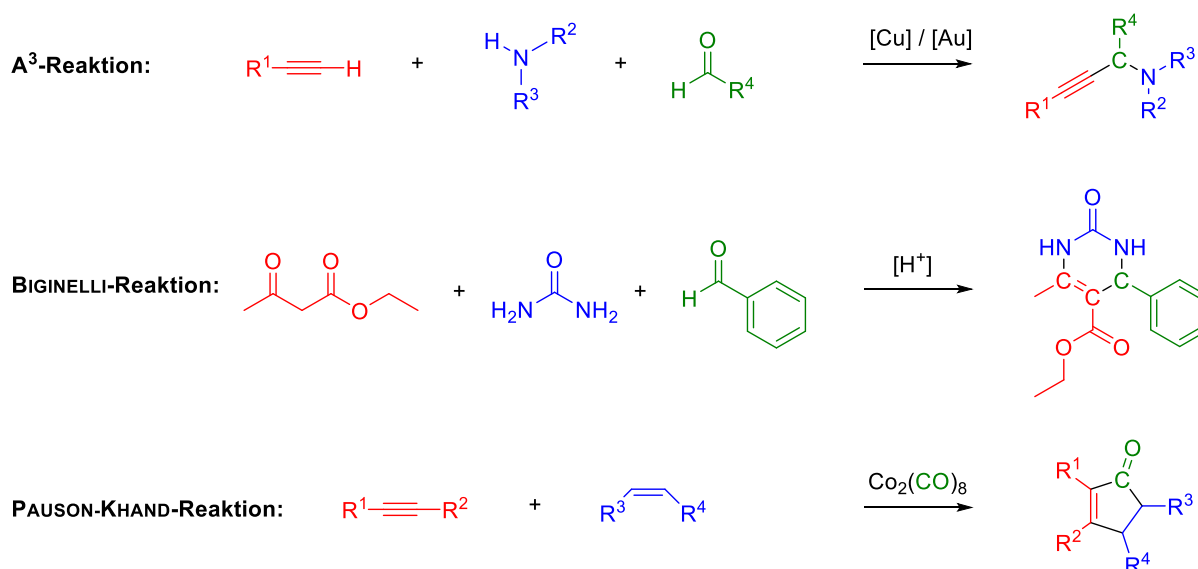
Bei Kaskaden- bzw. Dominoreaktionen handelt es sich um intramolekulare Reaktionsfolgen, welche nach einem identischen Mechanismus bzw. unter Verwendung eines einzelnen Katalysators an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Positionen innerhalb eines Moleküls ablaufen. Während der Reaktion ändern sich weder die Reaktionsbedingungen, noch werden zusätzliche Reagenzien zugegeben. Meist handelt es sich bei solchen Reaktionen um

Zyklisierungsreaktionen. Bei diesen wird ein langkettiges Molekül gezielt an bestimmten Positionen mit Doppelbindungen versehen, welche durch aufeinanderfolgende Ringschlussreaktionen zu zyklischen Verbindungen umgesetzt werden können. TROST *et al.* veröffentlichten beispielsweise bereits 1991 eine palladiumkatalysierte Kaskadenreaktion zur Synthese von zwei- bis fünfgliedrigen polyzyklischen Spiroverbindungen (Schema 3).<sup>[15]</sup>



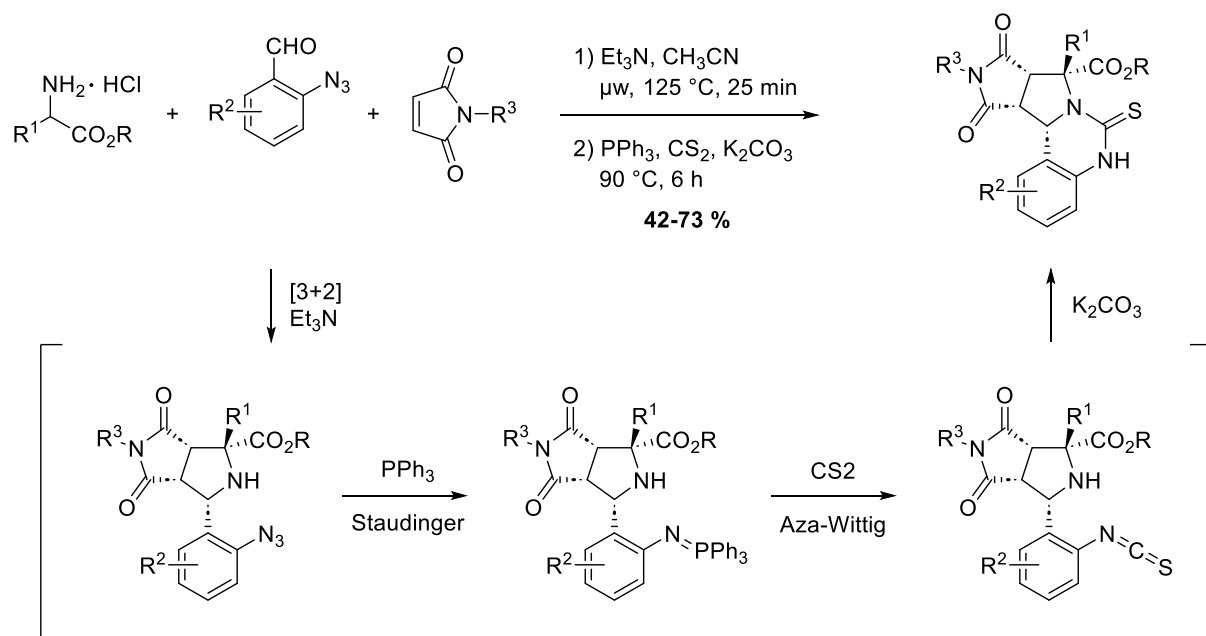
**Schema 3:** Palladiumkatalysierte Kaskaden- bzw. Dominoreaktion zur Synthese von Spiroverbindungen nach TROST *et al.*<sup>[15]</sup>

Bei Mehrkomponentenreaktionen laufen Reaktionen an mindestens drei unterschiedlichen Edukten oder verschiedene Reaktionen, aber unter Verwendung desselben Katalysators, ab. Alle Komponenten finden sich nach der Reaktion in einem Hauptprodukt wieder. Im Vergleich zu den intramolekularen Kaskaden- bzw. Dominoreaktionen laufen diese Reaktionen somit intermolekular ab. Zu den Mehrkomponentenreaktionen zählen unter anderem die A<sup>3</sup>-Reaktion<sup>[16–18]</sup>, die ASINGER-Reaktion<sup>[19]</sup>, die BIGINELLI-Reaktion<sup>[20]</sup>, die DOEBNER-Reaktion<sup>[21]</sup>, die GEWALD-Reaktion<sup>[22]</sup>, die HANTZSCH-Reaktion<sup>[23]</sup>, die KABACHNIK-FIELDS-Reaktion<sup>[24,25]</sup>, die PAUSON-KHAND-Reaktion<sup>[26]</sup> oder die bereits genannte UGI-Reaktion<sup>[10]</sup>. Eine Auswahl solcher Mehrkomponentenreaktionen ist in Schema 4 dargestellt.



**Schema 4:** Ausgewählte Mehrkomponentenreaktionen: A<sup>3</sup>-Reaktion<sup>[16–18]</sup>, BIGINELLI-Reaktion<sup>[20]</sup> und PAUSON-KHAND-Reaktion.<sup>[27]</sup>

Ein weiterer verwandter Reaktionstyp ist die Eintopf-Reaktion (engl.: *one-pot reaction*). Dieses Prinzip beruht darauf, dass mehrere aufeinanderfolgende Reaktionen in demselben Reaktionsgefäß durchgeführt werden. Die Reaktionen werden nacheinander durch Zugabe von Reagenzien, Reaktanden, Katalysatoren oder Lösungsmitteln durchgeführt. Auch die Änderung von Reaktionsbedingungen, wie z.B. Temperatur, Druck oder Reaktionszeit ist möglich. Die Eintopf-Reaktionen sind im Ansatz mit den Mehrkomponentenreaktionen verwandt, unterscheiden sich jedoch dadurch, dass zwar alle Komponenten des Endprodukts von Beginn an im Reaktionsgefäß vorliegen können, diese aber erst durch sequenzielle Zugabe verschiedener Katalysatoren und nach unterschiedlichen Reaktionsmechanismen zum Endprodukt reagieren. ZHANG *et al.* veröffentlichten beispielsweise eine Eintopf-Reaktion zur Synthese komplexer Dihydrochinazolinthione (Schema 5). Diese beginnt mit einer basenkatalysierten [3+2]-Additionsreaktion, gefolgt von einer triphenylphosphankatalysierten (PPh<sub>3</sub>) STAUDINGER-Reaktion und einer ringschließenden Aza-WITTIG-Reaktion durch Zugabe von Kohlenstoffdisulfid (CS<sub>2</sub>).<sup>[28]</sup>



**Schema 5:** Synthese von Dihydrochinazolinthionen in einer Eintopf-Reaktion nach ZHANG *et al.*<sup>[28]</sup>

### Orthogonale Tandemkatalyse

Bei der Tandemkatalyse ist, im Vergleich zu den zuvor genannten verwandten Reaktionstypen, die Reaktionsabfolge und Art der Durchführung entscheidend (Schema 6). Werden zwei katalytische Reaktionen in zwei Schritten und zwei Reaktionsgefäßen durchgeführt, handelt es sich um voneinander isolierte Reaktionen. Dies setzt eine Isolierung

des Intermediats B voraus. Bei einer dualkatalytischen Reaktion findet die Umwandlung von Edukt A zu Produkt B durch eine Synergie zwischen zwei Katalysatoren statt. Es handelt sich dabei jedoch nur um einen Reaktionsschritt, welcher in einer Eintopf-Reaktion durchgeführt wird.

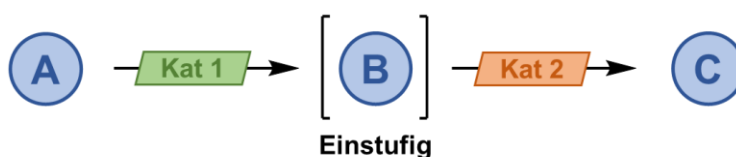
Isolierte Reaktionen:



Dualkatalytische Reaktion:



Orthogonale Tandemkatalyse:

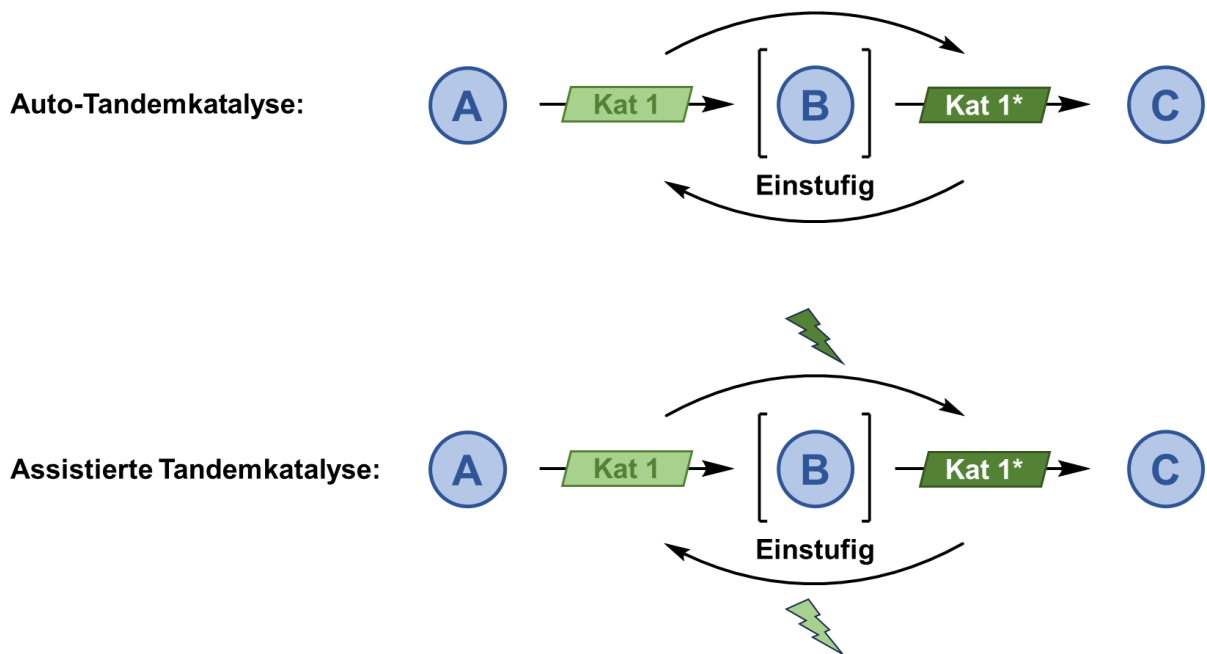


**Schema 6:** Vergleich des allgemeinen Ablaufs isolierter Reaktionen, dualkatalytischer Reaktionen und Reaktionen unter orthogonaler Tandemkatalyse.<sup>[14]</sup>

Die orthogonale Tandemkatalyse ist hingegen eine Eintopf-Reaktion, bei welcher sequenziell Edukt A über Intermediat B in Produkt C umgewandelt wird. Die einzelnen Umwandlungen erfolgen dabei durch zwei oder mehr funktionell unterschiedliche Katalysatoren im Rahmen einer Eintopf-Reaktion. Die Katalysatoren interferieren dabei vorzugsweise nicht miteinander. Eine erfolgreich durchgeführte Tandemkatalyse entspricht somit in vielen Punkten den Grundsätzen der *Grünen Chemie* (siehe Kapitel 1.1). Dadurch, dass die Aufarbeitung und -reinigung von Intermediaten entfällt, kann eine große Menge an Ressourcen und Energie eingespart werden. Auch der Sicherheitsaspekt wird erfüllt, da Lagerung und Transport von beispielsweise toxischen oder instabilen Zwischenprodukten entfällt.<sup>[29]</sup>

Wird von Beginn an nur ein Katalysator eingesetzt, welcher jedoch durch *in-situ* Modifikation zwei oder mehr Katalysezyklen durchlaufen kann, handelt es sich um eine Auto-Tandemkatalyse oder eine assistierte Tandemkatalyse (Schema 7). Bei der Auto-Tandemkatalyse wird beispielsweise ein Katalysator verwendet, welcher zwei oder mehr mechanistisch unterschiedliche katalytische Zyklen durchlaufen kann. Die Umwandlung des Katalysators von einer Form in die andere erfolgt dabei selbstständig und ohne äußeren Eingriff. Die assistierte Tandemkatalyse erfordert hingegen einen gezielten Eingriff (engl.: *trigger*) in das System, um zwischen den Katalysatorformen zu wechseln. Ein solcher Eingriff kann beispielsweise in Form eines *in-situ* Ligandenaustauschs stattfinden.<sup>[14]</sup>

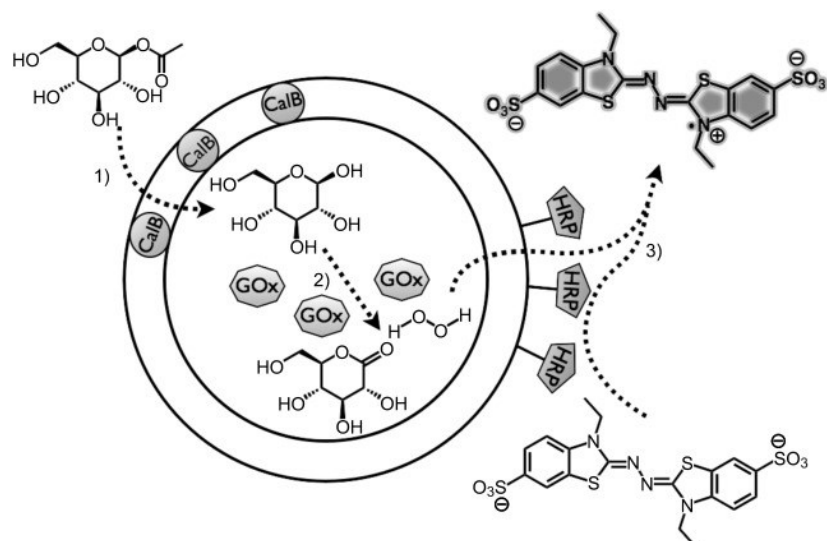




**Schema 7:** Allgemeiner Ablauf einer Auto-Tandemkatalyse und einer assistierten Tandemkatalyse.<sup>[14]</sup>

### 1.3 Trägermaterialien in der Tandemkatalyse

Die Kompartimentierung bzw. räumliche Trennung von mindestens zwei Katalysatoren kann durch Immobilisierung auf Trägermaterialien erreicht werden. Dieses Prinzip ist inspiriert durch natürliche, enzymkatalysierte Reaktionssequenzen. Der Citratzyklus beispielsweise ist eine Abfolge von diversen enzymkatalysierten Reaktionen. An diesem sind acht verschiedene Enzyme beteiligt, welche durch ihre spezifischen Bindungstaschen nur bestimmte Reaktionen durchführen können. Fünf der beteiligten Enzyme liegen in einem sogenannten Enzymcluster vor. Die aktiven Zentren der jeweiligen Enzyme kommen dabei üblicherweise nicht in Kontakt.<sup>[30]</sup> Ein Ansatz, um Enzyme auch in einem synthetischen Ansatz miteinander zu kombinieren, wurde von VAN HEST *et al.* seit 2009 in verschiedenen Kombinationen veröffentlicht.<sup>[31–40]</sup> Diese beruhen auf der Verkapselung mehrerer Enzyme in Polymersomen oder Immobilisierung in deren Membranen bzw. auf der Oberfläche. Dieses Prinzip ist im Folgenden am Beispiel der Kombination der Enzyme *Candida Antarctica Lipase B* (CAL-B), *Glucose Oxidase* (GOx) und *Horseradish Peroxidase* (HRP) dargestellt (Schema 8).<sup>[37]</sup>



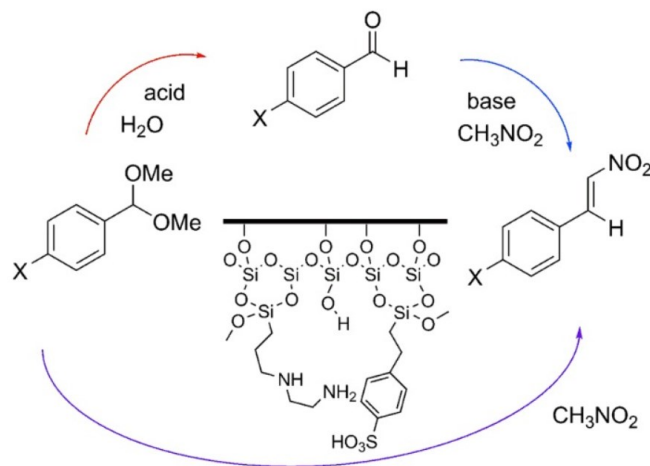
**Schema 8:** Multienzymkatalysierte Tandemreaktion nach VAN HEST *et al.*<sup>[37]</sup>

Durch das Prinzip der Kompartimentierung lassen sich zahlreiche Reaktionen unter Bedingungen katalysieren, welche sonst für mindestens eins der beteiligten Katalysatorsysteme nachteilig wären. Weiterhin kann auf diese Weise eine gegenseitige Inhibierung inkompatibler Katalysatoren verhindert werden. Zur Anwendung in der Tandemkatalyse wird im Allgemeinen zwischen heterogenen und sogenannten quasi- bzw. pseudohomogenen Trägermaterialien unterschieden. Bei den heterogenen Systemen handelt es sich meist um überwiegend anorganische Materialien, beispielsweise silicabasierte Partikel oder mesoporöse Festkörper. Die in Kapitel 1.2 dargestellten Vor- und Nachteile heterogener Katalysatoren lassen sich weitestgehend auf diese Trägermaterialien übertragen. Im Folgenden ist eine Auswahl von bis heute veröffentlichten heterogenen und quasihomogenen Trägermaterialien zur Anwendung in der Tandemkatalyse zusammengefasst.

### Heterogene Trägermaterialien

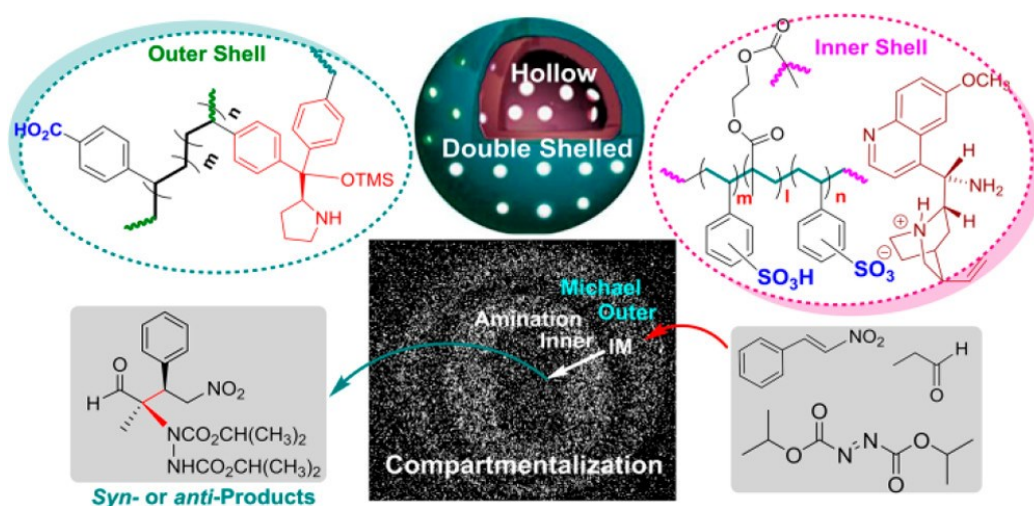
Als heterogene Trägermaterialien zur Anwendung in der Tandemkatalyse werden, aufgrund von Vorteilen wie der einfachen Abtrennbarkeit und Funktionalisierung, häufig silicabasierte Systeme eingesetzt. Dabei wird hauptsächlich zwischen Silica-Nanopartikeln und sogenannten periodischen mesoporösen Silicas (PMOs, engl.: *periodic mesoporous silicas*) unterschieden. Die Funktionalisierung dieser Materialien kann beispielsweise durch *Grafting*-Methoden<sup>[41]</sup> oder Co-Kondensation<sup>[42,43]</sup> erfolgen. Die Immobilisierung von Katalysatoren auf Grund von Inkompatibilitäten ist häufig im Bereich der Säure/Base-Systeme anzutreffen. THIEL *et al.* veröffentlichten z.B. bereits 2009 ein Katalysatorsystem, bestehend aus einem Amin als Base und einer Sulfonsäure. Diese wurden in Form von funktionalisierten Silanen in einem Sol-Gel-Prozess zusammen mit Tetraethylorthosilicat (TEOS) zu Silica-

Nanopartikeln umgesetzt. Auch wenn die Katalysatoren nicht in voneinander getrennten Kompartimenten vorlagen, sondern nur durch Immobilisierung an der gegenseitigen Inhibierung gehindert wurden, konnte mit diesen bifunktionellen Partikeln erfolgreich eine Tandem-Deacetalisierungs-Aldol-Reaktionssequenz katalysiert werden (Schema 9).<sup>[43]</sup>



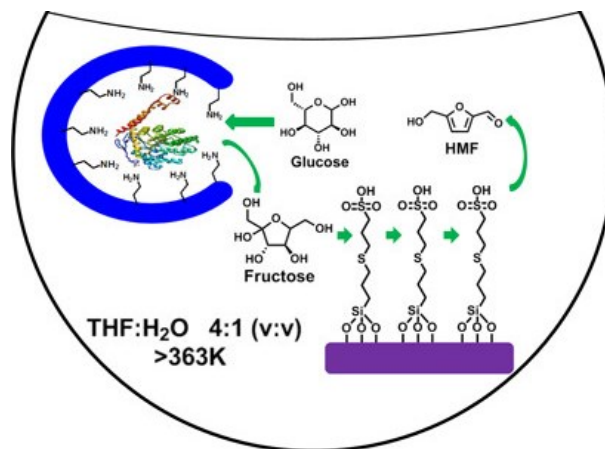
**Schema 9:** Tandem-Deacetalisierungs-Aldol-Reaktionssequenz, katalysiert durch säure- und basenfunktionalisierte Silica-Nanopartikel nach THIEL *et al.*<sup>[43]</sup>

MA *et al.* veröffentlichten 2019 ein ähnliches System, basierend auf säure- und basenfunktionalisierten Silica-Nanopartikeln. Im Vergleich zu dem vorher gezeigten System wurden die Katalysatoren jedoch räumlich voneinander, jeweils in der inneren und äußeren Schale der mesoporösen Silica-Nanopartikel separiert. Es wurde ein chirales L-Prolin-Derivat (ProTMS) in der äußeren Schale als Katalysator für eine asymmetrische MICHAEL-Addition und ein aminfunktionalisierte Cinchonidinderivate (QNNH<sub>2</sub>/QDNH<sub>2</sub>) in der inneren Schale für eine  $\alpha$ -Aminierung eingesetzt (Schema 10).<sup>[44]</sup>



**Schema 10:** Mesoporöse Silica-Nanopartikel mit dem chiralen Katalysator ProTMS/-CO<sub>2</sub>H in der äußeren Schale und QNNH<sub>2</sub>/-SO<sub>3</sub>H oder QDNH<sub>2</sub>/-SO<sub>3</sub>H in der inneren Schale zur Anwendung in der Tandemkatalyse nach MA *et al.*<sup>[44]</sup>

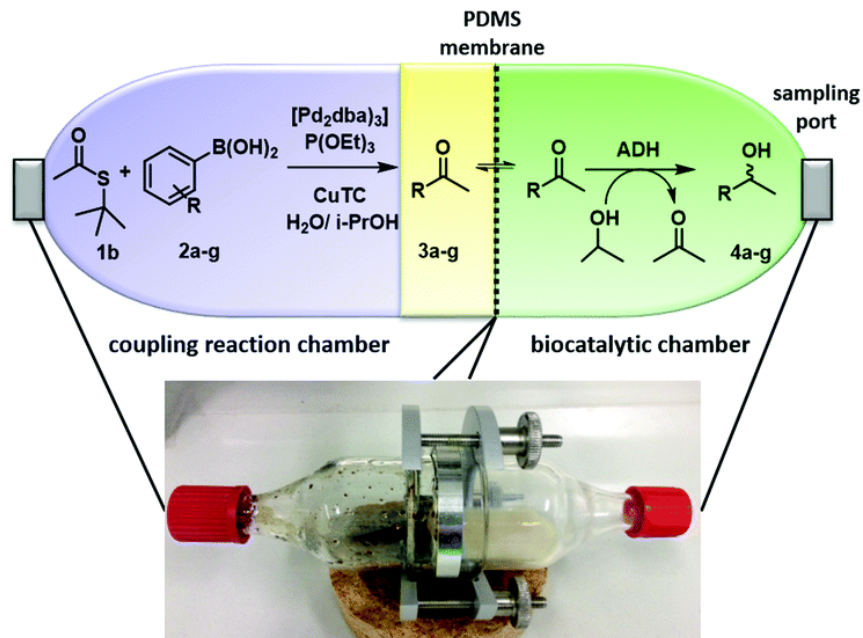
Weiterhin sind aber auch Kombinationen von hetero- und homogenen Systemen möglich. Beispielsweise kombinierten HUANG *et al.* 2014 das Enzym *Glucose Isomerase* mit einem Sulfonsäurekatalysator. Während das Enzym über Amine an der Oberfläche bzw. in den Poren eines mesopörosen Silicas nicht-kovalent gebunden vorlag, wurde der Sulfonsäurekatalysator kovalent auf einem weiteren silicabasierten Trägermaterial immobilisiert. Dadurch konnten einerseits die Katalysatoren räumlich voneinander separiert werden und andererseits das Enzym in den Poren vor dem organischen Lösungsmittel und äußeren Temperatureinflüssen abgeschirmt werden. Mit dieser Kombination konnte die enzymkatalysierte Isomerisierung von Glucose zu Fructose mit anschließender säurekatalysierter Dehydratisierung zu 5-(Hydroxymethyl)-2-furaldehyd in einer Tandemkatalyse durchgeführt werden (Schema 11).<sup>[45]</sup>



**Schema 11:** Enzym- und säurekatalysierte Tandemreaktion zur Umwandlung von Glucose zu 5-(Hydroxymethyl)-2-furaldehyd unter Verwendung von silicabasierten Trägermaterialien.<sup>[45]</sup>

### Kompartimentierung durch Phasentrennung und quasihomogene Trägermaterialien

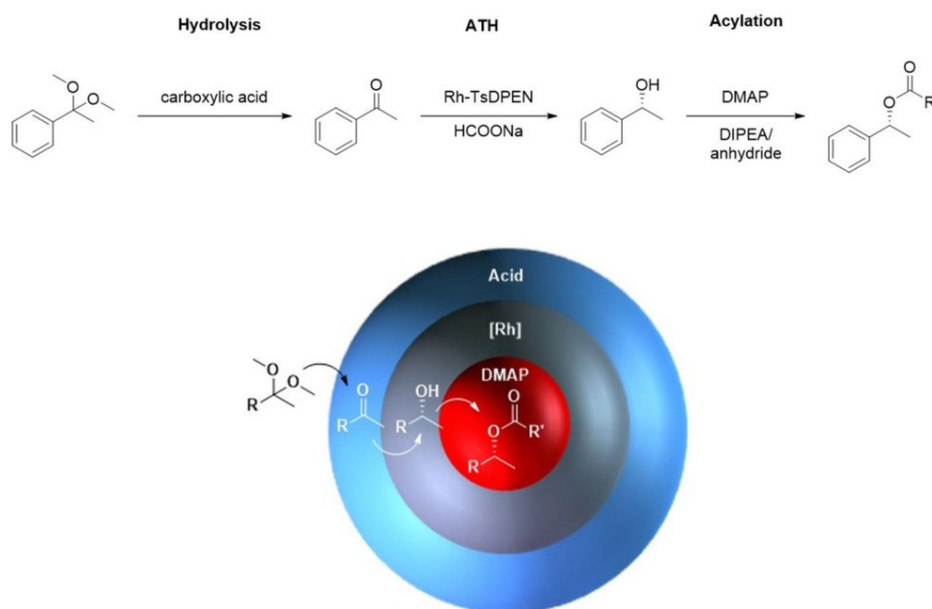
Eine weitere Möglichkeit inkompatible Katalysatoren, wie beispielsweise Metall- und Enzymkatalysatoren zu kompartimentieren, ist die Phasenseparation. Ein solches System wurde beispielsweise 2018 durch RUDROFF *et al.* publiziert und kombinierte eine [Pd/Cu]-katalysierte LIEBESKIND-SROGL-Kupplung mit einer enantioselektiven enzymatischen Reduktion zur Synthese chiraler Amine und Alkohole. Dazu wurde ein Reaktor mit zwei Reaktionskammern verwendet, welche durch eine semipermeablen Poly(Dimethylsiloxan)-Membran (PDMS) separiert wurden (Abbildung 1). Durch die Separation war es möglich, beide Katalysatorsysteme unter den jeweils optimalen Reaktionsbedingungen und Lösungsmitteln miteinander zu kombinieren und weiterhin die Substratdiffusion zwischen beiden Reaktionskammern zu gewährleisten.<sup>[46]</sup>



**Abbildung 1:** Kombination einer [Pd/Cu]-katalysierten LIEBESKIND-SROGL-Kupplung (links, blau) mit einer enantioselektiven enzymatischen Reduktion zur Synthese chiraler Amine und Alkohole (rechts, grün) durch Phasenseparation nach RUDROFF *et al.*<sup>[46]</sup>

Die sogenannten quasihomogenen Trägermaterialien verfolgen ein ähnliches Phasentrennungsprinzip. Zu solchen Trägermaterialien zählen beispielsweise funktionalisierte Mizellen, aufgebaut aus einem Blockcopolymer, oder polymere Nanopartikel. Beide sind makroskopisch betrachtet homogen gelöst, bilden jedoch ein mikroheterogenes Zweiphasengemisch aus. Dies führt dazu, dass diese Systeme in der Lage sind, viele Vorteile der heterogenen und homogenen Katalyse zu vereinen.<sup>[47,48]</sup>

WECK *et al.* veröffentlichten seit 2016 verschiedene auf diesem Prinzip basierende Polymersysteme zur Anwendung in der Tandemkatalyse.<sup>[49–51]</sup> Die eingesetzten Nanopartikel haben gemeinsam, dass sie auf einer Kern-Schale-Architektur, mit zwei bis drei darin immobilisierten und voneinander separierten Katalysatoren basieren. Die erste veröffentlichte Tandemkatalyse basierte, wie viele zuvor gezeigte heterogene Systeme, auf einer Säure-Base-katalysierten Tandem-Deacetalisierungs-Aldolreaktion, katalysiert durch eine in der Schale immobilisierte Base und einer im Kern immobilisierten Säure.<sup>[49]</sup> Dieses Konzept konnte 2018 erfolgreich auf einen trifunktionalen Nanopartikel, aufgebaut aus einem Poly(2-Oxazolin)-Triblockcopolymer, übertragen werden. Auf diesem wurde die Base 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) im inneren hydrophoben Block, ein Rhodium-Übergangsmetallkatalysator (Rh-TsDPEN) im mittleren hydrophoben Block und eine Carbonsäure im äußeren hydrophilen Block immobilisiert (Schema 12).<sup>[50]</sup>



**Schema 12:** Dreistufige Tandemkatalyse in einem kompartimentierten Nanoreaktor auf der Basis von vernetzten polymerbasierten Mizellen nach WECK *et al.*: Säurekatalysierte Hydrolyse zu prochiralen Ketonen, gefolgt von einer rhodiumkatalysierten asymmetrischen Transferhydrierung und der DMAP-katalysierten Acylierung zu enantiomerenangereicherten Estern.<sup>[50]</sup>

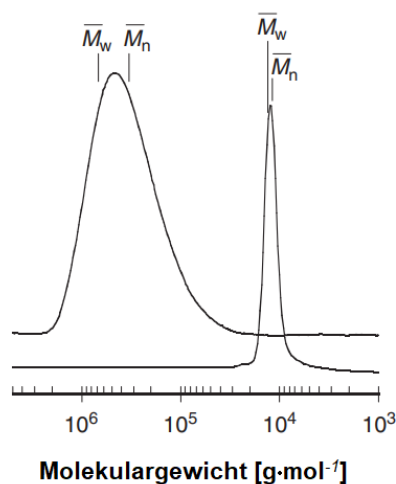
Mit diesem System konnte erfolgreich eine dreistufige Tandemkatalyse, beginnend mit einer säurekatalysierten Hydrolyse zu prochiralen Ketonen, gefolgt von einer rhodiumkatalysierten asymmetrischen Transferhydrierung und abschließend einer DMAP-katalysierten Acylierung zu enantiomerenangereicherten Estern durchgeführt werden. (*R*)-1-Phenylethanol wurde beispielsweise mit 96 Prozent Umsatz und 97 Prozent ee erhalten. Die Verwendung hydrophoberer Ketale als Edukte führte zu höheren Umsätzen, was auf die bessere Solubilisierung im Kern zurückgeführt wurde. Vernetzte Mizellen lieferten signifikant höhere Umsätze als ihre unvernetzten Analoga.<sup>[50]</sup> Ähnliche Systeme konnten erfolgreich in weiteren Tandemkatalysen eingesetzt oder um thermo-<sup>[52]</sup> bzw. photoresponsives Verhalten<sup>[53]</sup> erweitert werden.

## 1.4 Synthese polymerer Trägermaterialien

Werden Polymere als Trägermaterialien eingesetzt, können diese maßgeschneidert an das zu immobilisierende Katalysatorsystem angepasst werden und stellen so eine optimale Mikroumgebung dar. Dies kann beispielsweise durch Variablen wie die Größe, die Löslichkeit oder die Morphologie des Trägermaterials erreicht werden. Weiterhin ist es durch das Prinzip der Kompartimentierung möglich, mehrere nicht-kompatible Katalysatoren beispielsweise auf einem Blockcopolymer zu immobilisieren und räumlich voneinander zu separieren. Um dies zu erreichen, ist die Synthese maßgeschneiderter Polymere nötig. Dies kann durch die Anwendung kontrollierter Polymerisationsmethoden erreicht werden.

### Radikalische Polymerisationsmethoden mit reversibler Deaktivierung

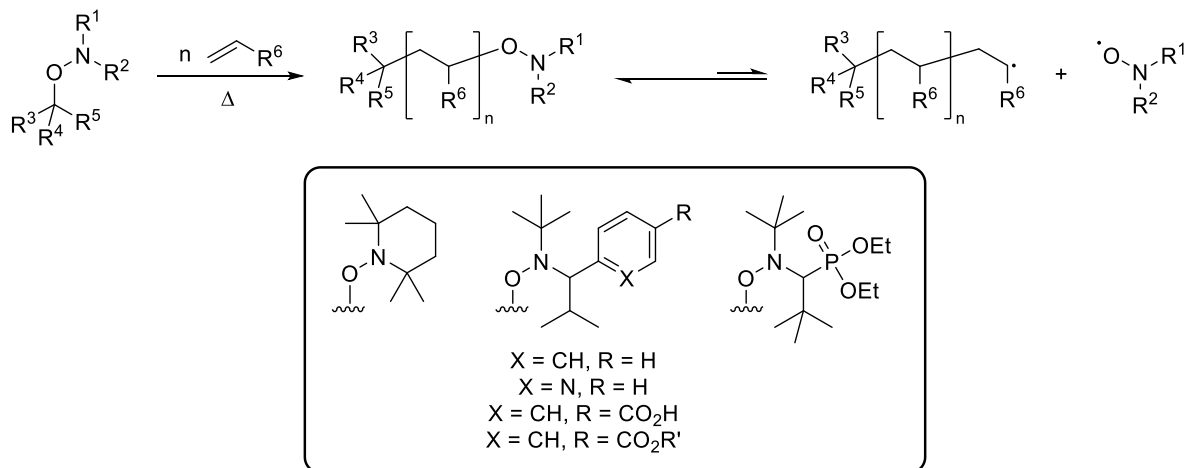
Mit der frei-radikalischen Polymerisation werden jährlich mehrere Millionen Tonnen Polymere hergestellt. Diese Methode ist dabei für eine Vielzahl an Monomeren geeignet und führt zu Polymeren mit einem breiten Spektrum aus Molekulargewicht und Zusammensetzung. Die Kontrolle der Architektur ist dabei jedoch nur eingeschränkt möglich.<sup>[54]</sup> Mit dem Aufkommen der radikalischen Polymerisationen mit reversibler Deaktivierung (RDRP, engl.: *reversible-deactivation radical polymerisation*) konnte jedoch durch verschiedene Methoden Kontrolle über den Polymerisationsmechanismus erlangt werden. Dies resultiert im Vergleich zur frei-radikalischen Polymerisation in deutlich engeren Molekulargewichtsverteilungen und somit geringeren Dispersitäten der so erhaltenen Polymere (Abbildung 2).<sup>[55,56]</sup>



**Abbildung 2:** Vergleich der Molekulargewichtsverteilung von Poly(styrolen), erhalten durch Polymerisation bei 110 °C für 16 h durch frei-radikalische Polymerisation (links) und durch kontrollierte radikalische RAFT-Polymerisation unter Verwendung von Cumyldithiobenzoat als RAFT-Reagenz.<sup>[55]</sup>

## Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP)

Zu den ersten auf diesem Gebiet etablierten Methoden gehört die in den 1970er Jahren von SOLOMON *et al.* an der *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation* (CSIRO) entwickelte Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP, engl.: *nitroxide-mediated polymerisation*). Die NMP basiert auf dem Einsatz von unterschiedlich substituierten Nitroxiden, welche in der Lage sind mit der wachsende Polymerspezies zu einer inaktiven, sogenannten schlafenden Spezies, zu reagieren (Schema 13). Das Gleichgewicht einer solchen Polymerisation liegt dabei üblicherweise auf der Seite der schlafenden Spezies. Dadurch wird das Risiko eventueller Abbruchreaktionen durch das Aufeinandertreffen von zwei Radikalkettenenden minimiert.<sup>[57,58]</sup> Das Spektrum der eingesetzten Nitroxide reicht dabei von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-Oxyl (TEMPO), welches lediglich zwei Methylgruppen in  $\alpha$ -Position aufweist, bis hin zu sterisch deutlich anspruchsvolleren Nitroxiden. Tendenziell nimmt die Effektivität der Polymerisation mit zunehmender sterischer Komplexität des Nitroxids zu. Beispielsweise ist es möglich, die Polymerisation von Styrol im Rahmen einer NMP mit TEMPO erfolgreich durchzuführen, die Polymerisation von *n*-Butylacrylat hingegen erfordert sterisch komplexere Nitroxide.<sup>[59]</sup>



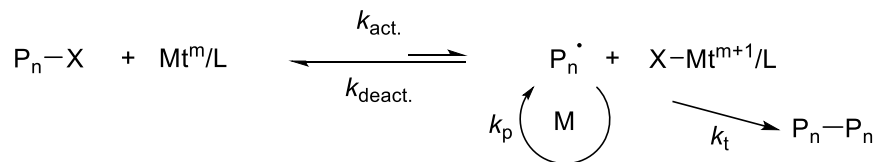
**Schema 13:** Allgemeines Prinzip des Gleichgewichts zwischen aktiver und inaktiver Spezies bei Verwendung eines Nitroxids im Rahmen einer Nitroxid-vermittelten Polymerisation und Beispiele für unterschiedlich substituierte Nitroxide.<sup>[57,58]</sup>

## Radikalische Atomtransferpolymerisation (ATRP)

Die radikalische Atomtransferpolymerisation (ATRP, engl.: *atom transfer radical polymerisation*) wurde im Jahr 1995 unabhängig voneinander durch SAWAMOTO *et al.* und MATYJASZEWSKI *et al.* veröffentlicht.<sup>[60,61]</sup> Die ATRP zielt ebenfalls darauf ab, Polymere mit guter Kontrolle über Molekulargewicht und Dispersität zu erhalten, unterscheidet sich aber



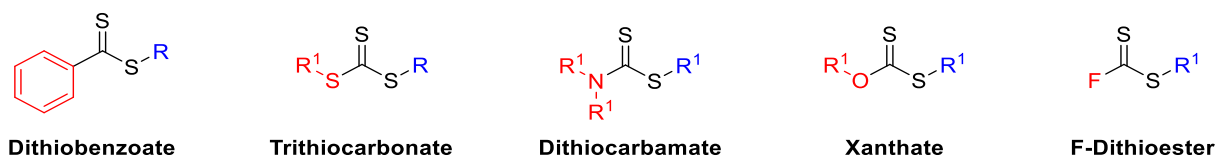
grundlegend in der Herangehensweise. Die Polymerisation ist ein katalytischer Prozess und wird in Gegenwart von redoxaktiven Übergangsmetallkatalysatoren, meist Kupfer(I)bromid, aber auch Ruthenium, Eisen, Molybdän oder Osmium-basierte Katalysatoren, und einem Liganden L durchgeführt. Diese Katalysatorkombination führt, analog zur NMP, zu einem Gleichgewicht zwischen den wachsenden Polymerkettenradikalen, welches überwiegend auf der Seite der alkylhalogenidartigen, inaktiven Polymerspezies  $P_n-X$  liegt (Schema 14). Dadurch wird die Konzentration freier Radikale stark verringert und Kettenabbruchreaktionen, hervorgerufen durch Disproportionierung oder Rekombination zwei radikaltragender Polymerketten, werden unwahrscheinlicher. Die inaktiven Polymerspezies reagieren periodisch mit der Aktivierungskonstante  $k_{act.}$  mit dem ligandgebundenen Übergangsmetallkatalysator ( $Mt^m/L$ ;  $m$  = Oxidationsstufe) unter Bildung der radikaltragenden Polymerspezies  $P_n^{\cdot}$ , welche durch Anlagerung weiterer Monomere  $M$  propagiert. Die Oxidationsstufe des Übergangsmetallkatalysators wird dabei erhöht.<sup>[54]</sup>



**Schema 14:** Allgemeines Prinzip des Gleichgewichts zwischen aktiver und inaktiver Spezies bei Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators im Rahmen einer radikalischen Atomtransferpolymerisation.<sup>[60,61]</sup>

### RAFT-Polymerisation

Die reversible Additions-Fragmentierungs Kettenübertragungspolymerisation (RAFT, engl.: *radical addition-fragmentation chain transfer*) wurde im Jahr 1998 von RIZZARDO *et al.* am CSIRO entwickelt und ist seitdem, aufgrund der einfachen Anwendung und Kompatibilität mit einem breiten Monomerspektrum unterschiedlicher Funktionalisierung, eine der am häufigsten verwendeten RDRPs.<sup>[56]</sup> Im Vergleich zu den bei der ATRP eingesetzten Übergangsmetallkatalysatoren funktioniert die RAFT-Polymerisation durch die Verwendung von *RAFT*-Reagenzien, auch Kettentransferreagenzien (CTAs, engl.: *chain transfer agents*) genannt. Die am häufigsten eingesetzten Substanzklassen sind substituierte Dithiobenzoate, Trithiocarbonate, Dithiocarbamate, Xanthate oder Fluor-Dithioester (Abbildung 3).<sup>[62]</sup>



**Abbildung 3:** Substanzklassen typischer *RAFT*-Reagenzien.<sup>[62]</sup>

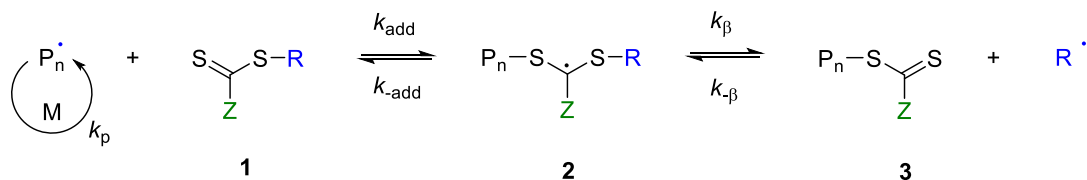
## Mechanismus der RAFT-Polymerisation

Wie bei anderen RDRPs, basiert die Kontrollierbarkeit der RAFT-Polymerisation auf einem Gleichgewicht zwischen aktiven und inaktiven Polymerspezies, verfolgt jedoch in ihrem Mechanismus einen konzeptionell anderen Ansatz als die ATRP oder NMP. Die RAFT-Polymerisation basiert auf einem degenerativen Kettenübertragungsmechanismus, wodurch die Endgruppe ständig auf verschiedene aktive Spezies übertragen wird. Der Mechanismus einer solchen RAFT-Polymerisation ist in Schema 15 dargestellt.

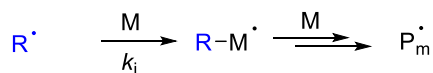
### Initiation



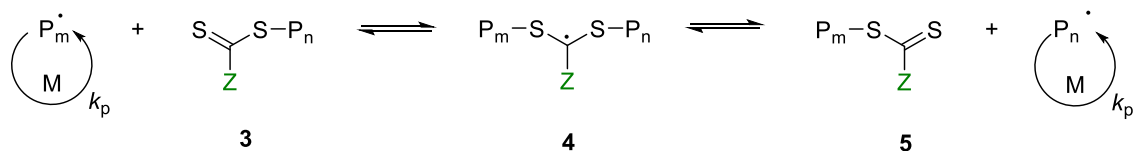
### Reversibler Kettentransfer



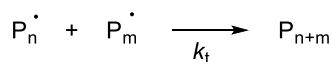
### Reinitiation



### Kettengleichgewicht



### Terminierung



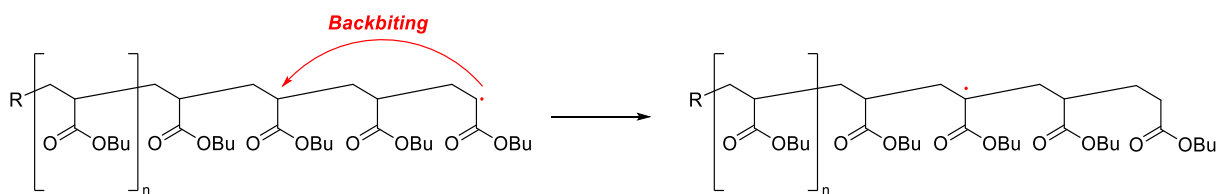
**Schema 15:** Mechanismus der RAFT-Polymerisation.<sup>[55]</sup>

Die Initiation erfolgt, wie bei der frei-radikalischen Polymerisation, beispielsweise durch den Einsatz einer thermisch bzw. photochemisch labilen Azoverbindung, wie z.B. Azobis(isobutyronitril) (AIBN), welches unter Freisetzung von molekularem Stickstoff in zwei Isobutyronitrilradikale zerfällt. Diese bilden durch Anlagerung von Monomeren M das propagierende Polymerradikal  $\text{P}_n^\bullet$ , welches an die Thiocarbonylgruppe des RAFT-Reagenzes **1** addiert und das intermediäre Radikal **2** bildet. Nach Fragmentierung und Abspaltung des

Radikals  $R^\cdot$  wird die Polymerkette mit RAFT-Endgruppe **3** gebildet. Da beide Reaktionen im Gleichgewicht miteinander stehen, ist eine Rückreaktion jederzeit möglich. Die Reinitiation der eigentlichen Polymerisation erfolgt nun über das Radikal  $R^\cdot$ , welches durch Reaktion mit weiteren Monomeren das propagierende Polymerradikal  $P_m^\cdot$  bildet. Durch Reaktion mit der an das RAFT-Reagenz gebundenen Polymerkette  $P_n$  wird intermediär die Radikalspezies **4** gebildet, welche gleichzeitig beide Polymerketten  $P_n$  und  $P_m$  bindet. Durch erneute Fragmentierung kann anschließend entweder das freie Polymerradikal  $P_n^\cdot$  oder  $P_m^\cdot$  abgespalten werden. In einer optimalen Polymerisation herrscht an dieser Stelle ein schnelles Gleichgewicht zwischen den aktiven Polymerradikalen und der zugehörigen inaktiven Spezies, sodass die Polymerketten gleichmäßig wachsen können. Terminierungsreaktionen werden, wie bei der frei-radikalischen Polymerisation, beispielsweise durch Rekombination zweier Polymerradikale hervorgerufen. Nach vollständigem Verbrauch der Monomere werden die Polymerketten überwiegend in Form von Spezies **3** bzw. **5** isoliert.<sup>[55]</sup>

### Mögliche Abbruch- und Nebenreaktionen bei der RAFT-Polymerisation

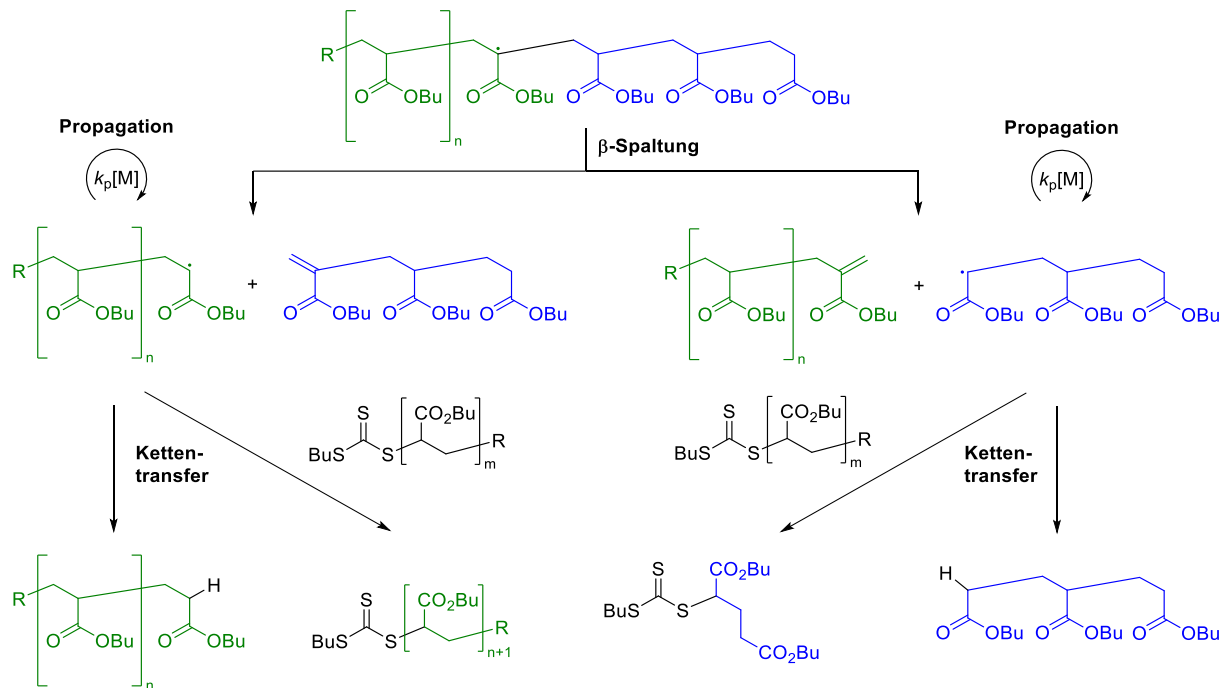
Auch bei der RAFT-Polymerisation können Abbruch- und Nebenreaktionen, welche über die Terminierung durch zwei radikaltragende Polymerketten hinausgehen, auftreten. Dazu zählt die, durch eine sogenannte *Backbiting*-Reaktion initiierte Spaltung einer Polymerkette, gefolgt von diversen möglichen Kettenübertragungsreaktionen. Bei der *Backbiting*-Reaktion kommt es zunächst zur Übertragung eines terminalen Radikals an eine andere Position entlang der Polymerkette (Schema 16).<sup>[63]</sup>



**Schema 16:** *Backbiting*-Reaktion während einer RAFT-Reaktion am Beispiel eines Poly(*n*-Butylacrylat)s.<sup>[63]</sup>

Aus dieser Polymerspezies können nun durch eine sogenannte  $\beta$ -Spaltung (engl.:  $\beta$ -scission) entweder eine radikaltragende Kette oder ein radikaltragendes niedermolekulares Nebenprodukt hervorgehen. Die beiden radikalischen Spezies können nun entweder weiter frei-radikalisch propagieren, in einer weiteren Reaktion mit einem RAFT-Reagenz bzw. einem RAFT-Endgruppen-tragendem Polymer reagieren oder durch eine Übertragung des Radikals in irreversibel deaktivierten Polymerketten resultieren (Schema 17). Die Wiederaufnahme einer kontrollierten RAFT-Polymerisation kann somit nur erfolgen, wenn die radikaltragende

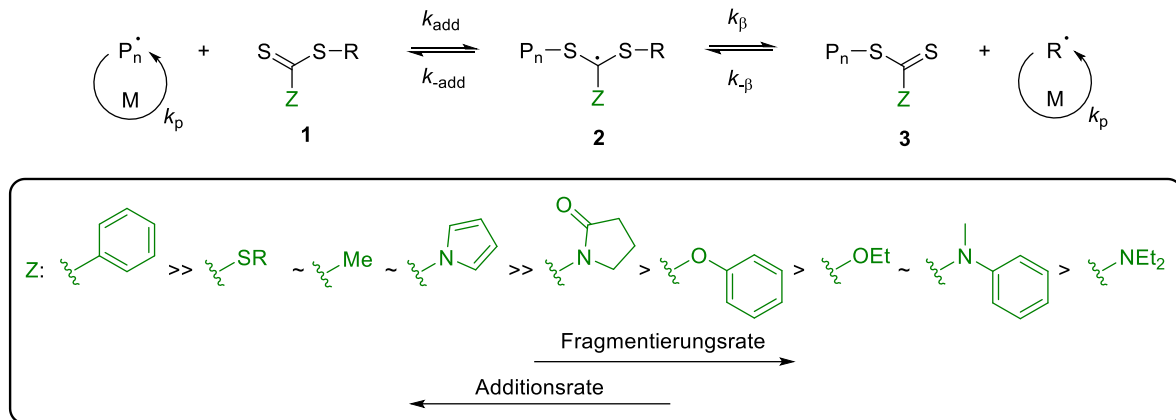
Polymerkette auf ein RAFT-Reagenz bzw. ein RAFT-Endgruppen-tragendes Polymer trifft, bevor diese durch eine Übertragungsreaktion deaktiviert wird. Diese Reaktionen führen jedoch in jedem Fall zu einem Verlust der Polymerisationskontrolle und resultieren in Polymeren mit erhöhter Dispersität.<sup>[63]</sup>



**Schema 17:** Folgereaktionen einer *Backbiting*-Reaktion:  $\beta$ -Spaltung und Kettenübertragungsreaktionen.<sup>[63]</sup>

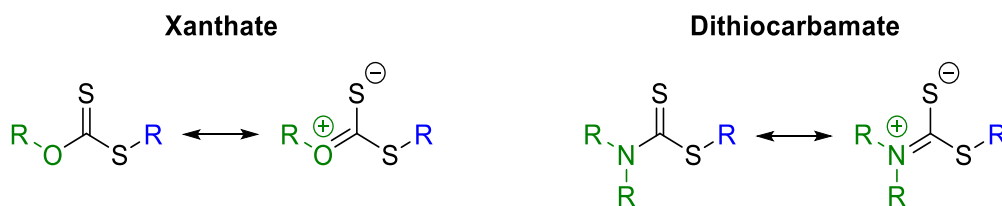
### Einfluss der funktionellen Gruppen R und Z des RAFT-Reagenzes

Der Mechanismus der RAFT-Polymerisation ist eine kontinuierliche Sequenz von aufeinanderfolgenden Additions- und Fragmentierungsreaktionen. Die funktionellen Gruppen R und Z des RAFT-Reagenzes haben dabei einerseits einen rein praktischen Einfluss auf Faktoren, wie die Löslichkeit oder mögliche Endgruppenfunktionalisierungen, und müssen andererseits in der Lage sein, die Polymerisation zu reinitieren. Die funktionelle Gruppe Z hat insbesondere Einfluss auf die Reaktivität der Thiocarbonyldoppelbindung und folglich auf die Stabilität der intermediär gebildeten polymeren Radikale der Spezies **2** (Schema 18).



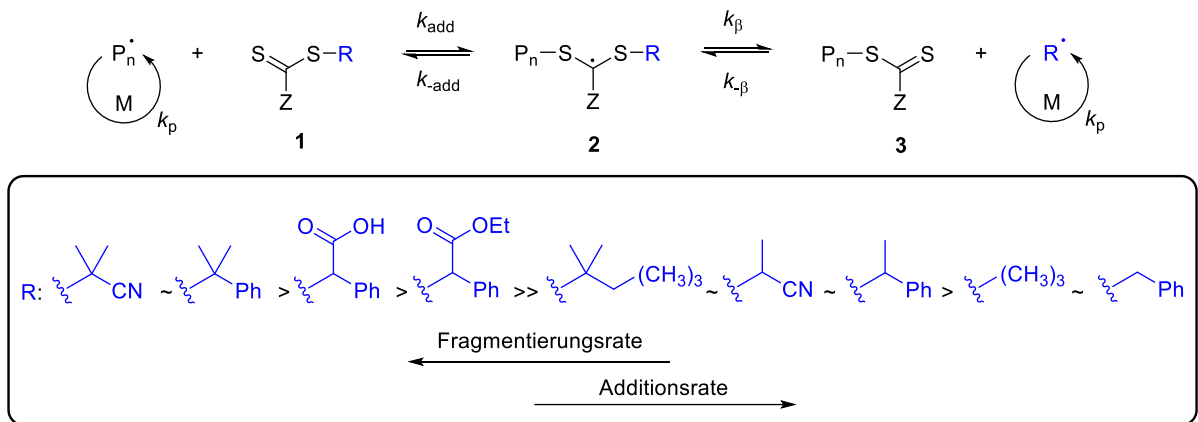
**Schema 18:** Einfluss der funktionellen Gruppe Z auf die Fragmentierungs- und Additionsraten eines RAFT-Reagenzes.<sup>[55,64]</sup>

Ein RAFT-Reagenz sollte daher eine möglichst reaktive Thiocarbonylgruppe und somit eine hohe Additionskonstante  $k_{add}$  aufweisen. Dies führt zudem zu einer schnellen Fragmentierung der intermediären Radikalspezies **2** und somit zu höheren Fragmentierungsraten  $k_{\beta}$ . Die Fragmentierungsrate sollte daher im Allgemeinen höher oder mindestens gleich der Additionsrate sein, um das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte zu verschieben ( $k_{\beta} \geq k_{add}$ ). Aryle, Alkyle oder S-Alkyle weisen eine hohe, Sauerstoffalkyle oder *N,N*-Dialkyle hingegen eine niedrige Additionsrate auf. Die niedrige Aktivität von Xanthaten und Dithiocarbamaten lässt sich durch die Resonanzstabilisierung der freien Elektronenpaare des Sauerstoffs oder Stickstoffs und somit durch die Ausbildung zwitterionischer Resonanzstrukturen begründen (Schema 19). Die Aktivität wird mit abnehmender Verfügbarkeit freier Elektronenpaare für eine Delokalisierung gesteigert. Dies ist beispielsweise für Pyrrol der Fall, da die Dithiocarbamatstruktur in diesem Fall Teil eines aromatischen Systems ist.<sup>[55,64]</sup>



**Schema 19:** Zwitterionische Resonanzstrukturen von Xanthaten und Dithiocarbamaten.<sup>[56]</sup>

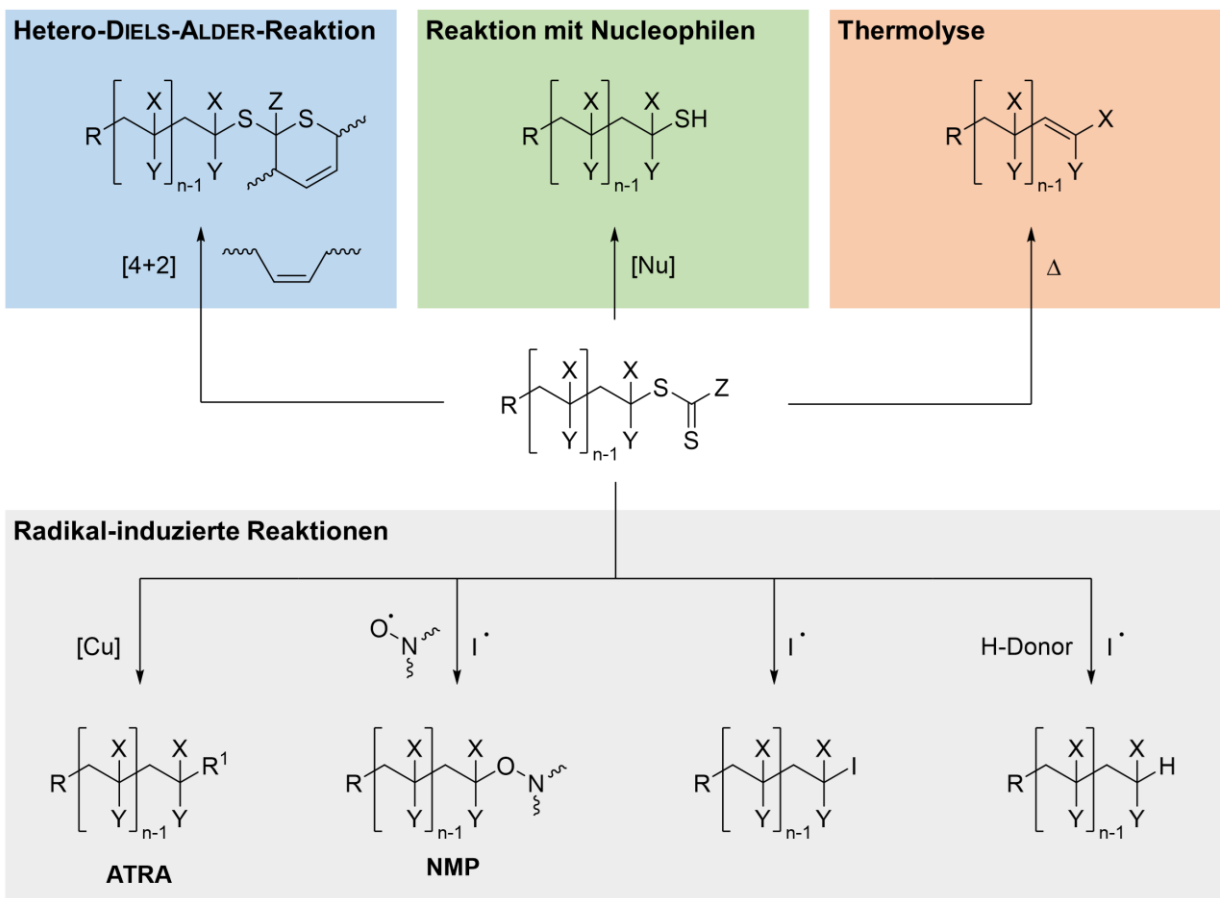
Die funktionelle Gruppe R sollte hingegen eine homolytisch spaltbare Abgangsgruppe aufweisen und das daraus gebildete Radikal  $R^\bullet$  sollte reaktiv genug sein, um die Polymerisation zu reinitieren. Ein Triphenylmethylradikal ist zwar beispielsweise eine gute Abgangsgruppe, ist jedoch aufgrund der Mesomeriestabilisierung des Radikals nicht in der Lage, als guter Polymerisationsreinitiator zu agieren. Die Einordnung der funktionellen Gruppe R kann ebenfalls anhand der Additions- und Fragmentierungsraten erfolgen (Schema 20).<sup>[56]</sup>



**Schema 20:** Einfluss der funktionellen Gruppe Z auf die Fragmentierungs- und Additionsraten eines RAFT-Reagenzes.<sup>[55,64]</sup>

### Polymeranaloge Funktionalisierungsmöglichkeiten der RAFT-Endgruppe

Die per RAFT-Polymerisation erhaltenen Polymere weisen eine charakteristische RAFT-Endgruppe auf. Diese kann polymeranalog abgespalten oder gezielt funktionalisiert werden. Diese Reaktionen lassen sich unterteilen in Hetero-Diels-ALDER-basierte, nucleophile, thermolytische oder Radikal-induzierte Funktionalisierungen (Schema 21).<sup>[64,65]</sup>



**Schema 21:** Ausgewählte polymeranaloge Funktionalisierungsmöglichkeiten der RAFT-Endgruppe; [Nu] = Nucleophil; ATRA = Radikalische Atomtransferaddition.<sup>[64,65]</sup>

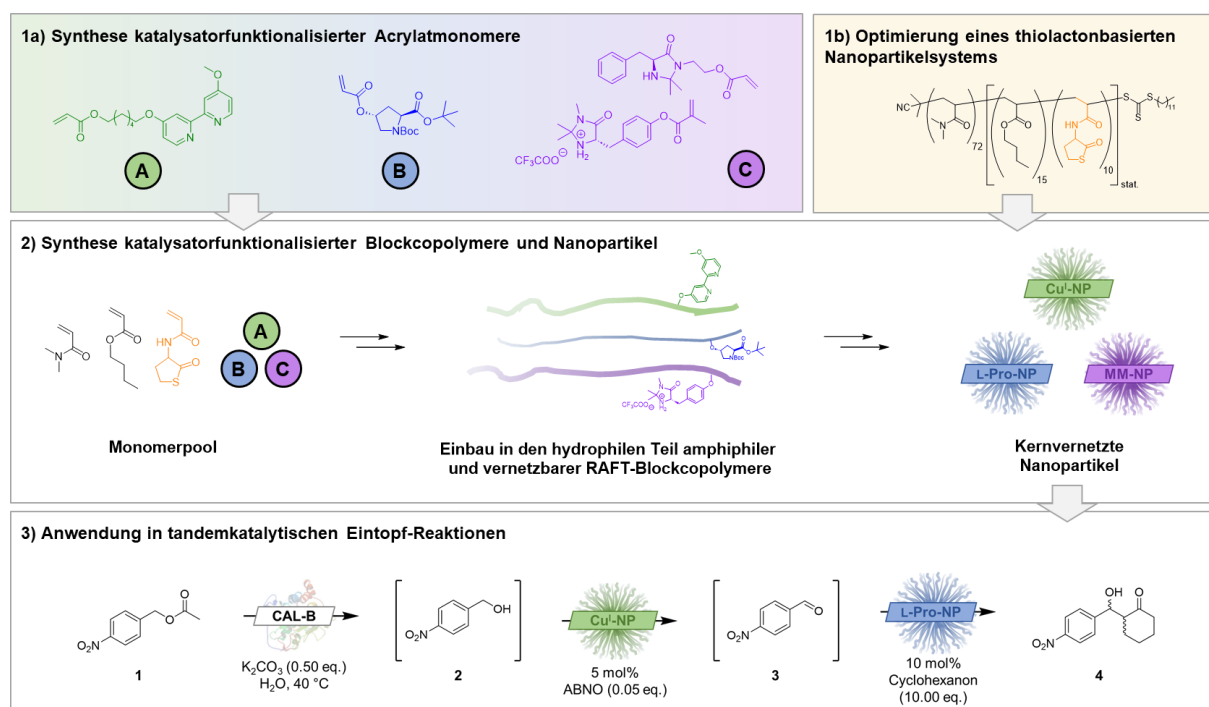
Abspaltungsreaktionen erfolgen dabei meist thermolytisch oder Radikal-induziert. Funktionalisierungsreaktionen erfolgen hingegen meist über eine Reaktion mit Nucleophilen, welche die RAFT-Endgruppe in ein endständiges Thiol überführen, welches anschließend weiter funktionalisiert werden kann. Bei einer solchen Reaktion können jedoch Nebenreaktionen, wie die Verknüpfung zweier Polymere über Disulfidbrücken, auftreten. Dies kann jedoch durch Zugabe eines Reduktionsmittels weitestgehend unterbunden werden. Eine weitere mögliche Nebenreaktion ist das, wie bereits zuvor in radikalischer Form erwähnte, *Backbiting*. Dabei reagiert das endständige Thiol mit einer Esterfunktionalität des Polymerrückgrats unter Ausbildung einer Thiolactonstruktur.





## 2 Zielsetzung

Ein wichtiger Schritt zur umwelt- und ressourcenschonenden Synthese chemischer Produkte ist der Einsatz von Katalysatoren. Werden mehrere Katalysatoren immobilisiert auf Trägermaterialien im Rahmen einer tandemkatalytischen Reaktion eingesetzt, kann auf die Aufarbeitung und Isolierung von Intermediaten verzichtet werden, was in deutlich reduziertem Lösungsmittel- und Energieverbrauch resultiert. Mit der Durchführung katalytischer Reaktionen in der Mikroumgebung von beispielsweise polymeren Nanopartikeln kann zudem auf organische Lösungsmittel verzichtet werden und stattdessen das verfügbare und nicht-toxische Lösungsmittel Wasser verwendet werden. Werden solche Ansätze im industriellen Maßstab angewandt, kann die Menge des anfallenden, chemischen Abfalls signifikant reduziert werden. Im Rahmen dieser Dissertation sollten verschiedene Katalysatorsysteme auf polymeren, zu Nanopartikeln vernetzbaren Trägermaterialien immobilisiert und zur Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen gebracht werden (Schema 22).



**Schema 22:** Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich daher wie folgt: Das erste Ergebniskapitel dieser Arbeit besteht aus der Etablierung eines thiolactonbasierten Nanopartikelsystems, welches kompatibel mit den verwendeten Katalysatorsystemen ist. Die Vernetzungsstellen sollten dabei latente Thiole, eingeführt über ein Thiolactonmonomer, darstellen. Nach Selbstassemblierung der Polymere in Wasser, werden diese mit Hilfe einer Thiol-En-Reaktion zu Nanopartikeln vernetzt. Dabei sollte eine möglichst hohe Vernetzungseffizienz erzielt

werden und diese mittels quantitativer Gelpermeationschromatographie (GPC) verifiziert werden.

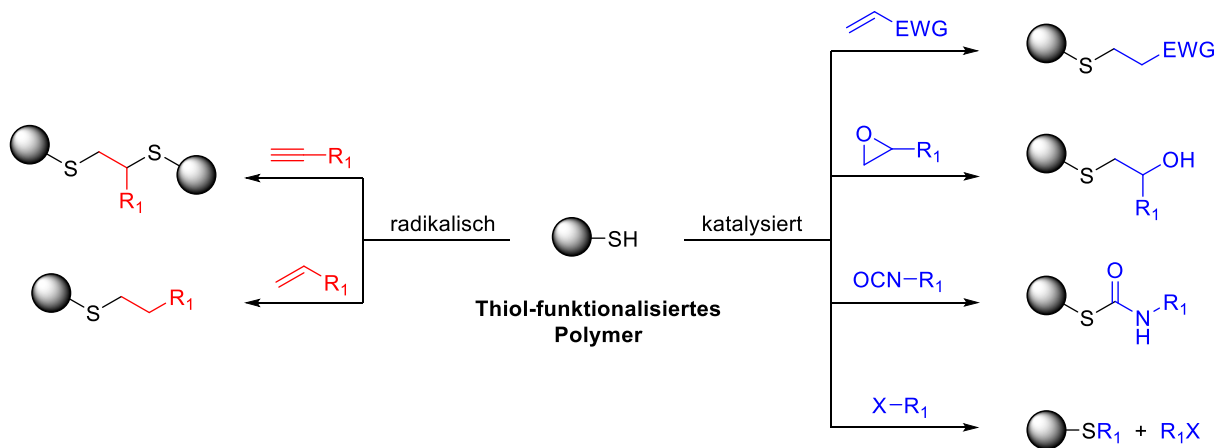
Das Nanopartikelsystem sollte in einem weiteren Schritt auf die katalysatorfunktionalisierten Polymere übertragen werden. Die Immobilisierung der Katalysatoren sollte dabei durch vorherige Synthese der entsprechenden katalysatorfunktionalisierten Acrylatmonomere erfolgen. Diese sollten weiterhin im Rahmen mehrerer RAFT-Direktpolymerisationen in amphiphile Polymerstrukturen eingebaut werden. Die Direktpolymerisation ermöglicht dabei, im Vergleich zu polymeranalogen Funktionalisierungsmethoden, eine möglichst genaue Aussage über die effektive Katalysatorbeladung im finalen Polymer.

Im letzten Ergebniskapitel sollten die mit verschiedenen Katalysatoren funktionalisierten, polymeren Nanopartikel Anwendung als Katalysatoren für orthogonale Eintopf-Tandemreaktionen in Wasser finden. An dieser Stelle sind die im ersten Kapitel gewonnenen Erkenntnisse zur Synthese möglichst effizient vernetzter Nanopartikel entscheidend. Ziel der Kernvernetzung ist es, die bei Verwendung unvernetzter Polymere auftretende Durchmischung in Form von Mischmizellen zu verhindern und somit eine gegenseitige Inhibierung der Katalysatoren während des Einsatzes in Tandemkatalysen zu vermeiden.

### 3 Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung

#### 3.1 Einleitung

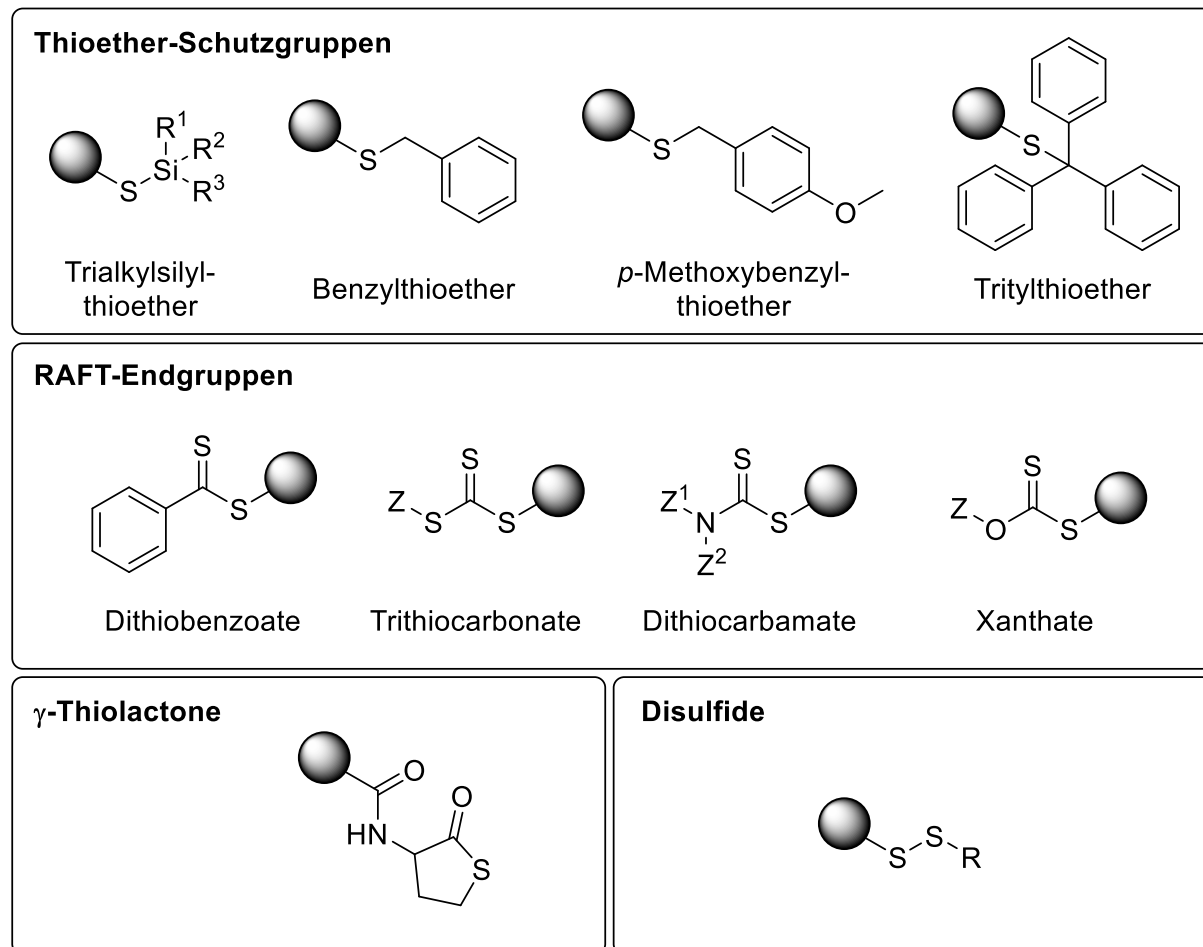
Schwefelhaltige Polymere zeichnen sich beispielsweise durch ihre optischen Eigenschaften<sup>[66,67]</sup>, die Fähigkeit zur Metallkoordination<sup>[68–71]</sup> oder durch Selbstheilungseigenschaften<sup>[72–76]</sup> aus. Aber auch die Verwendung von Thiolen zur polymeranalogen Funktionalisierung, insbesondere zur Anwendung in der kontrollierten Wirkstofffreisetzung, hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen.<sup>[77–83]</sup> Thiole sind dabei insbesondere für biomedizinische Anwendungen von Vorteil, da sie nicht auf die Verwendung von Metallkatalysatoren, welche z.B. bei der Azid-Alkin Cycloadditionsreaktion unter Verwendung eines Kupferkatalysators (CuAAC) verwendet werden, angewiesen sind.<sup>[84]</sup> Die Funktionalisierung freier Thiolen kann über verschiedene radikalische oder katalysierte Reaktionen erfolgen. Die radikalische Reaktion kann beispielsweise mit Alkenen oder Alkinen erfolgen. Weitere Möglichkeiten unter Verwendung eines Katalysators sind die Reaktion von elektronisch deaktivierten Alkenen, Epoxiden, Isocyanaten oder Alkylhalogeniden (Schema 23).<sup>[85,86]</sup>



**Schema 23:** Thiol-basierte polymeranaloge Funktionalisierungsmöglichkeiten (EWG = elektronenziehende Gruppe, engl.: *electron withdrawing group*; X = Br, I, F; R<sub>1</sub> = aliphatische oder aromatische Gruppe).<sup>[85,86]</sup>

Die Thiole werden dabei meist latent in das Polymer eingeführt und die freien Thiole erst *in-situ* bzw. polymeranalog generiert. Dazu gibt zahlreiche literaturbekannte Möglichkeiten, wie die Einführung über Thioether-Schutzgruppen, Dithiobenzoate, Trithiocarbonate, Dithiocarbamate, Xanthate, Thiolactone oder Disulfide (Abbildung 4).<sup>[85]</sup> Alle Methoden haben

gemeinsam, dass entweder eine Entschützung, Reduktion oder Ringöffnung nötig ist, um die freien Thiole für weitere Funktionalisierungen zu erhalten.

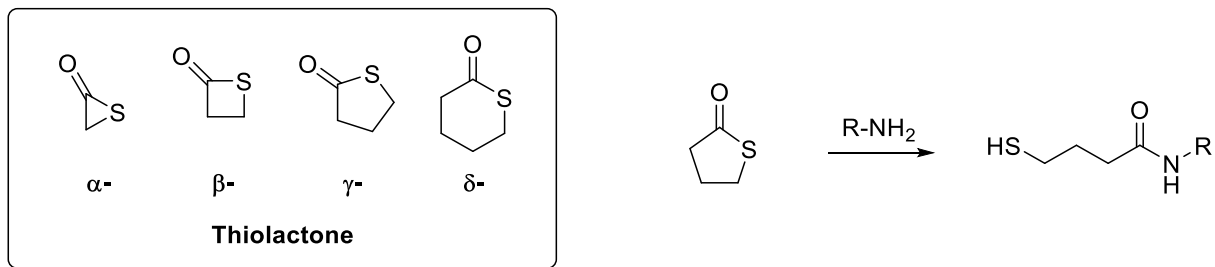


**Abbildung 4:** Möglichkeiten zur Einführung latenter Thiole in Polymere ( $R^1$ - $R^3$  = Alkylrest).<sup>[85]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Thiolactonansatz gewählt, da Thioether ein aufwändiges Monomerdesign erfordert hätten und zudem nach Generierung der Thiole stets Nebenprodukte entstehen. Eine Funktionalisierung über die RAFT-Endgruppen wäre ebenfalls nicht geeignet gewesen, da diese nur zu maximal einer Vernetzungsstelle im Polymer geführt hätte. Diese wäre zudem ausschließlich am Polymerkettenende lokalisiert gewesen und hätte somit keinen Spielraum für alternative Positionen der Vernetzungsstellen im Polymer gelassen.

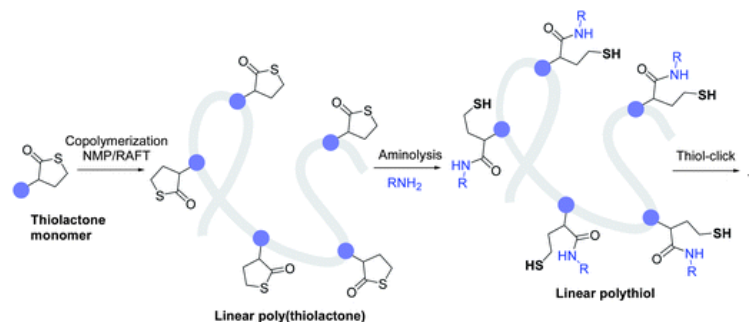
Durch Verwendung von Thiolactonen hingegen, kann ein einfach zu synthetisierendes Monomer an beliebiger Position und mit dem gewünschten Polymerisationsgrad in das Polymer eingeführt werden. Thiolactone sind heterozyklische, schwefelhaltige Verbindungen und wurden bereits 1956 zur Thiolierung, insbesondere im Bereich der Peptidderivatisierung<sup>[87,88]</sup> oder zur Funktionalisierung von Oligonucleotiden<sup>[89]</sup> eingesetzt. Während Thiolactone in drei- bis sechsgliedrigen Ringen bekannt sind, werden überwiegend

die fünfgliedrigen  $\gamma$ -Thiolactone verwendet (Schema 24). Im Vergleich zu linearen Thioestern, wie z. B. Thioacetaten oder Thiobenzoaten, fallen bei der Öffnung von Thiolactonen keine niedermolekularen Nebenprodukte an und die Ringöffnung ist somit atomökonomisch.<sup>[85]</sup> Weiterhin ist die Thiolactonstruktur, im Vergleich zu den Lactonanaloga, durch die Thioesterstruktur deutlich labiler und kann durch viele Amine und Alkohole oder durch Wasser nucleophil geöffnet werden (Schema 24).<sup>[90]</sup>



**Schema 24:** Drei- bis sechsgliedrige Thiolactonstrukturen und nucleophile Ringöffnung eines  $\gamma$ -Thiolactons mit einem primären Amin unter Ausbildung eines Amids und einem freien Thiol.<sup>[84,85,90]</sup>

DU PREZ *et al.* veröffentlichten im Jahr 2012 ein Konzept zur zweifachen polymeranalogen Funktionalisierung von Thiolactoneinheiten. Dazu wurde ein styrolbasiertes Thiolactonmonomer im Rahmen von kontrollierten NMP- oder RAFT-Polymerisationen mit Styrol oder Methylmethacrylat copolymerisiert und lineare Polymere mit einem Thiolactongehalt von 4-25 Prozent erhalten. Mit diesen Polymeren wurde zunächst die Ringöffnung des Thiolactons, wie zuvor beschrieben, durchgeführt und in einem zweiten Schritt die Thiolgruppe für eine weitere Modifikation im Rahmen einer Thiol-Klick-Reaktion benutzt (Schema 25). Die Reaktionsbedingungen wurden dabei so gewählt, dass eine vorzeitige Disulfidbindung der freien Thiole und somit Beeinträchtigung der linearen Struktur verhindert wird.<sup>[84]</sup>

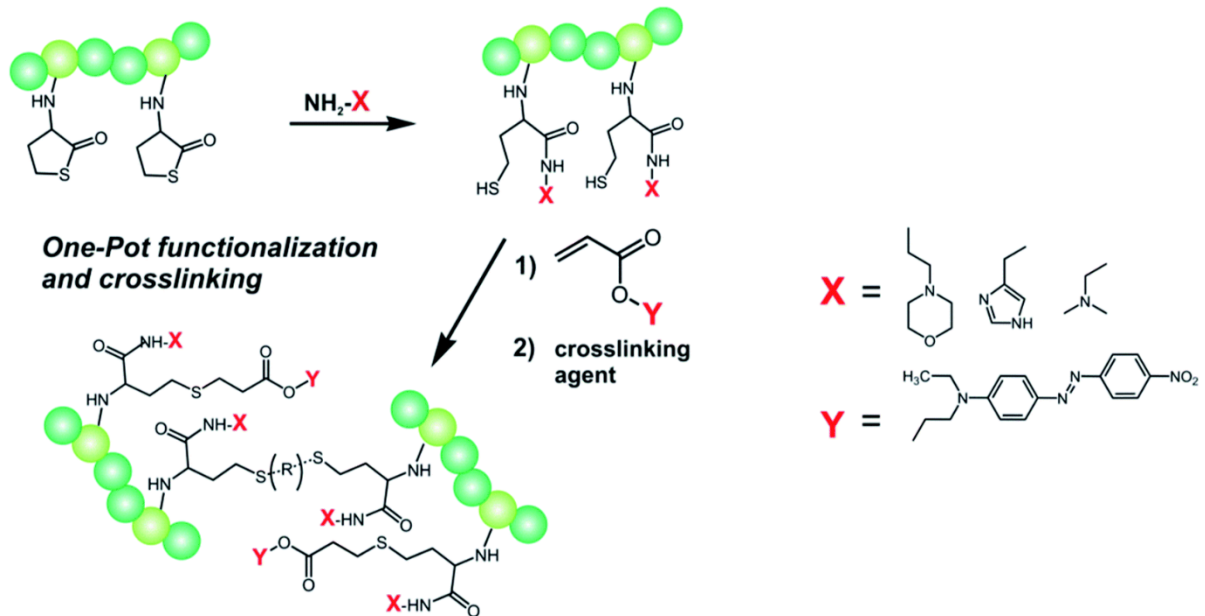


**Schema 25:** Zweifache polymeranaloge Funktionalisierung von linearen Polymeren, funktionalisiert mit Thiolactoneinheiten (4-25 %) nach DU PREZ *et al.*<sup>[84]</sup>

Dieses System konnte durch DU PREZ *et al.* ebenfalls erfolgreich auf die Synthese von Hydrogelen angewandt werden. Dazu wurde zunächst ein acrylamidbasiertes Thiolactonmonomer, synthetisiert aus D,L-Thiolactonhomocystein und Acryloylchlorid, mit

### 3 Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung

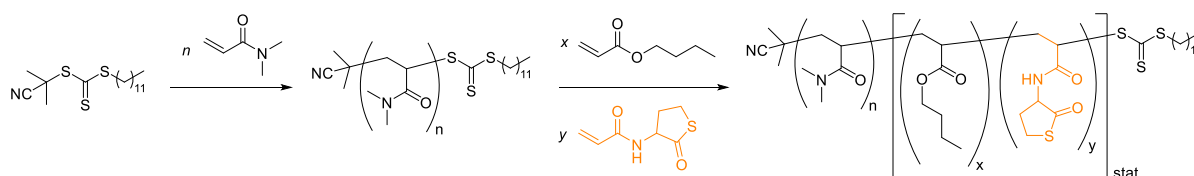
*N*-Isopropylacrylamid im Rahmen einer RAFT-Polymerisation copolymerisiert. Die immobilisierten Thiolactoneinheiten wurden in einem Eintopf-Ansatz mit verschiedenen Aminen geöffnet, gleichzeitig funktionalisiert und durch Reaktion der *in-situ* generierten Thiole mit einem Diacrylat vernetzt und somit funktionalisierte Hydrogele erhalten (Schema 26).<sup>[91]</sup>



**Schema 26:** Synthese von Hydrogelen durch Funktionalisierung und Vernetzung von thiolactonhaltigen RAFT-Polymeren in einem Eintopf-Ansatz nach DU PREZ *et al.*<sup>[91]</sup>

### 3.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieses Kapitels sollte ein kovalent vernetzbares Polymersystem etabliert werden, welches in den folgenden Kapiteln auf die katalysatorfunktionalisierten Polymere übertragen werden konnte. Wie bereits im vorherigen Abschnitt gezeigt, stellt das thiolactonbasierte System eine vielversprechende Grundlage dar, welche auch bereits in ähnlichen Formen erfolgreich durchgeführt werden konnte.<sup>[84,85,91]</sup> Für die Anwendung im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Thiolactonmonomer mittels RAFT-Polymerisation in den hydrophoben Block amphiphiler Polymere eingeführt werden, um ein Polymer mit mehreren möglichen Vernetzungsstellen zu erhalten (Schema 27).

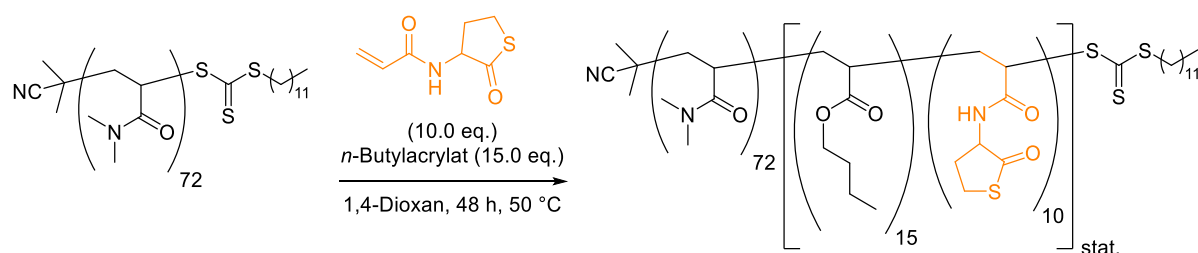


**Schema 27:** Synthese der thiolactonfunktionalisierten, amphiphilen Blockcopolymere.

Die Vernetzung sollte dabei, analog zu ähnlichen literaturbekannten Systemen, zum Beispiel unter Verwendung eines Diamins erfolgen. Dieses ist durch einen nucleophilen Angriff in der Lage, den Thiolactonring zu öffnen und unter Bildung einer Amidbindung zu einer kovalenten Vernetzung zu führen. Da durch diese Methode möglicherweise freie Amine im Nanopartikel verbleiben, welche für die Verwendung in Kombination mit immobilisierten Katalysatoren problematisch sein könnten, sollten dies untersucht und ggfs. alternative Methoden der Vernetzung der Thiolactone untersucht werden.

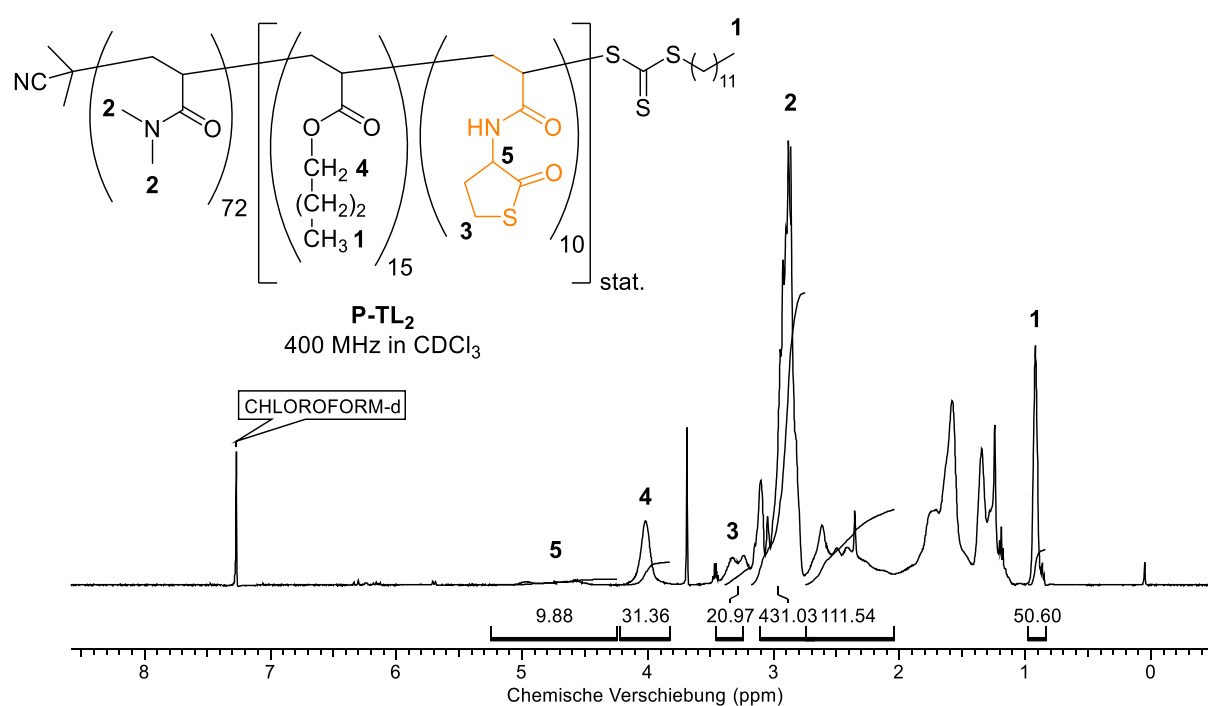
### 3.3 Ergebnisse und Diskussion

Die thiolactonfunktionalisierten Diblockcopolymere **P-TL1** und **P-TL2** wurden über eine statistische *RAFT*-Copolymerisation von *N*-(2-Oxotetrahydrothiophen-3-yl)acrylamid und *n*-Butylacrylat, ausgehend von dem Makro-*RAFT*-Reagenz Poly(*N,N*-Dimethylacrylamid), erhalten (beispielhaft für **P-TL2** in Schema 28 dargestellt).



**Schema 28:** Synthese von **P-TL2**.

Die Kombination mit *n*-Butylacrylat dient einerseits der Erhöhung der Hydrophobizität des hydrophoben Blocks, sowie der Erhöhung der Abstände zwischen den Thiolactoneinheiten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Copolymers **P-TL2** ist repräsentativ in der folgenden Abbildung dargestellt.



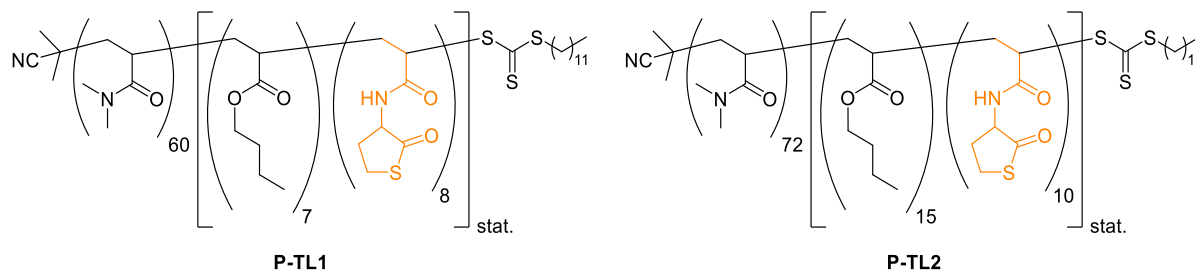
**Abbildung 5:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P-TL2** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Die Referenzierung erfolgte analog zur bereits in vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Vorgehensweise über das Integral von Signal **2**, welches den sechs Protonen der Methylgruppen des *N,N*-Dimethylacrylamids zuzuordnen ist. Im Allgemeinen ist eine deutliche



Verbreiterung der Signale zu erkennen, was auf eine erfolgreiche Polymerisation hindeutet. Die Integration der Signale **1** und **4** des *n*-Butylacrylats, sowie Signale **3** und **5** des Thiolactons lieferte Polymerisationsgrade von 15 und 10, welche der angestrebten Zusammensetzung entsprechen. Weitere analytische Untersuchungen erfolgten in Form von GPC- und DLS-Messungen. Die analytischen Daten von **P-TL1** und **P-TL2** sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Analytische Daten der thiolactonfunktionalisierten Polymere **P-TL1** und **P-TL2**.



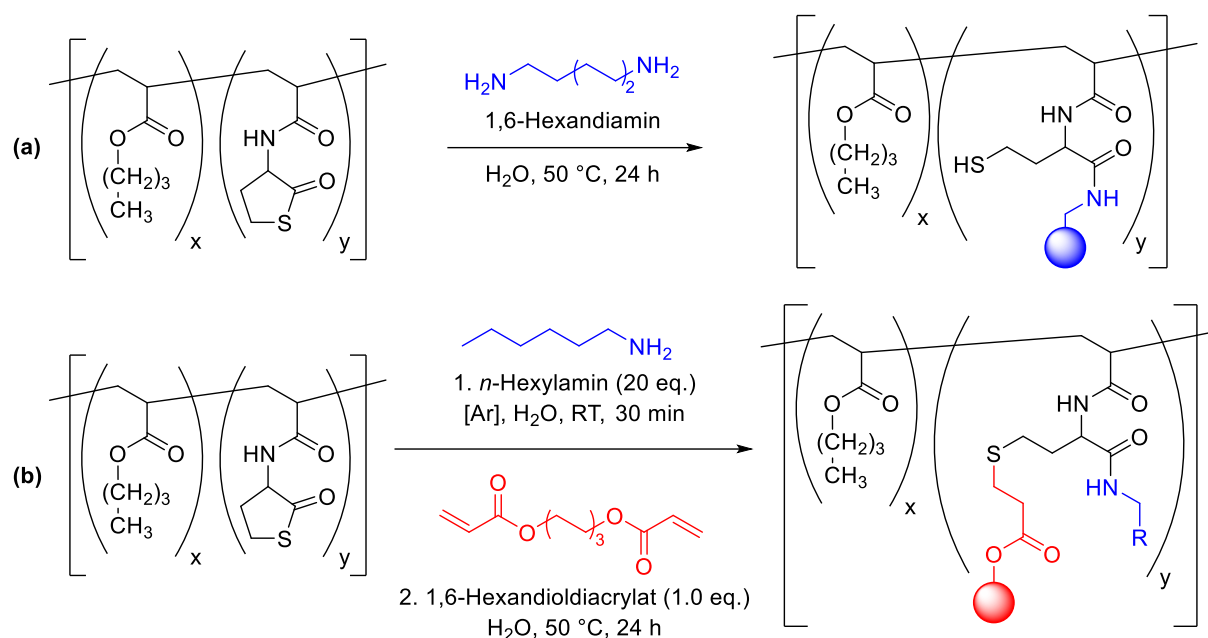
| Polymer      | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                      | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{\text{GPC}}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup><br>[nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> |
|--------------|---|---|---|--------------------------------|---|---|
| <b>P-TL1</b> | DMA <sub>60</sub> -(Bu <sub>7</sub> TLA <sub>8</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 8555  | 6800  | 1,20                           | 22 ± 1  | 0,31 ± 0,020                                    |
| <b>P-TL2</b> | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub> | 11118   | 10800   | 1,19                           | 62 ± 8  | 0,32 ± 0,022                                    |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die über GPC-Messungen ermittelten mittleren Molmassen weichen nur leicht von den per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie erhaltenen mittleren Molmassen ab und die Dispersitäten liegen für ein konsekutiv synthetisiertes RAFT-Diblockcopolymer mit verschiedenen vom Säulenstandard abweichenden Monomeren ebenfalls in einem sehr guten Bereich. Die Aggregatbildung der Polymere in Wasser und somit Eignung der amphiphilen Polymere zur Kernvernetzung konnte anhand von DLS-Messungen und so erhaltenen hydrodynamischen Durchmessern von 22 bis 62 nm gezeigt werden.

Es wurden zwei verschiedene Vernetzungsmethoden zur Synthese der Nanopartikel untersucht (Schema 29). Die Ringöffnung der Thiolactone und Vernetzung kann auf direktem Weg unter Verwendung eines Diamins (a) oder auf indirektem Weg über die Ringöffnung mit einem Monoamin mit anschließender Vernetzung über eine Thiol-En-Reaktion zwischen den *in-situ* gebildeten Thiolen und einem Diacrylatvernetzer, wie zum Beispiel 1,6-Hexandioldiacrylat (b), erfolgen.

### 3 Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung



**Scheme 29:** Direkte Vernetzung von Thiolacton-haltigen Polymeren unter Verwendung von Diaminen (a) und indirekte Vernetzung von Thiolacton-haltigen Polymeren unter Verwendung eines Monoamins mit anschließender Reaktion mit einem Diacrylat (b).

Bei Anwendung der Nanopartikel als Träger aminbasierter asymmetrischer Organokatalysatoren liegt der größte Nachteil der direkten Vernetzung darin, dass freie Amine von nur einseitig reagierten Diaminen nach der Vernetzung im Nanopartikel verbleiben können, welche potenziell dazu in der Lage sind, solche Reaktionen nicht-stereoselektiv zu katalysieren. Um dies zu überprüfen, wurden die Nanopartikel **NP-TLa** über Diaminvernetzung und **NP-TLb** über Thiol-En-Vernetzung synthetisiert und die analytischen Daten der erhaltenen Nanopartikel in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2:** Analytische Daten des Precursorpolymers **P-TL1** und der Nanopartikel **NP-TLa** und **NP-TLb**.

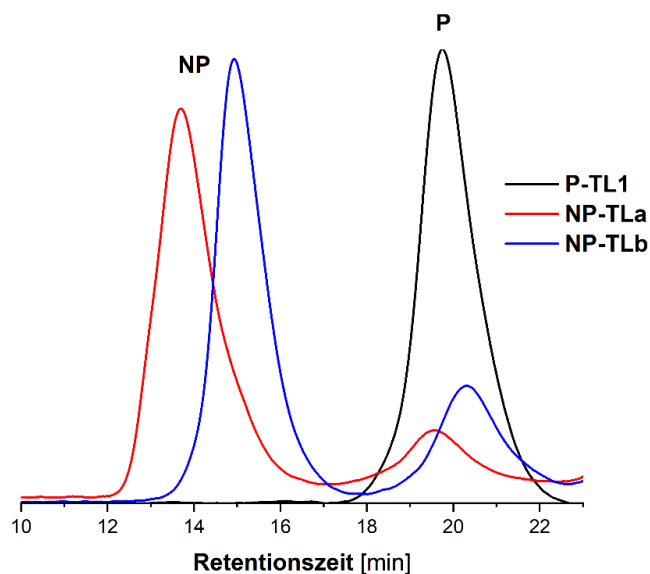
| P/NP          | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>a)</sup> [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>a)</sup> | $d_{h, \text{CH}_3\text{OH}}$ <sup>b)</sup> [nm] | $\text{PDI}_{\text{CH}_3\text{OH}}$ <sup>b)</sup> | $\text{NP}^{\text{c}}$ [%] | $\text{NP}_{\text{ref}}^{\text{d)}$ [%] |
|---------------|--|---|--|---|----------------------------|---|
| <b>P-TL1</b>  | $22 \pm 1$                                     | $0,31 \pm 0,020$                                | n.b.   | n.b.  | -                          | -                                       |
| <b>NP-TLa</b> | $19 \pm 3$                                     | $0,34 \pm 0,017$                                | $16 \pm 3$                                       | $0,27 \pm 0,016$                                  | <b>78</b>                  | <b>77</b>                               |
| <b>NP-TLb</b> | $26 \pm 6$                                     | $0,27 \pm 0,012$                                | $42 \pm 10$                                      | $0,26 \pm 0,024$                                  | <b>77</b>                  | <b>75</b>                               |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in  $N,N$ -Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in  $N,N$ -Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Über DLS-Messungen in Wasser konnten vergleichbare hydrodynamische Durchmesser für das unvernetztes Polymer als auch für die vernetzten Nanopartikel erhalten werden. **NP-TLb** weist etwas größere hydrodynamische Durchmesser in Wasser auf, welche durch eine leicht

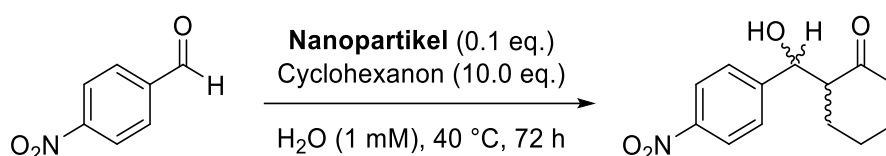
erhöhte Polarität durch die Ausbildung von Esterfunktionalitäten während der Thiol-En-Vernetzungsreaktion und somit Eindringen von Wassermolekülen an der Grenzfläche von Kern/Schale erklärt werden. Im nicht-selektiven Lösungsmittel Methanol bleiben die Mizellen aufgrund der Vernetzung ebenfalls stabil und es konnten Aggregate detektiert werden. **NP-TLa** weist in Methanol hydrodynamische Durchmesser unterhalb denen des Precursors auf. Für **NP-TLb** wurden hingegen größere hydrodynamische Durchmesser sowie eine leicht erhöhte Standardabweichung erhalten. Dies lässt sich durch die weitmaschigere Vernetzung im Mizellkern bedingt durch die zweistufige Vernetzungsmethode erklären. Durch die Ringöffnung mit einem Überschuss an Monoamin (20.0 eq.) wird ein Großteil der Thiolactone geöffnet und die Seitenkettenlänge erhöht, was folglich ebenfalls zur Erhöhung der Hydrophobizität im Nanopartikelkern führt. Da Methanol als nicht-selektives Lösungsmittel ebenfalls in den Kern eintreten kann, kann es hier folglich zu einer Quellung kommen.

Des Weiteren wurde die Vernetzungseffizienz über GPC-Messungen bestimmt. Es wurde sowohl per Direktintegration als auch über Referenzierung des Precursorintegrals in der Nanopartikel/Polymer-Mischung im Vergleich zum reinen Precursor für beide Vernetzungsmethoden eine Vernetzungseffizienz von 75 bis 78 Prozent erhalten. Weitere zur Charakterisierung von Polymeren herangezogene Parameter aus GPC-Messungen wurden für die Nanopartikel vernachlässigt, da diese auf linearen Säulenstandards basieren und darüber keine verlässlichen Aussagen zu vernetzten Nanopartikelsystemen mit weitaus anderem Säulenverhalten getroffen werden können. Eine qualitative Betrachtung der GPC-Elugramme ist jedoch möglich und aufschlussreich. Die GPC-Elugramme des Precursors und der beiden Nanopartikel sind in der folgenden Abbildung dargestellt.



**Abbildung 6:** GPC-Eluogramme des Precursors **P-TL1** (schwarz) und der Nanopartikel **NP-TLa** (rot) und **NP-TLb** (blau) (3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr)).

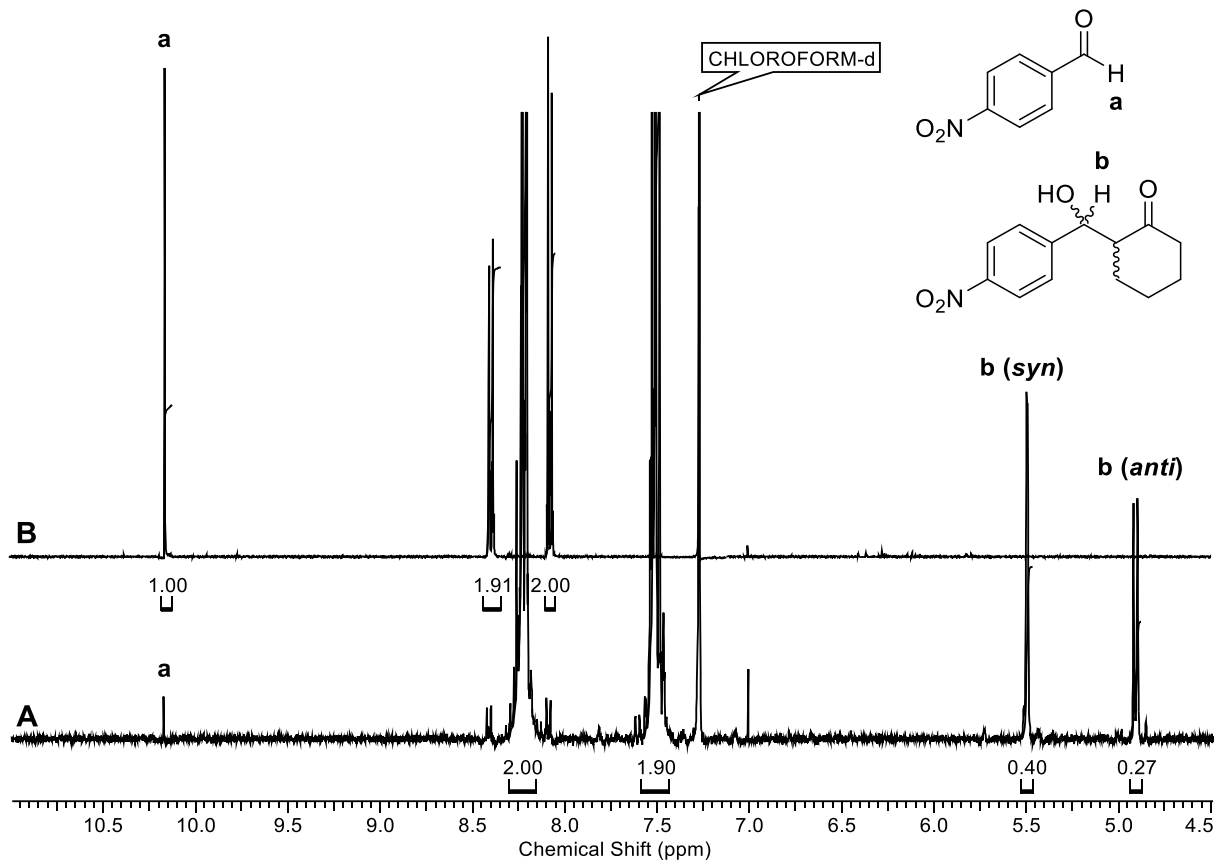
Es fällt auf, dass das Peakmaximum von **NP-TLa** eine deutlich kürzere Retentionszeit aufweist. Weiterhin ist das Signal von **NP-TLa** deutlich breiter und weniger eng verteilt als das Signal von **NP-TLb**. Um die Hypothese der aminkatalytischen Aktivität zu untersuchen, wurde eine Modell-Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon unter Verwendung von 10 mol-% der nicht-katalysatorfunktionalisierten Nanopartikel **NP-TLa** und **NP-TLb** in Wasser durchgeführt (Schema 30).



**Schema 30:** Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon unter Verwendung von **NP-TLa** und **NP-TLb**.

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Rohprodukte der beiden Reaktionen sind in Abbildung 7 dargestellt. Es konnte eindeutig eine katalytische Aktivität für die diaminvernetzten Nanopartikel **NP-TLa** nachgewiesen werden. Das Edukt wurde fast vollständig zum entsprechenden Aldolprodukt umgesetzt. Eine stereoselektive Reaktion ist unter Verwendung von nicht-chiralen Aminen nicht zu erwarten und das *syn/anti*-Verhältnis liegt somit bei 60/40. Auf eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses *ee* wurde daher an dieser Stelle verzichtet. Unter Verwendung der Thiol-En-vernetzten Nanopartikel **NP-TLb** und somit unter Ausschluss von freien Aminen im Nanopartikel konnten lediglich die Edukte zurückgewonnen werden. Dies bestätigt die Hypothese, dass diese Vernetzungsmethode aufgrund ihrer katalytischen Inertheit bei

vergleichbarer Vernetzungseffizienz deutlich besser zur Synthese von katalysatorfunktionalisierten Nanopartikeln geeignet ist.



**Abbildung 7:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach Extraktion der Katalyselösung (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

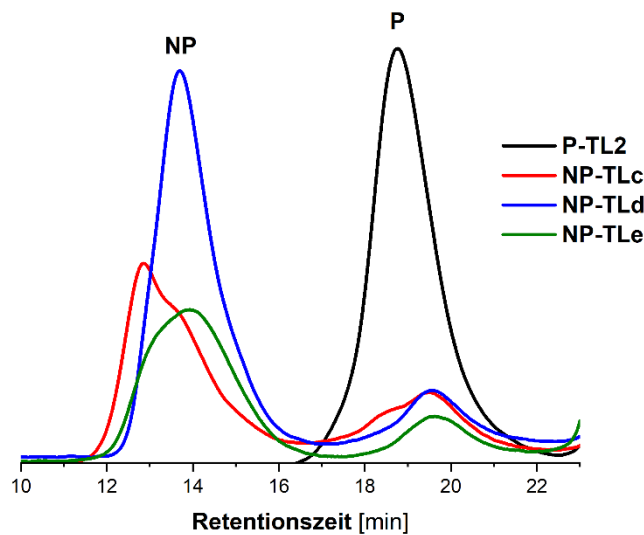
Alle folgenden Nanopartikel wurde daher über die zweistufige Thiol-En-Vernetzungsreaktion synthetisiert und diese unter Variation verschiedener Parameter optimiert. Dazu wurden zunächst grundlegende Reaktionsführungsparameter, wie die Mizellbildungszeit vor der Vernetzung und die inerte bzw. nicht-inerte Reaktionsführung untersucht. Nach Lösen der amphiphilen, thiolactonfunktionalisierten Polymere in Wasser fiel auch nach 30 Minuten noch eine stärkere Trübung der Lösung auf, welche nach 24 Stunden rühren bei Raumtemperatur klar wurde. Dies deutet darauf hin, dass zur Ausbildung gleichmäßiger Mizellen eine längere Equilibrierungszeit vor der Vernetzung nötig ist. Es wurden drei Nanopartikel ausgehend vom Precursorpolymer **P-TL2** bis auf die entsprechenden Anpassungen unter identischen Bedingungen synthetisiert. **NP-TLc** mit 30 Minuten Equilibrierungszeit, **NP-TLd** mit 24 Stunden Equilibrierungszeit und **NP-TLe** analog zu **NP-TLd**, jedoch ohne inerte Reaktionsführung. Die analytischen Daten des Precursorpolymers und der daraus resultierenden Nanopartikel sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 3:** Analytische Daten des Precursorpolymers **P-TL2** und der Nanopartikel **NP-TLc**, **NP-TLd** und **NP-TLe**.

| P/NP          | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | $NP^c$ [%] | $NP_{ref}^d$ [%] |
|---------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|------------|------------------|
| <b>P-TL2</b>  | 62 ± 8               | 0,31 ± 0,022   | n.b.                   | n.b.             | -          | -                |
| <b>NP-TLc</b> | 23 ± 6               | 0,26 ± 0,062   | 77 ± 31                | 0,29 ± 0,011     | <b>67</b>  | <b>74</b>        |
| <b>NP-TLd</b> | 20 ± 11              | 0,30 ± 0,009   | 33 ± 3                 | 0,21 ± 0,007     | <b>80</b>  | <b>77</b>        |
| <b>NP-TLe</b> | 30 ± 7               | 0,21 ± 0,071   | 25 ± 9                 | 0,29 ± 0,011     | <b>79</b>  | <b>81</b>        |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Es wurden unter allen Bedingungen Nanopartikel erhalten, welche sich jedoch grundlegend unterscheiden. Bei Betrachtung der Ergebnisse der DLS-Messungen fällt auf, dass sich die hydrodynamischen Durchmesser aller Nanopartikel nach der Vernetzung gegenüber denen der unvernetzten Mizellen tendenziell verkleinern. Die Polydispersitäten werden nach der Vernetzung insgesamt kleiner, was sich durch das Unterbinden der mizellaren Dynamik durch die Vernetzung erklären lässt. Für **NP-TLc** wurden in Methanol deutlich größere hydrodynamische Durchmesser und ebenfalls eine stark erhöhte Standardabweichung ermittelt. Dies bestätigt die zuvor erwähnte Vermutung, dass die kurze Mizellbildungszeit nicht ausreichend ist, um einheitliche Mizellen zu bilden. Es kommt zur Teilvernetzung und somit Ausbildung von sowohl kleinen als auch großen Aggregaten. Dies lässt sich ebenfalls durch die Vernetzungseffizienz bestätigen. Diese ist mit 67 bzw. 74 Prozent etwas geringer als die 77 bis 81 Prozent der anderen Nanopartikel. Somit wird allen folgenden Nanopartikelsynthesen eine Equilibrierungszeit von 24 Stunden vorangestellt. Dies gilt ebenfalls für **NP-TLe**, welcher unter nicht-inerten Bedingungen synthetisiert wurde. Sowohl die DLS-Messungen als auch die GPC-Messungen zeigen kaum Unterschiede zu **NP-TLd**, was zunächst darauf schließen lässt, dass dies keinen Einfluss auf die Vernetzung hat. Dies soll im Folgenden zusätzlich anhand der qualitativen Betrachtung der GPC-Eluogramme verifiziert werden (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** GPC-Elugramme des Precursors **P-TL2** (schwarz) und der Nanopartikel **NP-TLc** (rot), **NP-TLd** (blau) und **NP-TLe** (grün); (**NP** = Nanopartikel, **P** = Polymer; 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).

Auch das GPC-Elugramm von **NP-TLc** zeigt, dass die erhaltenen Nanopartikel nicht einheitlich sind. Sowohl bei Betrachtung des Nanopartikelsignals bei 12 bis 16 Minuten Retentionszeit als auch bei Betrachtung des Polymersignals bei 18 bis 22 Minuten Retentionszeit fallen zwei stark ausgeprägte Schultern auf, welche nach längerer Equilibrierungszeit nicht vorhanden sind. Insbesondere die höhermolekulare Schulter des Polymersignals spricht hier für die Vernetzung von nur wenigen einzelnen Polymerketten vor Mizellbildung.

Bei Betrachtung der GPC-Elugramme von **NP-TLd** (inerte Reaktionsführung) und **NP-TLe** (nicht-inerte Reaktionsführung) zeichnen sich trotz ähnlicher hydrodynamischer Durchmesser und Vernetzungseffizienz starke Unterschiede zwischen den beiden Nanopartikeln ab. Auch wenn die Retentionszeiten und die allgemeine Form der GPC-Elugramme ähnlich sind, weist **NP-TLe** eine deutlich breitere Verteilung im Nanopartikelbereich auf. Dies lässt sich dadurch erklären, dass es ohne Argon-Schutzgasatmosphäre zu einer zusätzlichen Vernetzung zwischen den *in-situ* gebildeten freien Thiolen kommen kann und die Vernetzung somit aufgrund der zwei konkurrierenden Vernetzungsmechanismen weniger einheitlich ist. Für die Nanopartikel **NP-TLd** hingegen wurde eine eng verteilte GPC-Kurve erhalten, welche auf eine einheitliche Nanopartikelbildung hindeutet. Somit lassen sich 24 Stunden Equilibrierungszeit in Kombination mit inerter Reaktionsführung als optimale Basisparameter zusammenfassen.

Auf dieser Grundlage wurde anschließend die Menge an eingesetztem Diacrylatvernetzer im Bereich von 0,5 bis fünf Äquivalenten variiert. Das Verhältnis von zwei Polymerketten zu einem bifunktionellen Vernetzermolekül sollte den Optimalfall darstellen. Es ist jedoch denkbar, dass

aufgrund der in **P-TL2** vorhandenen zehn potenziellen Vernetzungspunkte eine Erhöhung des Verhältnisses Vernetzer zu Polymer positive Auswirkungen auf die Effektivität der Vernetzung hat. Die analytischen Daten der so erhaltenen Nanopartikel **NP-TLf** bis **NP-TLi** sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

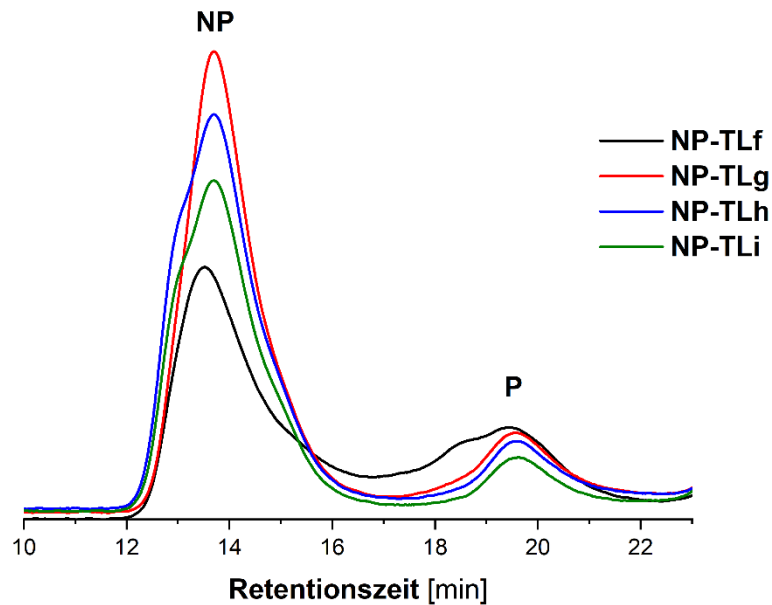
**Tabelle 4:** Analytische Daten des Precursorpolymers **P-TL2** und der Nanopartikel **NP-TLf**, **NP-TLg**, **NP-TLh** und **NP-TLi**.

| P/NP          | [eq.] <sup>a)</sup> | $d_{h, H_2O}^b$ [nm] | $PDI_{H_2O}^b$ | $d_{h, CH_3OH}^c$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^c$ | NP <sup>d)</sup> [%] | NP <sub>ref</sub> <sup>e)</sup> [%] |
|---------------|---------------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|----------------------|-------------------------------------|
| <b>P-TL2</b>  | -                   | 62 ± 8               | 0,31 ± 0,022   | -                      | -                | -                    | -                                   |
| <b>NP-TLf</b> | 0,5                 | 42 ± 7               | 0,32 ± 0,009   | 32 ± 11                | 0,23 ± 0,006     | <b>65</b>            | <b>70</b>                           |
| <b>NP-TLg</b> | 1,0                 | 20 ± 11              | 0,30 ± 0,009   | 33 ± 3                 | 0,21 ± 0,007     | <b>80</b>            | <b>77</b>                           |
| <b>NP-TLh</b> | 2,0                 | 34 ± 8               | 0,30 ± 0,009   | 43 ± 6                 | 0,21 ± 0,008     | <b>81</b>            | <b>78</b>                           |
| <b>NP-TLi</b> | 5,0                 | 40 ± 6               | 0,25 ± 0,004   | 39 ± 16                | 0,23 ± 0,010     | <b>83</b>            | <b>84</b>                           |

a) eingesetzte Äquivalente des Vernetzers; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; e) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Bei Betrachtung der Äquivalente des eingesetzten Vernetzers lässt sich zwischen 0,5 und 1,0 Äquivalenten eine signifikante Verbesserung feststellen. Bei weiterer Erhöhung lässt sich dieser Trend jedoch nicht fortführen, sodass die Vernetzungseffizienz nur minimal steigt. Durch die DLS-Messungen konnten keine eindeutigen Trends festgestellt werden. Die hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel in Wasser sind im Allgemeinen erneut deutlich kleiner. Für **NP-TLg** bis **NP-TLi** steigen die hydrodynamischen Durchmesser jeweils um ca. 10 nm. Die größten Werte wurden hier jedoch für **NP-TLf** erhalten, was sich durch die unvollständige Vernetzung und somit einerseits Anlagerung von nicht vernetzten Ketten um den Nanopartikel und andererseits durch die parallele Ausbildung von Mizellen, welche neben den Nanopartikeln vorliegen. Die hydrodynamischen Durchmesser aller Nanopartikel in Methanol liegen zwischen 30 und 40 nm. Es ist kein signifikanter Trend zu erkennen. Um dennoch eventuelle Unterschiede zwischen den verschiedenen Vernetzungscharakteristika sichtbar zu machen, sind in der folgenden Abbildung die GPC-Elugramme der Nanopartikel **NP-TLf** bis **NP-TLi** dargestellt.





**Abbildung 9:** GPC-Eluogramme der Nanopartikel **NP-TLf** (schwarz), **NP-TLg** (rot) und **NP-TLh** (blau) und **NP-TLi** (grün) (**NP** = Nanopartikel, **P** = Polymer; 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).

Alle GPC-Eluogramme zeigen eine erfolgreiche Vernetzung. Jedoch sind auch hier signifikante Unterschiede zwischen den Nanopartikeln zu erkennen. Die unvollständige Vernetzung von **NP-TLf** unter Verwendung von 0,5 Äquivalenten Vernetzer zeigt sich ebenfalls im Polymersignal, welches eine hochmolekulare Schulter durch übriges unvernetztes Polymer aufweist. Weiterhin ist beim Nanopartikelsignal auch ein ausgeprägtes Tailing zu erkennen, was auf eine nicht vollständige Vernetzung bzw. auf zusätzlich vorhandene Nanopartikel kleinerer Molmasse hindeutet. Die GPC-Eluogramme der Nanopartikel **NP-TLh** und **NP-TLi** weisen jeweils eine ausgeprägte hochmolekulare Schulter und somit eine deutlich ungleichmäßigere Verteilung im Vergleich zu den anderen Nanopartikeln auf. Die qualitativ besten Ergebnisse wurden somit für **NP-TLg** und einem Äquivalent Vernetzer erhalten, da hier sowohl das Nanopartikel- als auch Polymersignal keine Auffälligkeiten zeigen und die Vernetzungseffizienz mit 80 bzw. 77 Prozent (mit Referenz) nur minimal niedriger ist. Bei Betrachtung der jeweiligen Polymersignale nach der Vernetzung fällt auf, dass diese nicht der vernetzbaren Blockcopolymerspezies, sondern vielmehr der des Poly(*N,N*-Dimethylacrylamids) zuzuordnen ist. Dieses entsteht beispielsweise bei der Blockcopolymersynthese durch hydrolysierte RAFT-Endgruppen, welche in einem nicht weiter polymerisierbaren Polymer resultieren. Da dieses jedoch in Bezug auf die in dieser Arbeit verwendeten Katalysatoren keine katalytische Aktivität aufweist, kann dessen Vorhandensein für weitere Untersuchungen vernachlässigt werden. Eine weitere Erhöhung der Vernetzungseffizienz ist somit nicht möglich und diese in Bezug auf die potenziell vernetzbaren Polymere im Allgemeinen deutlich höher bis quantitativ. Eine exakte Berechnung ist in diesem

### 3 Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung

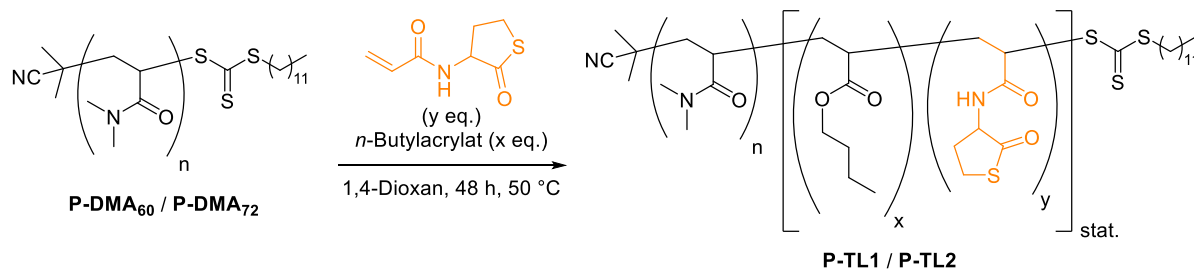
---

Fall nicht ohne Weiteres möglich, da die Polymersignale sich stark überlagern. Eine Trennung der Nanopartikel vom restlichen Polymer bzw. Trennung beider Polymerspezies vor der Vernetzung beispielsweise durch Fraktionierung stellte sich als nicht praktikabel heraus und war in Anbetracht der katalytischen Inertheit des Poly(*N,N*-Dimethylacrylamids) auch nicht erforderlich.

### 3.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnten die thiolactonfunktionalisierten, amphiphilen Blockcopolymeren **P-TL1** und **P-TL2** erfolgreich synthetisiert werden, welche acht bis zehn Einheiten Thiolacton im hydrophoben Block enthielten und in Wasser Aggregate im Bereich von 22 bis 62 nm ausbildeten und sich somit für eine Vernetzung eigneten (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Analytische Daten der thiolactonfunktionalisierten Polymere **P-TL1** und **P-TL2**.



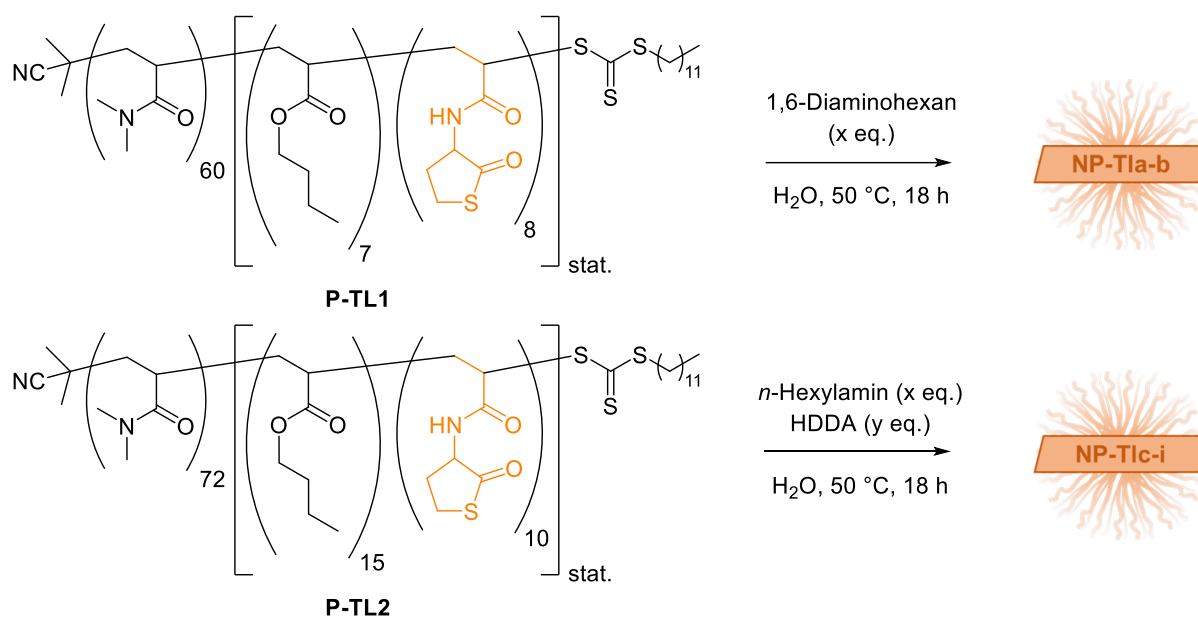
| Polymer      | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                      | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{\text{GPC}}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup><br>[nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> |
|--------------|---|---|---|--------------------------------|---|---|
| <b>P-TL1</b> | DMA <sub>60</sub> -(Bu <sub>7</sub> TLA <sub>8</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 8555  | 6800  | 1,20                           | 22 ± 1  | 0,31 ± 0,020                                    |
| <b>P-TL2</b> | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub> | 11118   | 10800   | 1,19                           | 62 ± 8  | 0,32 ± 0,022                                    |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die Vernetzung wurde anders als ursprünglich geplant in einem zweistufigen Ansatz durchgeführt, da unter Verwendung eines Diamins als direkten Vernetzer nachweislich freie Amine im Polymer verblieben, welche in der Lage waren, die Aldolreaktion zu katalysieren. Da dies jedoch im weiteren Verlauf stereoselektiv unter Verwendung eines chiralen Aminkatalysators geschehen sollte, wurden stattdessen in einem ersten Schritt die Thiolactone unter Verwendung eines im Überschuss eingesetzten Monoamins geöffnet. Die eigentliche Vernetzung erfolgte in einem zweiten Schritt über die *in-situ* gebildeten Thiole und einen Diacrylatvernetzer über eine Thiol-En-Reaktion. Dies konnte erfolgreich durchgeführt werden und es konnten während der Parameteroptimierung die Nanopartikel **NP-TLa** bis **NP-TLi** mit Vernetzungseffizienzen von 65 bis 84 Prozent erhalten werden (Tabelle 6).

### 3 Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung

**Tabelle 6:** Analytische Daten der Precursorpolymere **P-TL1** und **P-TL2** und der zugehörigen Nanopartikel **NP-TLa** bis **NP-TLi**.



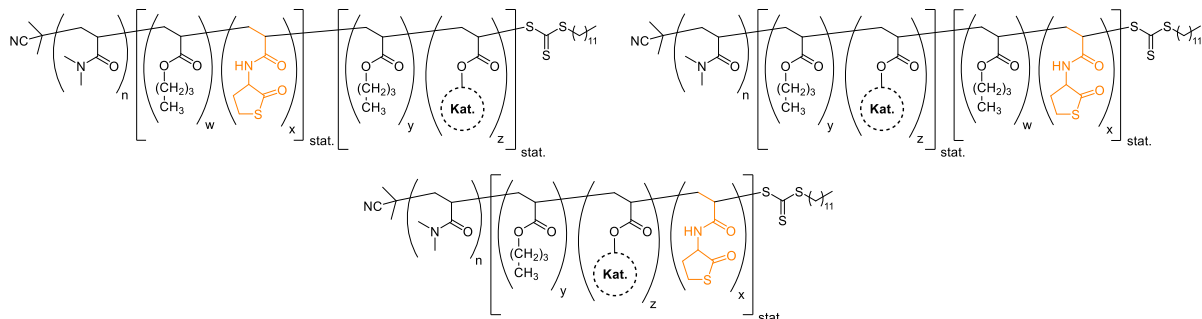
| P/NP          | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP <sup>c</sup> [%] | NP <sub>ref</sub> <sup>d</sup> [%] |
|---------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>P-TL1</b>  | 22 ± 1               | 0,31 ± 0,020   | n.b.                   | n.b.             | -                   | -                                  |
| <b>NP-TLa</b> | 19 ± 3               | 0,34 ± 0,017   | 16 ± 3                 | 0,27 ± 0,016     | <b>78</b>           | <b>77</b>                          |
| <b>NP-TLb</b> | 26 ± 6               | 0,27 ± 0,012   | 42 ± 10                | 0,26 ± 0,024     | <b>77</b>           | <b>75</b>                          |
| <b>P-TL2</b>  | 62 ± 8               | 0,31 ± 0,022   | n.b.                   | n.b.             | -                   | -                                  |
| <b>NP-TLc</b> | 23 ± 6               | 0,26 ± 0,062   | 77 ± 31                | 0,29 ± 0,011     | <b>67</b>           | <b>74</b>                          |
| <b>NP-TLd</b> | 20 ± 11              | 0,30 ± 0,009   | 33 ± 3                 | 0,21 ± 0,007     | <b>80</b>           | <b>77</b>                          |
| <b>NP-TLe</b> | 30 ± 7               | 0,21 ± 0,071   | 25 ± 9                 | 0,29 ± 0,011     | <b>79</b>           | <b>81</b>                          |
| <b>NP-TLf</b> | 42 ± 7               | 0,32 ± 0,009   | 32 ± 11                | 0,23 ± 0,006     | <b>65</b>           | <b>70</b>                          |
| <b>NP-TLg</b> | 20 ± 11              | 0,30 ± 0,009   | 33 ± 3                 | 0,21 ± 0,007     | <b>80</b>           | <b>77</b>                          |
| <b>NP-TLh</b> | 34 ± 8               | 0,30 ± 0,009   | 43 ± 6                 | 0,21 ± 0,008     | <b>81</b>           | <b>78</b>                          |
| <b>NP-TLi</b> | 40 ± 6               | 0,25 ± 0,004   | 39 ± 16                | 0,23 ± 0,010     | <b>83</b>           | <b>84</b>                          |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Zunächst wurde untersucht, ob die zweistufige Vernetzung nachteilig gegenüber der Diaminvernetzung war. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen **NP-TLa** (Diamin) und **NP-TLb** (Thiol-En) festgestellt werden und diese Methode somit als gleichwertig angesehen werden. Lediglich die hydrodynamischen Durchmesser in Methanol waren aufgrund der erhöhten Anzahl hydrophober Ketten und weitmaschigeren Umgebung im Kern für **NP-TLb** deutlich höher. Weiterhin wirkte sich eine zu kurze Equilibrierungszeit und somit

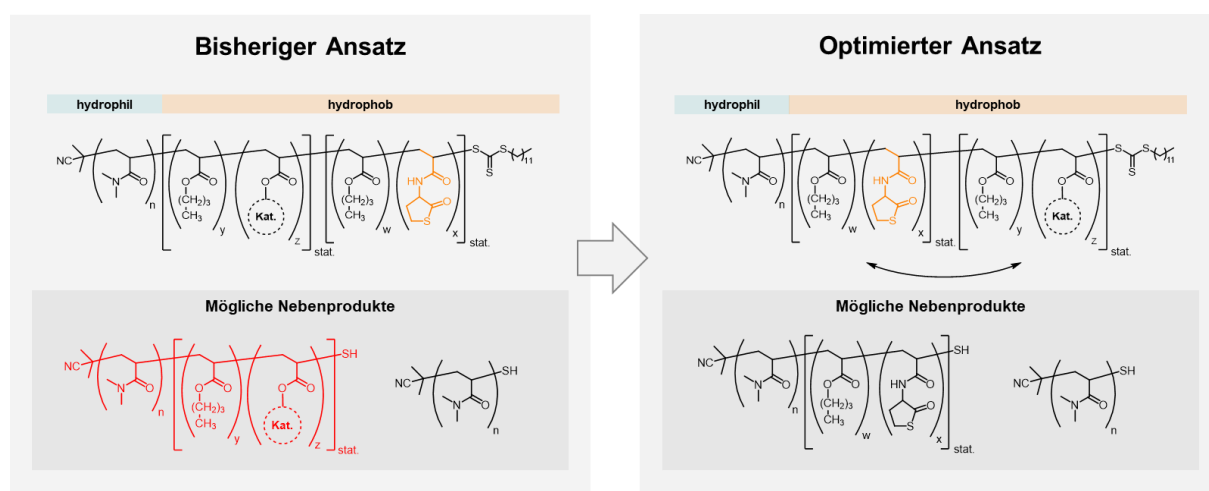
unvollständige Mizellbildung negativ auf die Qualität der Nanopartikel aus, sodass die Nanopartikel **NP-TLc** (30 Minuten) im Vergleich zu **NP-TLd** (24 Stunden) in sehr ungleichmäßigen GPC-Kurven und etwas geringeren Vernetzungseffizienzen resultierten. Eine Durchführung der Vernetzung unter inerten Bedingungen (**NP-TLe**) zeigte keine signifikanten Unterschiede. Abschließend wurde die Menge an eingesetztem Vernetzer im Bereich von 0,5 bis fünf Äquivalenten variiert. Das theoretisch optimale Verhältnis von zwei Polymerketten zu einem Vernetzermolekül führte jedoch zu einer unvollständigen Vernetzung mit einer Vernetzungseffizienz von ca. 65 Prozent (**NP-TLf**). Dies ist möglicherweise auf Löslichkeitsprobleme oder Verunreinigungen im 1,6-Hexandioldiacrylat zurückzuführen. Dies konnte unter Verwendung von einem Äquivalent Vernetzer (**NP-TLg**) ausgeglichen werden und resultierte in einer Vernetzungseffizienz von ca. 80 Prozent. Eine weitere Erhöhung der Vernetzermenge führte nur zu einer minimalen Verbesserung und bis zu 84 Prozent Vernetzungseffizienz bei fünf Äquivalenten Vernetzer (**NP-TLi**). Allerdings zeigten die zugehörigen GPC-Elugramme sowohl nieder- als auch höhermolekulare Schultern, was auf unerwünschte zusätzliche Vernetzungsreaktionen, hervorgerufen durch den Überschuss an Vernetzer, hindeutet.

Zusammenfassend lassen sich die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Vernetzungseffizienz und die Qualität der so erhaltenen Nanopartikel unter ausreichender Equilibrierungszeit vor der Vernetzungsreaktion, zweistufiger Thiol-En-Vernetzung unter Verwendung eines Äquivalents Vernetzer und inerte Reaktionsführung erzielen. In den folgenden Kapiteln sollen die gewonnenen Erkenntnisse auf die Synthese der katalysatorfunktionalisierten, amphiphilen Polymere übertragen werden. Ein weiterer entscheidender Faktor ist dabei die Polymerarchitektur und insbesondere die Position der Katalysator- und Thiolactoneinheiten im Polymer. Drei potentielle Polymerarchitekturen, einerseits zwei Triblockcopolymere mit jeweils vertauschtem Katalysator- und Thiolactonblock und andererseits ein Diblockcopolymer mit statistischem hydrophoben Block, bestehend aus *n*-Butylacrylat, Katalysator- und Thiolactoneinheiten, sind in folgender Abbildung dargestellt.



**Abbildung 10:** Mögliche amphiphile Di- und Triblockcopolymerarchitekturen zur Immobilisierung von Katalysatoren.

Bei Abwägung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Architekturen waren verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Insbesondere zwischen den beiden Triblockcopolymeren gibt es einen erheblichen Unterschied. Im Rahmen der Polymerisation von RAFT-Blockcopolymeren kommt es mit zunehmender Zahl hinzugefügter Polymerblöcke zur teilweisen Hydrolyse der aktiven Trithiocarbonatgruppen, sodass die zuvor synthetisierten Polymerketten zu einem kleinen Teil in deaktivierter Form vorliegen und keine weitere RAFT-Polymerisation eingehen können. Im Optimalfall ist der Anteil dieser deaktivierten Polymerspezies sehr gering, stellt jedoch in Anbetracht der späteren Anwendung in Tandemkatalysen dennoch ein größeres Problem dar (Schema 31).



**Schema 31:** Mögliche Nebenprodukte bei der Vernetzung ausgehend von verschiedenen Triblockcopolymerarchitekturen.

Wird die Polymerarchitektur so gewählt, dass zuerst der Katalysatorblock eingebaut wird, kommt es zu deaktivierten Polymerketten, welche einen Katalysator tragen (oben). Da diese Blockcopolymere folglich aufgrund fehlender Thiolactoneinheiten nicht vernetzbar sind, liegen diese bei späterem Einsatz in der Tandemkatalyse parallel zu den Nanopartikeln vor und können eigene Mizellen bilden bzw. sich in die vorhandenen Nanopartikel einlagern und dort zur gegenseitigen Deaktivierung der Katalysatoren führen. Im Fall des Blockcopolymeren mit innenliegendem Katalysatorblock (unten) stellt dies kein Problem dar, da die beiden potenziellen polymeren Nebenprodukte nicht katalytisch aktiv sind. Weiterhin kann das Nebenproduktpolymer mit Thiolactonblock bei der Vernetzung dennoch mit in den Nanopartikel eingebaut werden. Das Poly-(*N,N*-Dimethylacrylamid) stellt ebenfalls kein Problem dar, da dieses in Wasser entweder frei in Lösung vorliegt oder sich im hydrophilen Teil der Mizellen bzw. Nanopartikel anlagert.

Dies gilt ebenfalls für das Diblockcopolymer, bei welchem als polymeres Nebenprodukt prinzipiell nur Poly-(*N,N*-Dimethylacrylamid) erhalten wird. Jedoch ist hier auch denkbar, dass die Polymerisation nicht perfekt statistisch abläuft und Polymere jeweils ohne Katalysator- oder

Thiolactoneinheiten erhalten werden. Ein weiterer Faktor ist die Fähigkeit zur Mizellbildung, welche durch die definierten Blockstrukturen der Triblockcopolymeren gegenüber den statistischen Diblockcopolymeren besser sein sollte. Die Ergebnisse zur Katalysatorfunktionalisierung unter Verwendung verschiedener Polymerarchitekturen sind in den nächsten Kapiteln dargestellt.



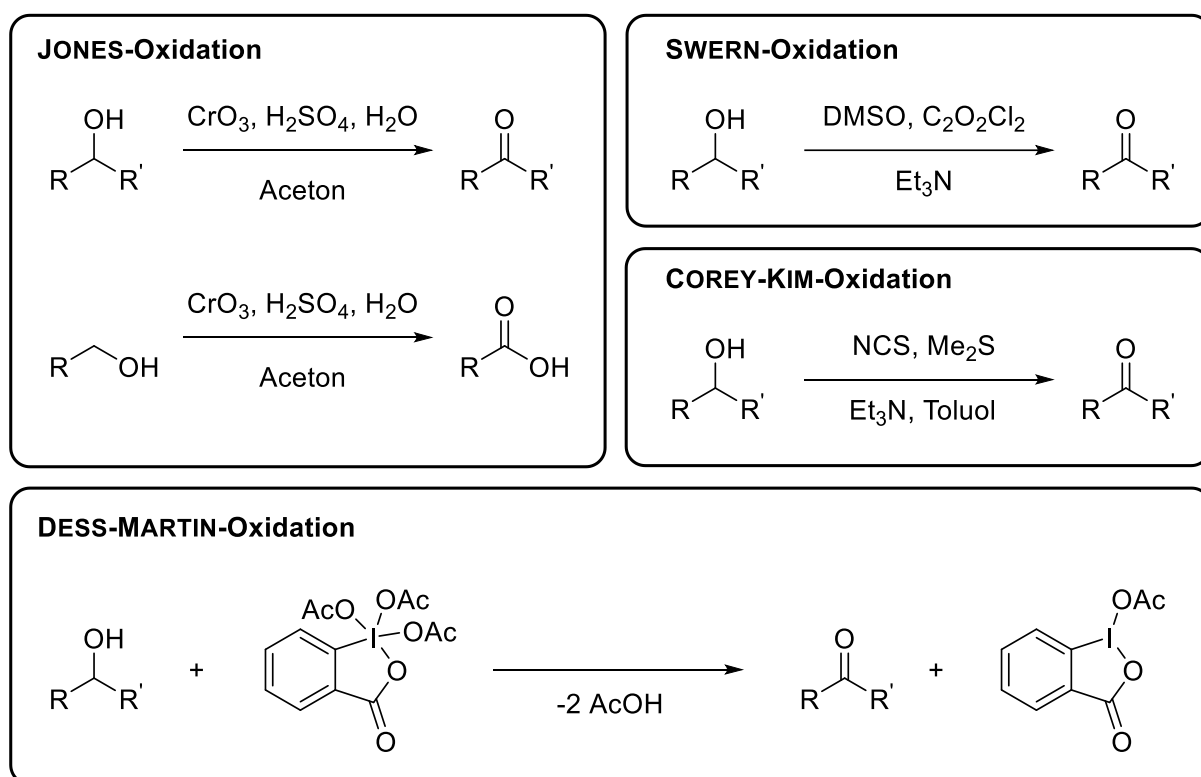


## 4 Cu(I)/N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen

### 4.1 Einleitung

#### Relevanz und alternative Methoden

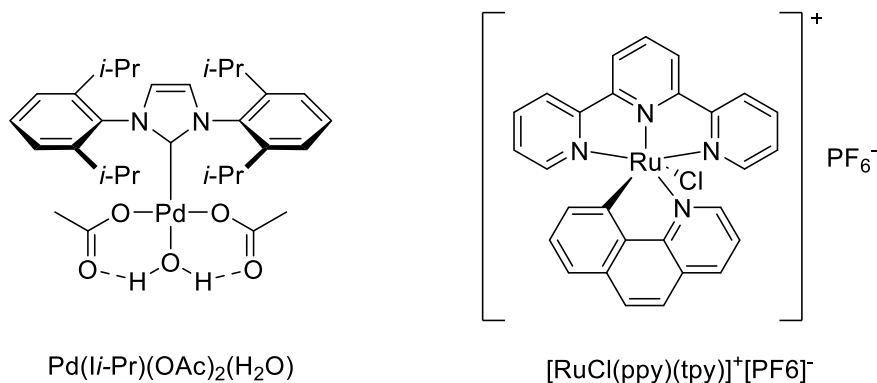
Die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen bzw. die zweifache Oxidation zu Carbonsäuren ist eine der grundlegendsten Reaktionen in der organischen Synthesechemie. Klassische Methoden basieren dabei oft auf giftigen bzw. umweltgefährdende Substanzen, wie z.B. Chrom-<sup>[92]</sup> oder Manganverbindungen<sup>[93]</sup>, „aktivierten“ Schwefelverbindungen<sup>[92,94]</sup> oder hypervalenten Iodverbindungen<sup>[95]</sup>, welche dabei meist in stöchiometrischen Mengen und bei hoher Temperatur und/oder hohem Druck eingesetzt werden. Bekannte Namensreaktionen zur Oxidation von Alkoholen sind beispielsweise die JONES-, SWERN-, COREY-KIM- oder die DESS-MARTIN-Oxidation (Abbildung 11).<sup>[95–98]</sup>



**Abbildung 11:** Beispiele für klassische, stöchiometrische Methoden zur Oxidation von Alkoholen (DMSO = Dimethylsulfoxid, NCS = *N*-Chlor-Succinimid).<sup>[95–98]</sup>

Auch wenn die klassischen Methoden bis heute eingesetzt werden, wurden zahlreiche deutlich umweltfreundlichere und ressourcenschonendere, aerobe Oxidationsmethoden entwickelt. Der Vorteil aerober Oxidationsbedingungen im Vergleich zu stöchiometrischen Methoden liegt darin, dass lediglich (Luft-)Sauerstoff als stöchiometrisches Oxidationsmittel eingesetzt wird.

Der Sauerstoff wird während der Reaktion in Wasser oder Wasserstoffperoxid und somit in umweltverträgliche Nebenprodukte umgewandelt. Zur Durchführung aerober Oxidationsreaktionen werden meist auf Übergangsmetallen basierende Katalysatoren, wie z.B. Palladium<sup>[99]</sup> oder Ruthenium<sup>[100]</sup>, verwendet (Abbildung 12).

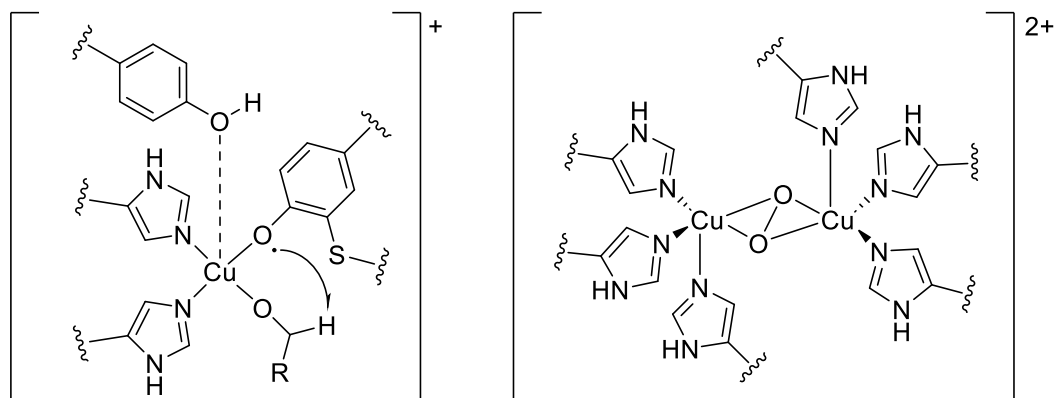


**Abbildung 12:** Ausgewählte Übergangsmetall-Katalysatoren zur Verwendung in aeroben Oxidationsreaktionen.<sup>[99,100]</sup>

Diese aeroben Oxidationsmethoden sind zwar deutlich milder und umweltfreundlicher, bringen jedoch andere Nachteile mit sich. Die benötigten Übergangsmetallkatalysatoren mit aufwändigem Ligandendesign erfordern beispielsweise spezielle Lösungsmittel und bei vielen Übergangsmetallkomplexen kann keine Langzeitstabilität gewährleistet werden, sodass diese vor jeder Anwendung (teilweise) neu synthetisiert werden müssen. Insbesondere palladiumbasierte Katalysatoren können unter Umständen auch unerwünschte Nebenreaktionen, wie die Oxidation von eventuell im Substrat vorhandenen Alkenen, katalysieren. Dies führt dazu, dass entweder ein aufwändiges Katalysatordesign zur direkten Vermeidung von Nebenreaktionen oder eine Abtrennung der Nebenprodukte im Nachhinein notwendig wird. Übergangsmetalle, wie Kupfer, Cobalt, Eisen oder Vanadium, zeigen hingegen eine höhere Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen im Substrat.<sup>[101]</sup>

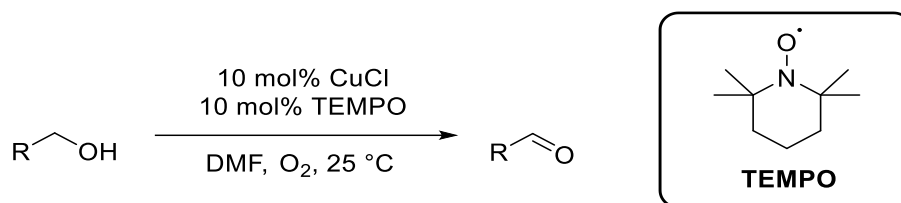
## Entwicklung Cu/I/N-Oxyl-Radikal katalysierter, aerober Oxidationsreaktionen

Die Verwendung von Kupfer für die Sauerstoffaktivierung und für Oxidationsreaktionen geht zurück auf natürliche Metalloenzyme, wie z.B. die *Galaktose Oxidase* oder die *Oxy-Tyrosinase*, dessen aktive Zentren auf mono- bzw. binuklearen Kupferkomplexen basieren (Abbildung 13).



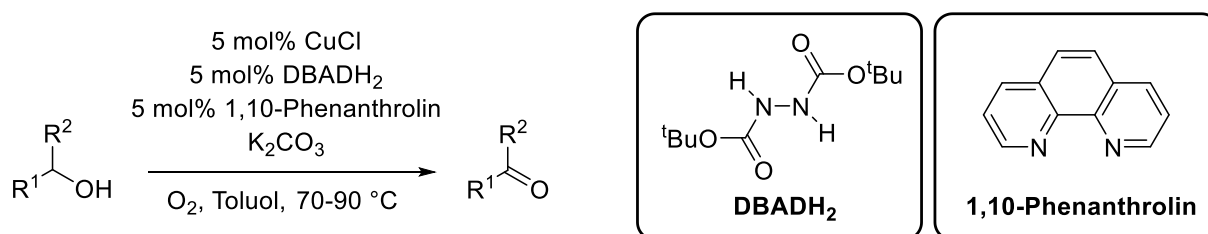
**Abbildung 13:** Aktive Kupferzentren der Enzyme *Galaktose Oxidase* (links) und *Oxy-Tyrosinase* (rechts).<sup>[102–108]</sup>

Das Enzym *Galaktose Oxidase* ist in der Lage, in Anwesenheit von Sauerstoff, die Oxidation von D-Galaktose zu D-Galaktohexodialdose mit Wasserstoffperoxid als Nebenprodukt zu katalysieren.<sup>[102–106]</sup> Unter Katalyse des Enzyms *Oxy-Tyrosinase* können Hydroxylierungen an Aromaten durchgeführt werden.<sup>[107,108]</sup> Die für Enzyme bekannte hohe Effektivität wurde versucht auf Basis verschiedener kupferbasierter Katalysatoren synthetisch nachzuahmen. SEMMELHACK *et al.* veröffentlichten bereits im Jahr 1984 erste aerobe Oxidationsreaktionen unter Verwendung eines CuCl/TEMPO-Systems. Es wurden jeweils 10 mol% (Co-)Katalysator und Sauerstoff (mit einer Durchflussrate von 50-60 mL/min) als stöchiometrisches Oxidationsmittel eingesetzt (Schema 32). Mit diesem System konnten selektiv primäre Alkohole, ohne Überoxidation, zu den entsprechenden Aldehyden umgesetzt werden. Die Reaktion läuft dabei bereits bei Raumtemperatur ab und liefert die höchsten Umsätze für benzylich bzw. allylisch aktivierte Alkohole. Sekundäre Alkohole werden erst bei Einsatz des Katalysators im Überschuss oder verlängerten Reaktionszeiten umgesetzt. Des Weiteren konnte eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen festgestellt werden, sodass beispielsweise bei Verwendung von allylischen Substraten keine *E/Z*-Isomerisierungen auftraten.<sup>[109]</sup>



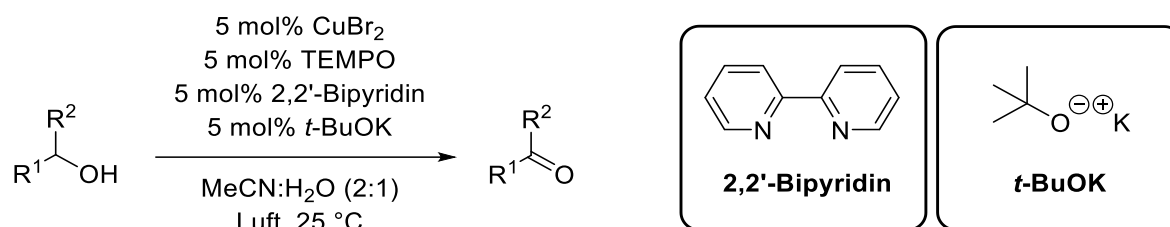
**Schema 32:** CuCl/TEMPO-katalysierte aerobe Oxidation von primären Alkoholen nach SEMMELHACK *et al.*<sup>[109]</sup>

Eine Weiterentwicklung dieses Systems wurde von MARKÓ *et al.* publiziert. Das optimierte System bestand weiterhin aus Kupfer(I)chlorid als Katalysator, jedoch wurde 1,10-Phenanthrolin als bidentater Ligand und Di-*tert*-butylazodicarboxylat (DBAD) als Cokatalysator verwendet (Schema 33). Im Vergleich zum bisherigen System wurde hier nun erstmals auf die Kombination des Kupferkatalysators mit einem Liganden gesetzt. Dies führte zu einer höheren Effizienz in Form von kürzeren Reaktionszeiten und allgemein höheren Umsätzen bzw. Ausbeuten. Die Verwendung toxischer Lösungsmittel, wie Toluol oder Trifluormethylbenzol, blieb jedoch weiterhin unverzichtbar. Des Weiteren erforderte dieses System mit 70 bis 90 °C deutlich höhere Reaktionstemperaturen.<sup>[110]</sup>



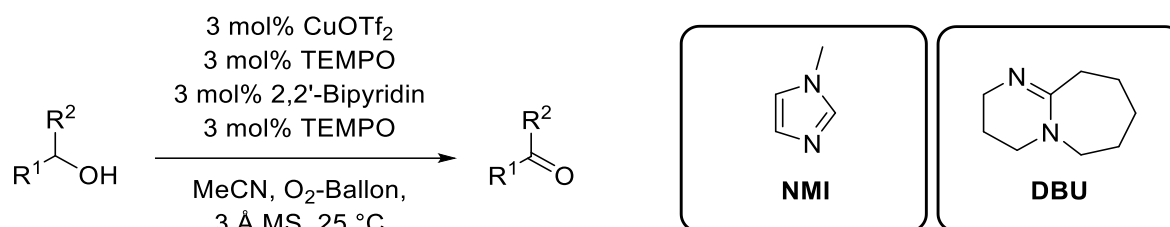
**Schema 33:** CuCl//1,10-Phenanthrolin/DBAD-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach MARKÓ *et al.*<sup>[110]</sup>

Eine weitere Abwandlung, welche sich grundlegend von den bisherigen Systemen unterschied, wurde von SHELDON *et al.* veröffentlicht. Dabei wurde erstmals Kupfer(II)-bromid in Kombination mit 2,2'-Bipyridin als Ligand, TEMPO als Cokatalysator und Kalium-*tert*-Butanolat als Base verwendet. Wird die Reaktion jeweils ohne eine der Komponenten (Ligand, Cokatalysator oder Base) durchgeführt, wurden signifikant geringere bis nicht feststellbare Umsätze erzielt. Besondere Vorteile dieses Systems waren die Verwendung von Acetonitril und Wasser als deutlich umweltfreundlicheres Lösungsmittelgemisch und es konnte auf die bisher nötige, direkte Sauerstoffzufuhr verzichtet werden, da bereits der Oberflächenkontakt zum Luftsauerstoff ausreichend war (Schema 34).<sup>[111]</sup>



**Schema 34:** CuBr<sub>2</sub>/TEMPO/2,2'-Bipyridin/*t*-BuOK-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach SHELDON *et al.*<sup>[111]</sup>

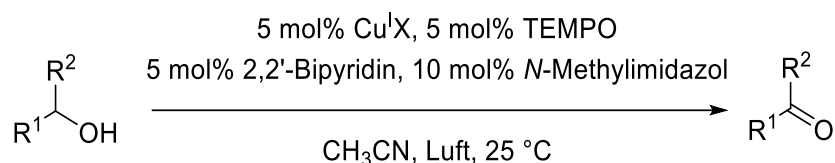
Die Einflüsse der Art und Menge der eingesetzten Base wurden 2009 durch KOSKINEN *et al.* genauer untersucht. Durch den Austausch von Kalium-*tert*-Butanolat durch die Base *N*-Methylimidazol (NMI) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) und unter Verwendung von Kupfer(II)-triflat in wasserfreiem Acetonitril konnte die Aktivität des gesamten Systems in der aeroben Oxidation nochmals gesteigert werden (Schema 35).<sup>[112]</sup>



**Schema 35:** CuOTf<sub>2</sub>/TEMPO/2,2'-Bipyridin/NMI/DBU-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach KOSKINEN *et al.*; MS = Molsieb.<sup>[112]</sup>

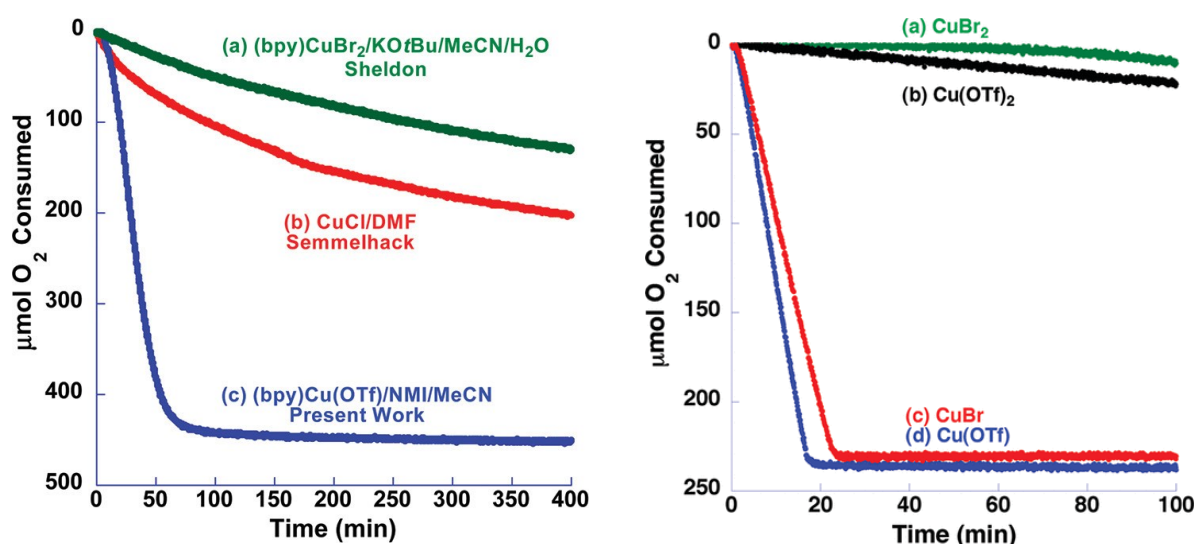
**Aerobe Alkoholoxidation nach STAHL *et al.***

Eine weitere Kombination der Vorteile bisheriger Systeme wurde 2011 von STAHL *et al.* publiziert und ist bekannt als STAHL-Oxidation.<sup>[101,113–115]</sup> Das System unterscheidet sich insbesondere durch den Einsatz einer Kupfer(I)-Spezies vom bisher aktivsten System nach KOSKINEN *et al.* Des Weiteren wurden TEMPO und NMI als Base und 2,2'-Bipyridin als Ligand eingesetzt. Als Sauerstoffquelle konnten sowohl molekularer Sauerstoff als auch Luftsauerstoff eingesetzt werden. Als Lösungsmittel wurde das polar-aprotische Acetonitril verwendet (Schema 36).<sup>[101]</sup>



**Schema 36:** Cu<sup>I</sup>X/TEMPO/2,2'-Bipyridin/NMI-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach STAHL *et al.*<sup>[101]</sup>

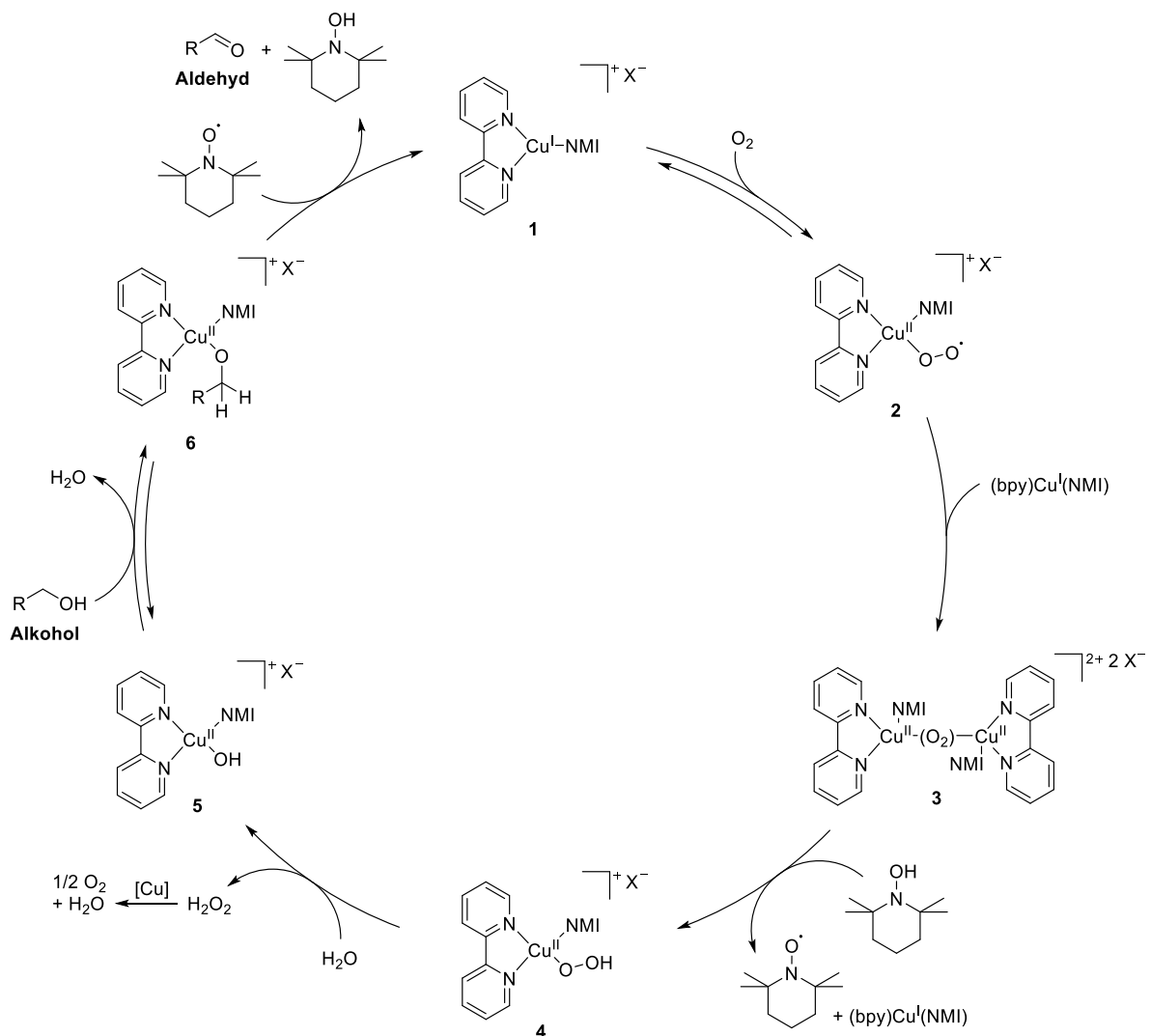
Die signifikant gesteigerte Aktivität dieses Systems durch die Verwendung einer Cu<sup>I</sup>-Spezies konnte anhand der Sauerstoffaufnahme und dem Umsatz des aliphatischen Alkohols 1-Octanol zu 1-Octanal im Vergleich zu den vorherigen TEMPO-basierten Systemen von SHELDON *et al.* und SEMMELHACK *et al.* gezeigt werden (Abbildung 14, links). Der Alkohol wird unter Verwendung des STAHL-Systems, nach einer Inkubationszeit von 10-15 Minuten, innerhalb von knapp einer Stunde und unter deutlich höherer Sauerstoffaufnahme zum Aldehyd umgesetzt.<sup>[101]</sup>



**Abbildung 14:** Vergleich der Sauerstoffaufnahme während der Oxidation von 1-Octanol (1.0 mmol) unter Verwendung verschiedener Katalysatorsysteme bei 27 °C (links); Vergleich der Sauerstoffaufnahme während der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des STAHL-Systems und verschiedener Cu<sup>III</sup>-Katalysatoren bei 27 °C.<sup>[101]</sup>

Auch wenn die Kupferspezies während der Reaktion stets zwischen  $\text{Cu}^{\text{I}}$  und  $\text{Cu}^{\text{II}}$  wechselt, zeigte sich eine höhere Aktivität für die initial als  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Spezies eingesetzten Katalysatoren. Dies wurde genauer untersucht, indem  $\text{CuBr}_2$  und  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  im Vergleich zu deren  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Analoge in der Oxidation von Benzylalkohol unter ansonsten identischen Bedingungen verwendet wurden (Abbildung 14, rechts). Es konnten vergleichbare Aktivitäten für beide  $\text{Cu}^{\text{I}}$ -Spezies festgestellt werden, während die beiden  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Spezies signifikant niedrigere Aktivitäten zeigten, wobei  $\text{CuOTf}$  eine etwas höhere Aktivität als  $\text{CuBr}$  aufwies.<sup>[101]</sup>

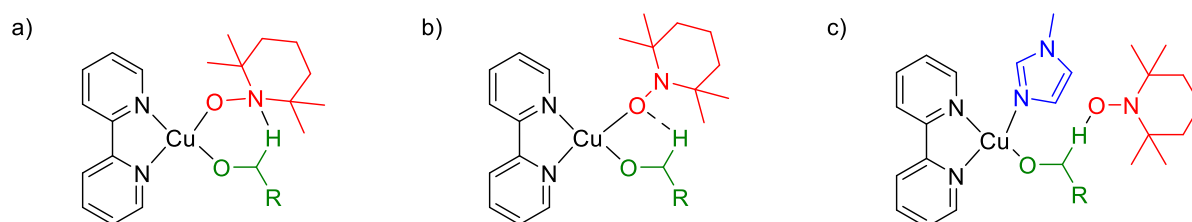
Um weitere Einblicke in den Mechanismus der Sauerstoffaktivierung, den Einfluss von TEMPO und der Base und letztendlich den eigentlichen Oxidationsschritt zu erhalten, wurde ein durch experimentelle Erkenntnisse gestützter, möglicher Mechanismus von STAHL *et al.* veröffentlicht (Schema 37).<sup>[116]</sup>



**Schema 37:** Möglicher Mechanismus der  $(\text{bpy})\text{Cu}^{\text{I}}/\text{TEMPO}$ -katalysierten Oxidation von Alkoholen nach STAHL *et al.*<sup>[116]</sup>

Der Katalysezyklus beginnt mit dem 2,2'-Bipyridin- und NMI-koodinierten Kupferkatalysator (**1**). Es erfolgt die oxidative Addition eines Sauerstoffmoleküls unter Ausbildung des Superoxokomplexes **2**. Durch eine weitere oxidative Addition an einem zweiten Katalysatorzentrum mit NMI/(bpy)-koodiniertem Cu<sup>I</sup>-Zentrum bildet sich ein sauerstoffverbrücktes Dimer mit zwei Cu<sup>II</sup>-Zentren **3** aus. Nach radikalischer Abstraktion eines Wasserstoffatoms von einem TEMPOH-Molekül dissoziiert das Katalysatordimer. Dabei wird eine Cu<sup>I</sup>-Spezies **1** zurückgebildet und es bildet sich der Hydroperoxokomplex **4**. Unter Oxidation eines Wassermoleküls zu Wasserstoffperoxid bildet sich der stabilere Hydroxidkomplex **5**. Das so gebildete Wasserstoffperoxid disproportioniert unter erneuter Cu<sup>I</sup>-Katalyse wieder zu Wasser und Sauerstoff. Es folgt die Assoziation des Substratalkohols in Form eines Alkoholats an das Katalysatorzentrum der Cu<sup>II</sup>-Spezies **6**, während der Hydroxidligand simultan dissoziiert. Durch Protonierung wird dieser ebenfalls zu Wasser umgesetzt. Im finalen Schritt, dem eigentlichen Oxidationsschritt, wird ein Wasserstoffatom des Cu<sup>II</sup>-gebundenen Substrats abstrahiert. Die Cu<sup>I</sup>-Katalysatorspezies wird unter Abspaltung des Aldehydprodukts regeneriert und der Katalysezyklus somit geschlossen.

In Bezug auf den von STAHL *et al.* vorgeschlagenen Mechanismus wurden weitere Untersuchungen durch andere Arbeitsgruppen vorgenommen. Im Fokus lag dabei in erster Linie die Protonabstraktion im Übergangszustand während des Oxidationsschritts und die Beteiligung der Cokatalysatoren. Alle Hypothesen haben gemeinsam, dass TEMPO stets an der Protonabstraktion beteiligt ist. Vorgeschlagen wurden Übergangszustände, welche durch Ausbildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings oder durch intermolekularen Wasserstofftransfer gebildet wurden (Abbildung 15). Es stellte sich in mehreren Berechnungen heraus, dass der sechsgliedrige Übergangszustand stets der energetisch günstigste ist.<sup>[117–119]</sup>



**Abbildung 15:** Mögliche Übergangszustände des Oxidationsschritts: a) Übergangszustand mit sechsgliedrigem Ring nach BAERENDS *et al.*<sup>[119]</sup>, b) Übergangszustand mit fünfgliedrigem Ring nach WU *et al.*<sup>[117,118]</sup>, c) intermolekularer Wasserstofftransfer nach STAHL *et al.*<sup>[116]</sup>

Auch wenn bis heute kein allgemeingültiger Katalysezyklus gefunden werden konnte, haben alle Berechnungen und experimentellen Ergebnisse grundlegende Gemeinsamkeiten. Demnach liegt TEMPO während des Katalysezyklus nicht in der Oxoammonium-Form vor und ist somit auch definitiv Teil des Übergangszustandes. Die Reaktionskinetiken sind sowohl für TEMPO als auch für Kupfer erster Ordnung und am Anfang der Reaktion konnte eine

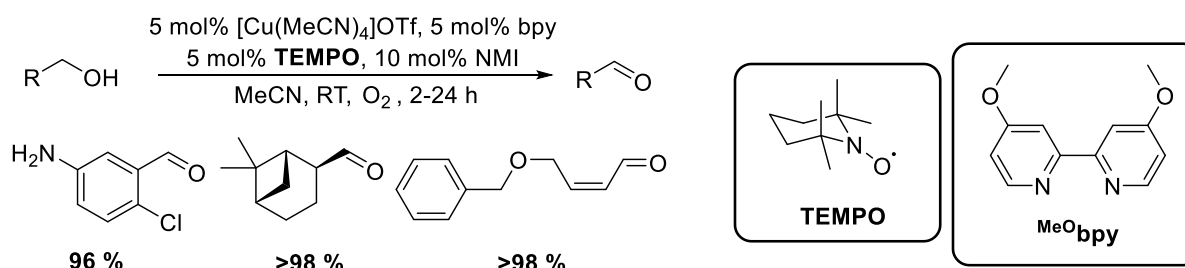


Sättigungskinetik für den Alkohol beobachtet werden, was auf einen schrittweisen Ablauf hindeutet.<sup>[116]</sup> Neben TEMPO gibt es zudem keine weitere freie Radikalspezies.<sup>[120]</sup> Die Vermutung, dass das, bereits vor der Koordination des Substrats an den Katalysator gebildete, Wasserstoffperoxid akkumuliert und als konkurrierendes bzw. eigentliches Oxidationsmittel agiert, konnte widerlegt werden, da dieses sich deutlich schneller zersetzt.<sup>[121]</sup> Zudem findet die Oxidationsreaktion in Abwesenheit von Sauerstoff nur durch Einsatz von TEMPO in stöchiometrischen Mengen statt.<sup>[120]</sup>

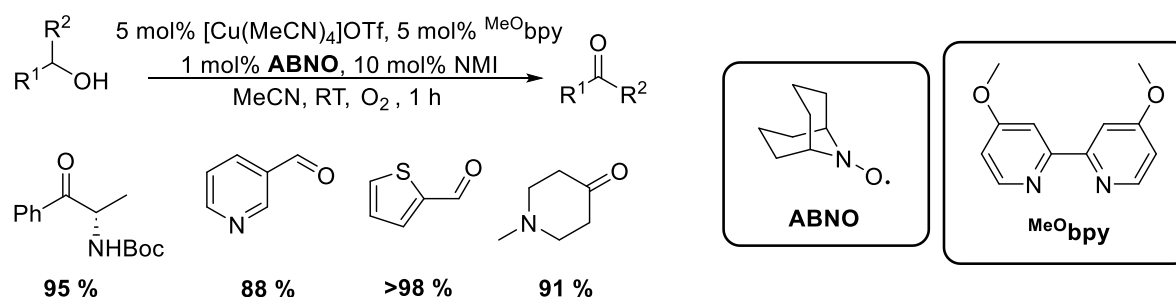
### Reaktivitäts- und Selektivitätsunterschiede durch Verwendung verschiedener N-Oxyl-Radikale

Im weiteren Verlauf konnte von STAHL *et al.* gezeigt werden, dass bei Verwendung von 9-Azabicyclo[3.3.1]-nonan-N-oxyl (ABNO) im Vergleich zu TEMPO neben primären nun auch sekundäre Alkohole umgesetzt werden konnten. Dadurch konnten, je nach verwendetem N-Oxyl-Radikal, selektiv primäre oder primäre und sekundäre Alkohole umgesetzt werden. Die Aktivität des ABNO-Systems war dabei zudem im Allgemeinen höher. Weiterhin wurde 2,2'-Bipyridin durch 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (MeO<sup>bpy</sup>) als Ligand ersetzt (Schema 38).<sup>[113]</sup>

#### Cu<sup>I</sup>/TEMPO: Selektiver Umsatz von primären Alkoholen



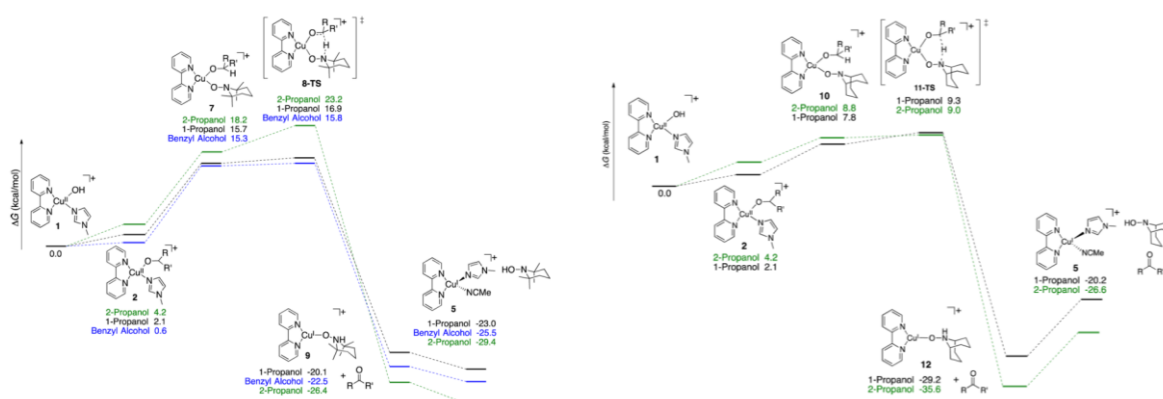
#### Cu<sup>I</sup>/ABNO: Umsatz von primären und sekundären Alkoholen



**Schema 38:** Vergleich der Cu<sup>I</sup>/TEMPO- und Cu<sup>I</sup>/ABNO-Systeme und Beispiele für mit diesen Systemen umgesetzte Substrate.<sup>[113,122]</sup>

Beide N-Oxyl-Radikale weisen ähnliche Redoxpotentiale auf, unterscheiden sich aber dennoch grundlegend in Reaktivität und Selektivität. Zur Erklärung dieser experimentellen Erkenntnisse, führten STAHL *et al.* Dichtefunktionaltheorie (DFT)-Rechnungen mit TEMPO,

ABNO und primären bzw. sekundären Alkoholen durch.<sup>[120]</sup> Dabei fiel auf, dass bei Verwendung von TEMPO insbesondere die Barriere von Komplex **7** zu dem sechsgliedrigen Übergangszustand **8-TS** für 2-Propanol deutlich höher ist als für 1-Propanol (Schema 39).



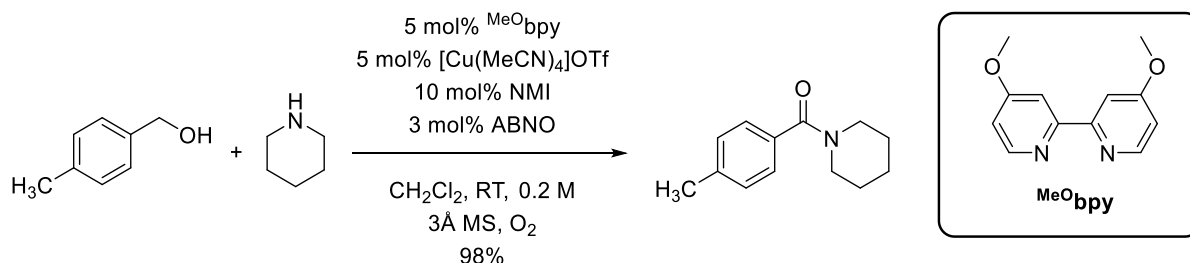
**Schema 39:** Freie-Energie-Fläche für die Cu<sup>I</sup>/TEMPO-vermittelte Oxidation von primären (1-Propanol) und sekundären Alkoholen (2-Propanol) über Protonentransfer zu  $\eta^1$ -gebundenem TEMPO (links) und zu  $\eta^1$ -gebundenem ABNO (rechts), bestimmt über DFT-Rechnungen.<sup>[120]</sup>

Dies erklärt die Fähigkeit von ABNO sowohl primäre, als auch sekundäre Alkohole zu oxidieren. Weiterhin liegen die Übergangszustände **11-TS** energetisch insgesamt deutlich tiefer als **8-TS**, was die allgemein höhere Reaktivität von ABNO im Vergleich zu TEMPO erklärt. Aufgrund der zuvor erwähnten, ähnlichen Redoxpotentiale liegen die Reaktivitätsunterschiede daher in den sterischen Eigenschaften der N-Oxyl-Radikale und deren Einfluss auf die Ausbildung der sechsgliedrigen Übergangszustände.<sup>[120]</sup>

#### Anwendungsmöglichkeiten des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems und Immobilisierung auf Trägermaterialien

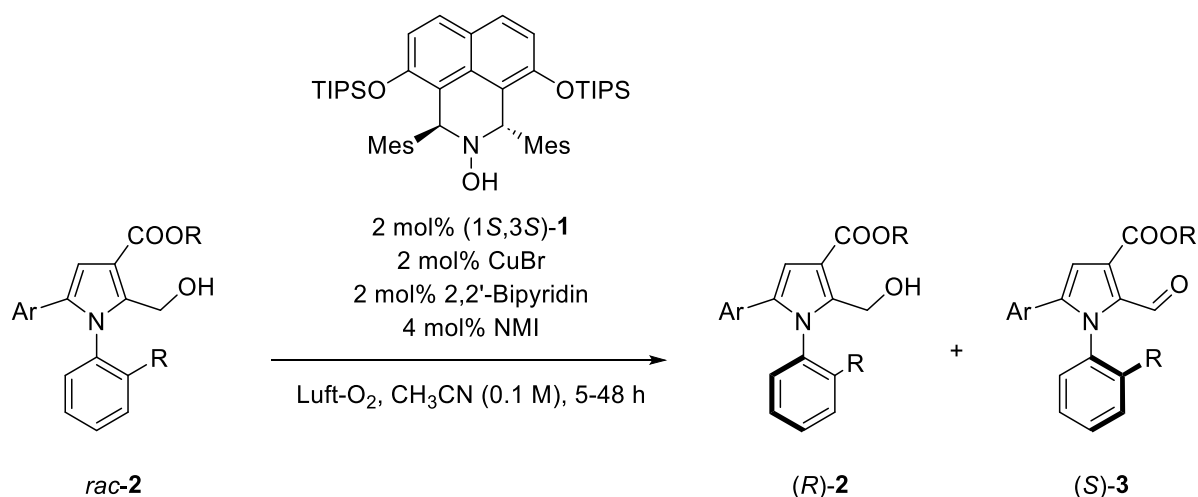
Insbesondere die milden Reaktionsbedingungen und die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen im Substratmolekül machten dieses System sehr attraktiv für die aerobe Oxidation von Alkoholen in Totalsynthesen komplex aufgebauter Naturstoffe.<sup>[123–127]</sup> Es zeigte sich weiterhin, dass nicht nur reine Oxidationen von Alkoholen möglich waren. STAHL *et al.* kombinierten beispielsweise die Alkoholorxidation mit einer sukzessiven *in-situ* Amidbildung unter Verwendung des bekannten, leicht abgewandelten, Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems (Schema 40). Die Vorteile gegenüber bisherigen Methoden lagen dabei vor allem in der milden Reaktionsführung, dem Ausbleiben von Nebenreaktionen und einem breiteren Substratspektrum. Bisherige Methoden waren dabei oft limitiert auf aliphatische Alkohole als Kupplungspartner. Des Weiteren wurden für hohe Umsätze meist auch höhere Temperaturen

( $\geq 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) benötigt und es wurde Wasserstoff als Nebenprodukt gebildet, was Nebenreaktionen begünstigt und somit die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erheblich einschränkte.<sup>[128]</sup>



**Schema 40:** Cu(I)/N-Oxyl-katalysierte Oxidation von Alkoholen mit sukzessiver *in-situ* Amidbildung.<sup>[128]</sup>

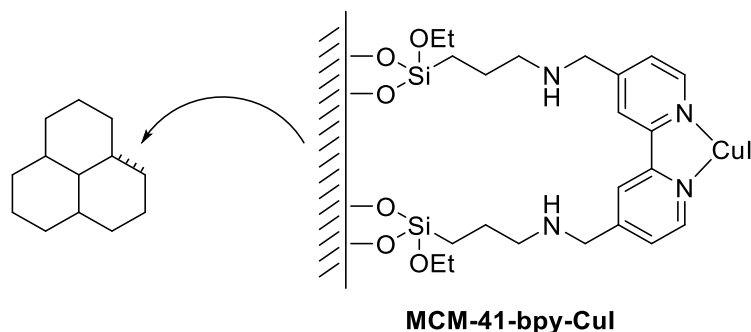
Darüber hinaus wurde dieser Ansatz kürzlich von einer weiteren Arbeitsgruppe aufgegriffen und konnte erfolgreich auf die Synthese *N*-arylsubstituierter Pyrrole, ausgehend von substituierten Diolen und primären Aminen, angewendet werden.<sup>[129]</sup> Ein weiterer interessanter Ansatz ist die, kürzlich von SZPILMAN *et al.* publizierte, Anwendung des Cu(I)/N-Oxyl-Systems zur atropselektiven Synthese von Molekülen mit axialer Chiralität. Die Chiralität beruht dabei auf der Verwendung von chiralen N-Oxyl-Radikalen statt TEMPO oder ABNO. Unter oxidativ-kinetischer Racematspaltung (OKR, engl.: *oxidative kinetic resolution*) konnten optisch reine Moleküle mit einem Enantiomerenverhältnis (*er*, engl.: *enantiomeric ratio*) von 3,5:96,5 bis 5,5:95,5 und unter oxidativer Desymmetrierung mit einem *er* von bis zu 99:1 erhalten werden (Schema 41).<sup>[130]</sup>



**Schema 41:** Atropselektive, aerobe Oxidation von *N*-Aryl-Pyrrolen zu axial chiralen Molekülen.<sup>[130]</sup>

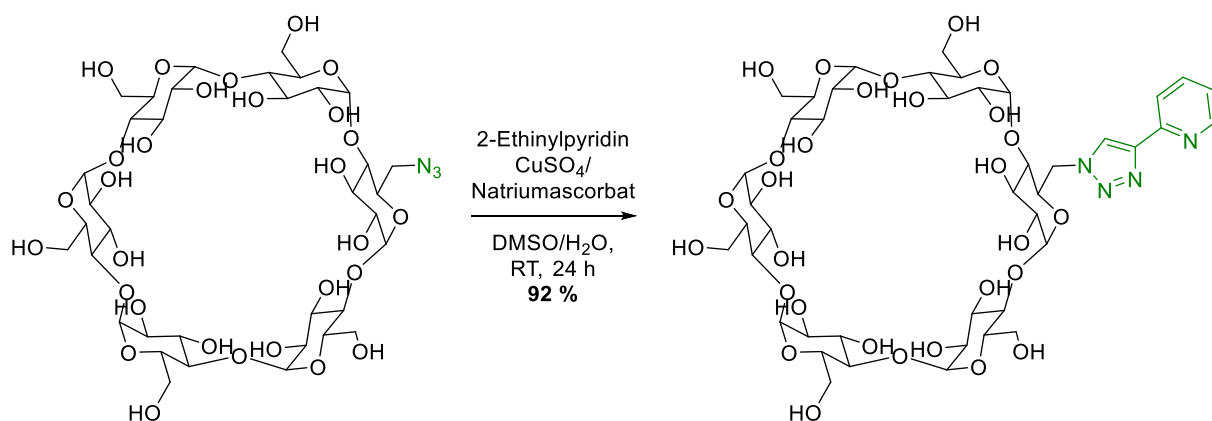
Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Immobilisierung von Katalysatoren auf diversen Trägermaterialien. Dies führt einerseits dazu, dass der Katalysator nach der Reaktion einfacher separiert werden kann, nicht im Produkt verbleibt und somit für weitere Zyklen verwendet werden kann. Auf diese Weise konnten verschiedene Varianten des Cu(I)/N-Oxyl-

Systems erfolgreich immobilisiert werden. CAI *et al.* immobilisierten beispielsweise einen Bipyridinliganden auf dem mesoporösen Trägermaterial *Mobil Composition of Matter No. 41* (MCM-41) auf Silica-Basis (Abbildung 16).<sup>[131]</sup>



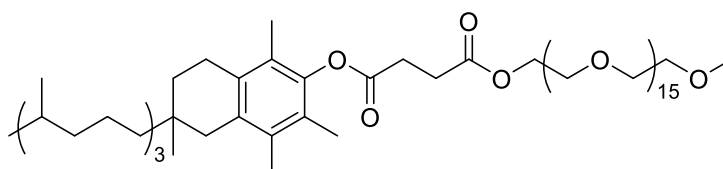
**Abbildung 16:** Immobilisierung von Bipyridinliganden auf mesoporösem MCM-41 nach CAI *et al.*<sup>[131]</sup>

Die aerobe Alkoholoxidation konnte dadurch in Ethanol als deutlich weniger toxisches Lösungsmittel durchgeführt werden. Bezüglich Verfügbarkeit und Toxizität ist jedoch Wasser weiterhin, auch im Rahmen der *Grünen Chemie*, das günstigste, verfügbarste und nicht umweltgefährdende Lösungsmittel. Es wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um den Liganden und somit auch den Kupferkatalysator in wasserlöslichen bzw. tensidartigen Trägermaterialien zu immobilisieren. Eine seit mehreren Jahren erfolgreich angewandte Methode stellt dabei die Verwendung von funktionalisierten Cyclodextrinen dar. GAO *et al.* synthetisierten bipyridinartig funktionalisierte Cyclodextrine über eine kupferkatalysierte Azid-Alkin-Klickreaktion (Schema 42). Die Oxidation eines breiten Spektrums von Alkoholsubstraten konnte dadurch erfolgreich in Wasser durchgeführt werden. Dazu war lediglich eine moderate Erhöhung der Reaktionszeit auf 10-24 h, je nach Aktivierung des Substrates, nötig. Die Cyclodextrine konnten zudem unter minimalem Aktivitätsverlust rezykliert und in sechs Zyklen wiederverwendet werden.<sup>[132]</sup>



**Schema 42:** Synthese eines pyridin-funktionalisierten Cyclodextrins mittels Azid-Alkin-Klickreaktion.<sup>[132]</sup>

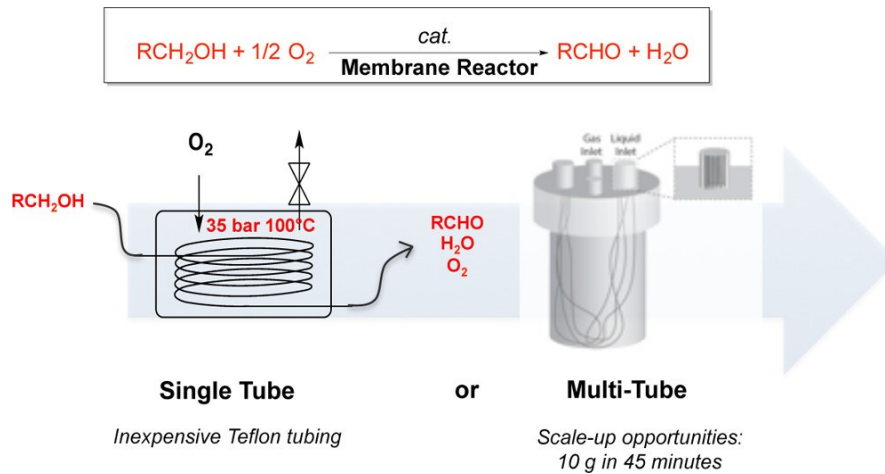
LIPSHUTZ *et al.* verwendeten einen alternativen Ansatz, um die Komponenten des STAHL-Systems in Wasser einzusetzen. Es wurde auf eine kovalente Immobilisierung verzichtet und stattdessen wurde das Tensid DL- $\alpha$ -Tocopherolmethoxypolyethylenglycolsuccinat (TPGS-750-M) eingesetzt, welches in Wasser Mizellen bildet und die Komponenten in diesen solubilisiert (Abbildung 17).<sup>[133]</sup> Diese Herangehensweise wurde bereits erfolgreich für STILLE-Kupplungsreaktionen<sup>[134]</sup>, Reduktionen von Nitroaromaten<sup>[135]</sup>, Kreuzkupplungsreaktionen<sup>[136]</sup>, Trifluormethylierungen<sup>[137]</sup>, Amidbildungen<sup>[138]</sup> und enzymkatalysierten Veresterungsreaktionen<sup>[139]</sup> verwendet. Die mizellare Umgebung, generiert durch das synthetische Tensid TPGS-750-M, schirmt die Katalysatoren dabei effektiv von der wässrigen Umgebung ab. Die aerobe Oxidation verschiedener Alkohole konnte so in Wasser mit hohen Umsätzen für ein breites Substratspektrum und Reaktionszeiten, welche tendenziell zwischen dem niedermolekularen STAHL-System und dem Cyclodextrinsystem liegen, durchgeführt werden. Dies ist auf die lokal höhere Katalysator- und Substratkonzentration in den Mizellen im Vergleich zu den homogen in Wasser gelösten Cyclodextrinen zurückzuführen. Auch wenn eine Rezyklierbarkeit des Systems berichtet wurde, ist durch die fehlende kovalente Immobilisierung ein Katalysatorleaching jedoch nicht auszuschließen.<sup>[133]</sup>



**TPGS-750-M**

**Abbildung 17:** Tensid TPGS-750-M nach LIPSHUTZ *et al.*<sup>[133–140]</sup>

Ein weiteres Forschungsgebiet mit Anwendung des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems ist die *Flow*-Chemie (engl.: *flow chemistry*). Das Prinzip basiert darauf, dass ein oder mehrere Ströme mit Reaktanden und bestimmten Durchflussraten in eine Reaktionskammer, bestehend aus dem (immobilisierten) Katalysatorsystem, gepumpt werden. Ein solches Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-*Flow*-System wurde ebenfalls von STAHL *et al.* veröffentlicht (Abbildung 18).<sup>[141,142]</sup>

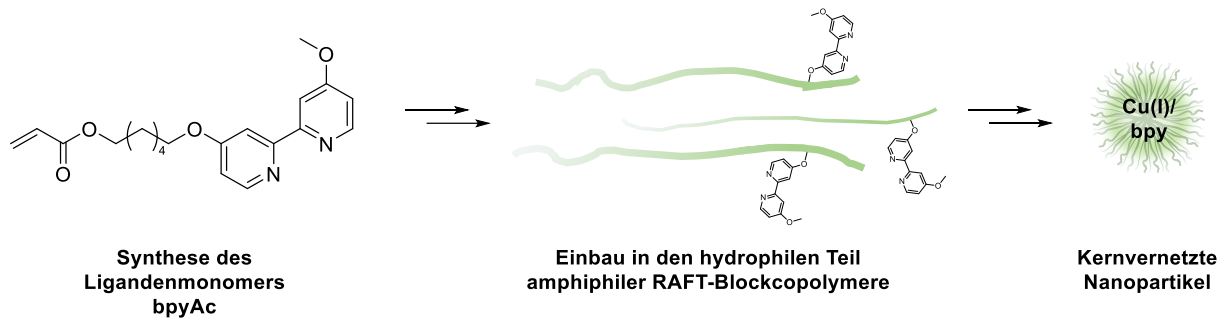


**Abbildung 18:** Anwendung des Cu(I)/N-Oxyl-Systems im Rahmen der *Flow*-Chemie mit sauerstoffdurchlässigen PTFE-Membranen nach STAHL *et al.*<sup>[141,142]</sup>

Bei *Flow*-Methoden mit gasförmigen Komponenten, insbesondere Sauerstoff, in Kombination mit entzündlichen Lösungsmitteln müssen besondere Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden. Um entzündliche Dampfmischungen aus Sauerstoff und organischen Lösungen zu vermeiden, wurde der Sauerstoff in verdünnter Form (8 % Sauerstoff in Stickstoff) zugeführt. Es wurde ein Membranreaktor, bestehend aus Poly(Tetrafluorethylen) (PTFE), verwendet, da es sich als geeignet in Bezug auf Sauerstoffdurchlässigkeit und thermischer Stabilität erwies und zudem vergleichsweise kostengünstig war. Das in Acetonitril gelöste Substrat wurde dabei im Reaktor mit der Katalysatorlösung durch eine Membran in Kontakt gebracht. Mit diesem System konnten nahezu quantitative Umsätze diverser Alkoholsubstrate erzielt werden und die Verweilzeit lag, je nach Substrat, bei nur wenigen Minuten.

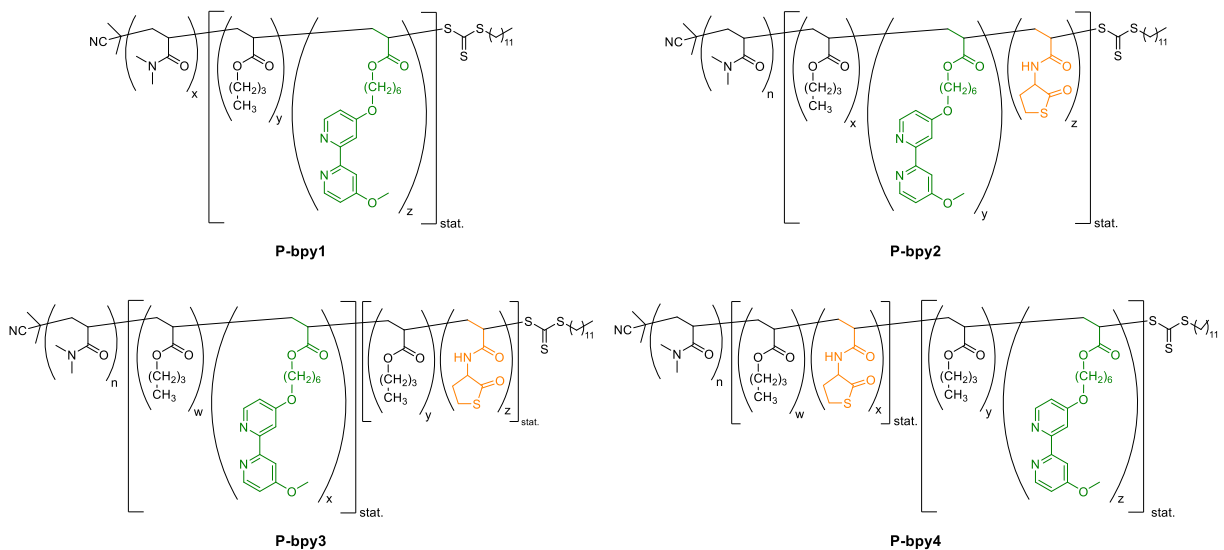
## 4.2 Zielsetzung

In diesem Abschnitt sollten bipyridinfunktionalisierte, amphiphile Polymere synthetisiert werden. Diese sollten weiterhin um eine Thiolactonfunktionalität als Vernetzungsstelle erweitert und darüber zu kernvernetzten Nanopartikeln umgesetzt werden (Schema 43).



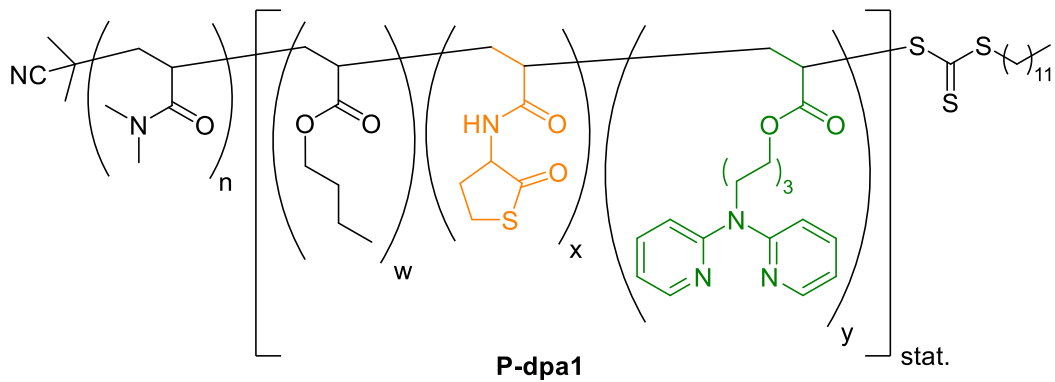
**Schema 43:** Verallgemeinerte Zielsetzung zur Synthese bipyridinfunktionalisierter, vernetzter Nanopartikel ausgehend von einem Ligandenmonomer.

Die Polymere sollten ausgehend von einem hydrophilen Block, bestehend aus *N,N*-Dimethylacrylamid im Rahmen einer RAFT-Polymerisation mit dem RAFT-Reagenz *S*-(2-Cyano-2-propyl)-*S*-dodecyltrithiocarbonat (**R1**) und AIBN hergestellt werden. Die so erhaltenen **P-DMA**-Homopolymere sollten im Rahmen von weiteren statistischen RAFT-Polymerisationen mit *n*-Butylacrylat, **bpyAc** und der Thiolactonfunktionalität erweitert und somit die amphiphilen Polymerstrukturen **P-bpy1** bis **P-bpy4** mit unterschiedlichem Polymerisations- und Funktionalisierungsgrad sowie unterschiedlicher Position des Liganden erhalten werden (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Angestrebte Polymerarchitekturen der bipyridinfunktionalisierten, amphiphilen Polymere **P-bpy1-4**.

Im weiteren Verlauf sollte zudem ein alternatives Katalysator-/Ligandensystem, bestehend aus 2,2'-Dipyridylamin und Kupfer(I)iodid, hinsichtlich besserer Hydrolysestabilität in Wasser auf das obige Polymer-/Nanopartikelsystem übertragen werden (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Beispielhafte Zielstruktur des 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Polymers **P-dpa1**.

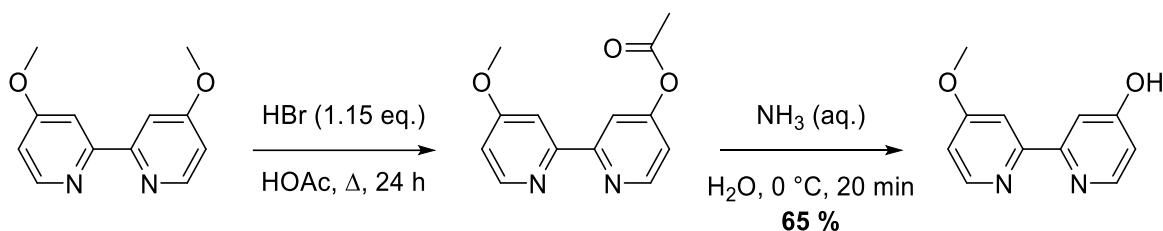
Abschließend sollten sowohl die amphiphilen Polymere als auch Nanopartikel in Wasser hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität im Rahmen der Cu(I)/N-Oxyl-katalysierten aeroben Oxidation von Alkoholen verglichen werden und somit das System mit den besten Ergebnissen für den Einsatz in der Tandemkatalyse gefunden werden.



## 4.3 Ergebnisse und Diskussion

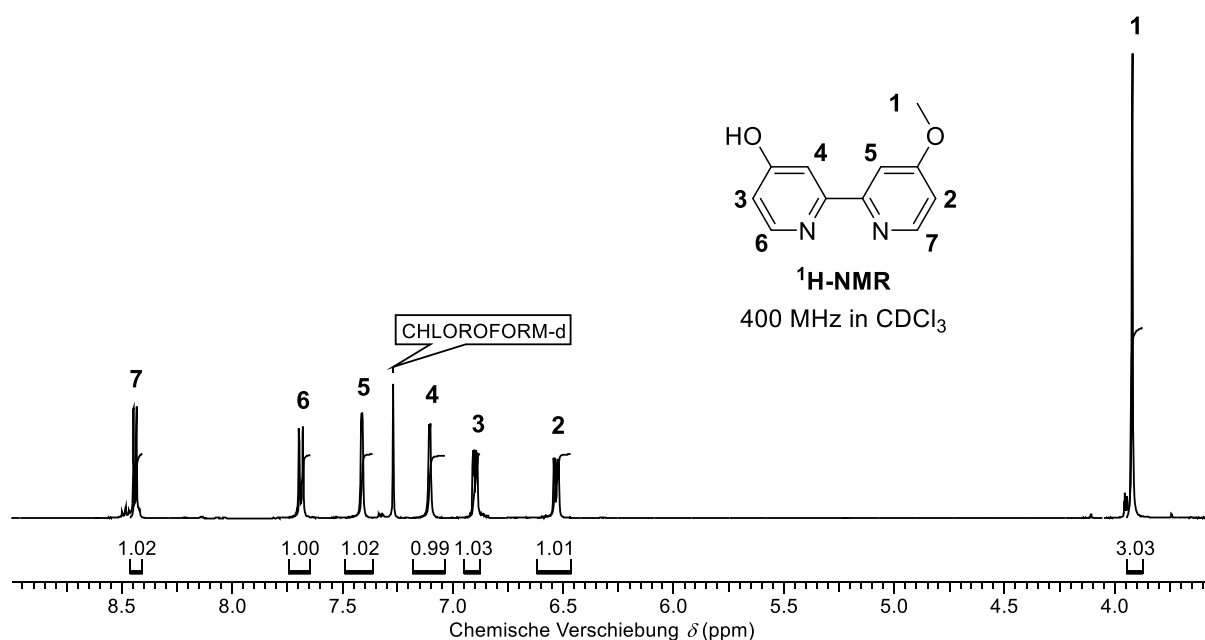
### 4.3.1 Niedermolekulare Synthesen

Die Einführung von Bipyridinfunktionalitäten in die Polymere erfolgte über Direktpolymerisation eines entsprechend funktionalisierten Acrylatmonomers. Die Synthese erfolgte ausgehend von 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin, welches einseitig entschützt wurde.



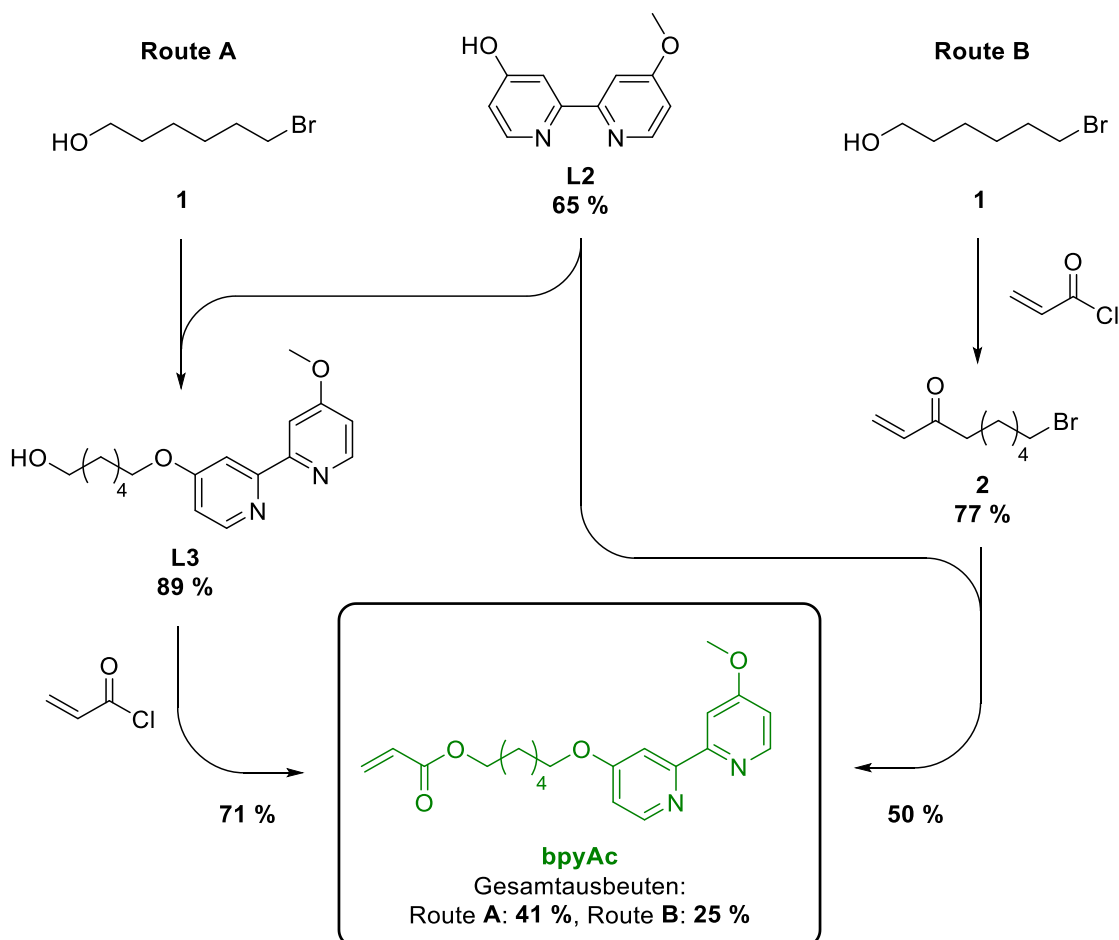
**Schema 44:** Synthese von 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol.

Die Entschützung erfolgte mit Bromwasserstofflösung in Essigsäure unter Ausbildung eines Acetylesters, welcher anschließend *in-situ* durch die basische Aufarbeitung zum freien Alkohol umgewandelt werden konnte. Besonderes Augenmerk wurde hier auf letztere gelegt, da in Einzelfällen Rückstände des Acetylesters im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar waren, welcher nur aufwändig vom Produkt zu trennen und auch gegenüber den folgenden Reaktionen inert war. Ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol nach Entschützung und Aufarbeitung ist in Abbildung 21 dargestellt.



**Abbildung 21:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

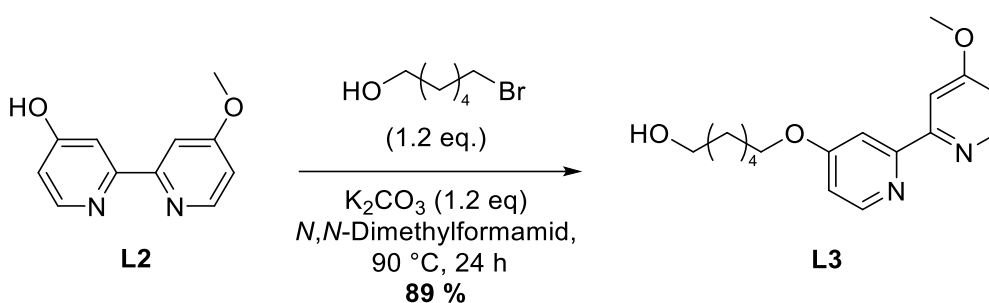
Die Entschützungsreaktion konnte in Ansatzgrößen bis zu 1,0 g erfolgreich mit bis zu 65 % Ausbeute durchgeführt werden. Eine weitere Erhöhung der Ansatzgröße war möglich, ging jedoch mit deutlich geringerer Ausbeute einher, sodass sich Ansatzgrößen zwischen 0,5 und 1,0 g als zielführend und praktikabel erwiesen. Das einseitig entschützte Bipyridin wurde über zwei verschiedene Syntheserouten zum finalen Monomer umgesetzt. Die Syntheserouten **A** und **B** sind in folgendem Schema dargestellt.



**Schema 45:** Synthese von **bpyAc** unter Verwendung von zwei verschiedenen Syntheserouten.

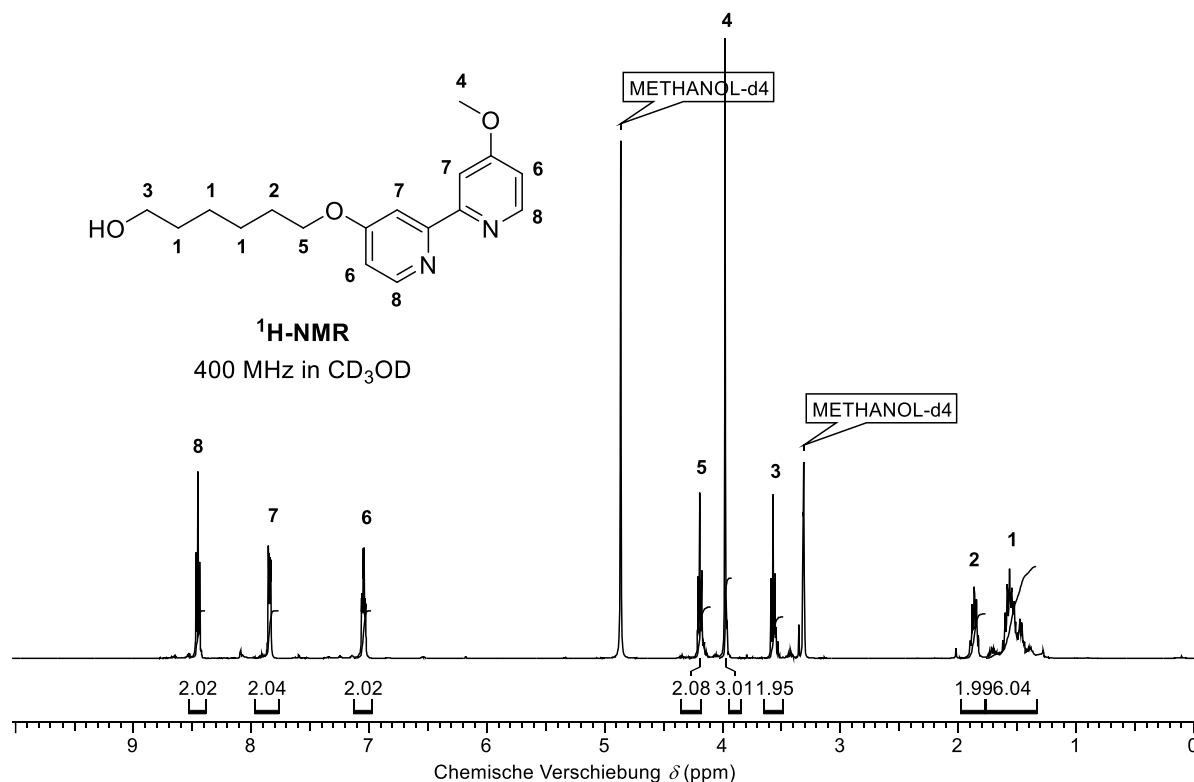
Beide Syntheserouten führten zum Zielprodukt, jedoch unterschieden sie sich deutlich in Ihren Ausbeuten. Bei Route **A** wurde zunächst der Linker 6-Brom-1-hexanol mit dem entschützten Bipyridin zum Alkohol **L3** umgesetzt, welcher im Folgenden in einer mit Acryloylchlorid zum finalen Acrylatmonomer **M3** umgesetzt wurde. Bei Route **B** wurde der Linker zuerst in das entsprechende Acrylat umgewandelt und anschließend direkt mit dem entschützten Bipyridin zu **M3** umgesetzt. Bei Betrachtung der Ausbeuten der Einzelschritte bzw. der Gesamtausbeuten bestätigte sich die Vermutung, dass der entscheidende Schritt die Kopplung an das entschützte Bipyridin ist. Es bestätigte sich die vorausgehende Vermutung, dass die direkte Kopplungsreaktion des Acrylats zu deutlich geringeren Ausbeuten führte, da in diesem Fall zur Vermeidung einer verfrühten Polymerisation des Acrylats eine geringere

Reaktionstemperatur gewählt wurde. Eine verlängerte Reaktionszeit führte nicht zu besseren Ausbeuten. Zudem konnten die Nebenprodukte bei Route **A** deutlich einfacher säulenchromatographisch abgetrennt werden. Im Folgenden sind die Einzelschritte der Syntheseroute **A** im Detail erläutert. Die Synthese von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexan-1-ol (**L3**) erfolgte durch eine WILLIAMSONSCHE Ethersynthese des entschützten Bipyridins mit 6-Brom-1-hexanol unter Ausbildung des Alkohols **L3**.



**Schema 46:** Synthese von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexan-1-ol (**L3**).

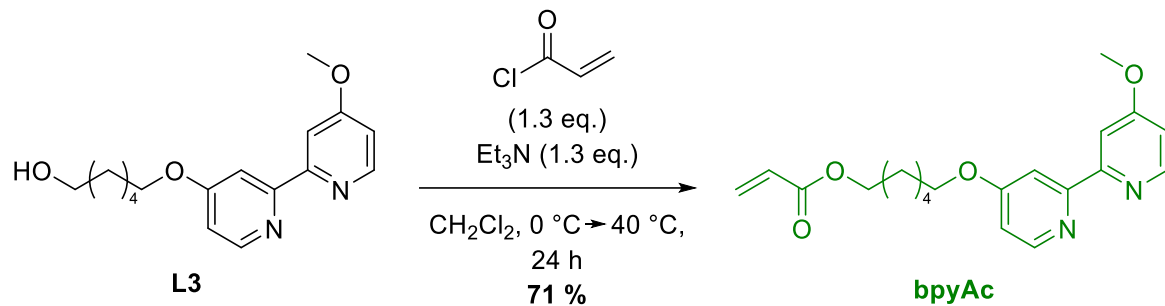
**L3** konnte mit einer guten Ausbeute von 89 Prozent synthetisiert werden und das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum in folgender Abbildung zeigte eine gute Reinheit.



**Abbildung 22:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexan-1-ol (**L3**) (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

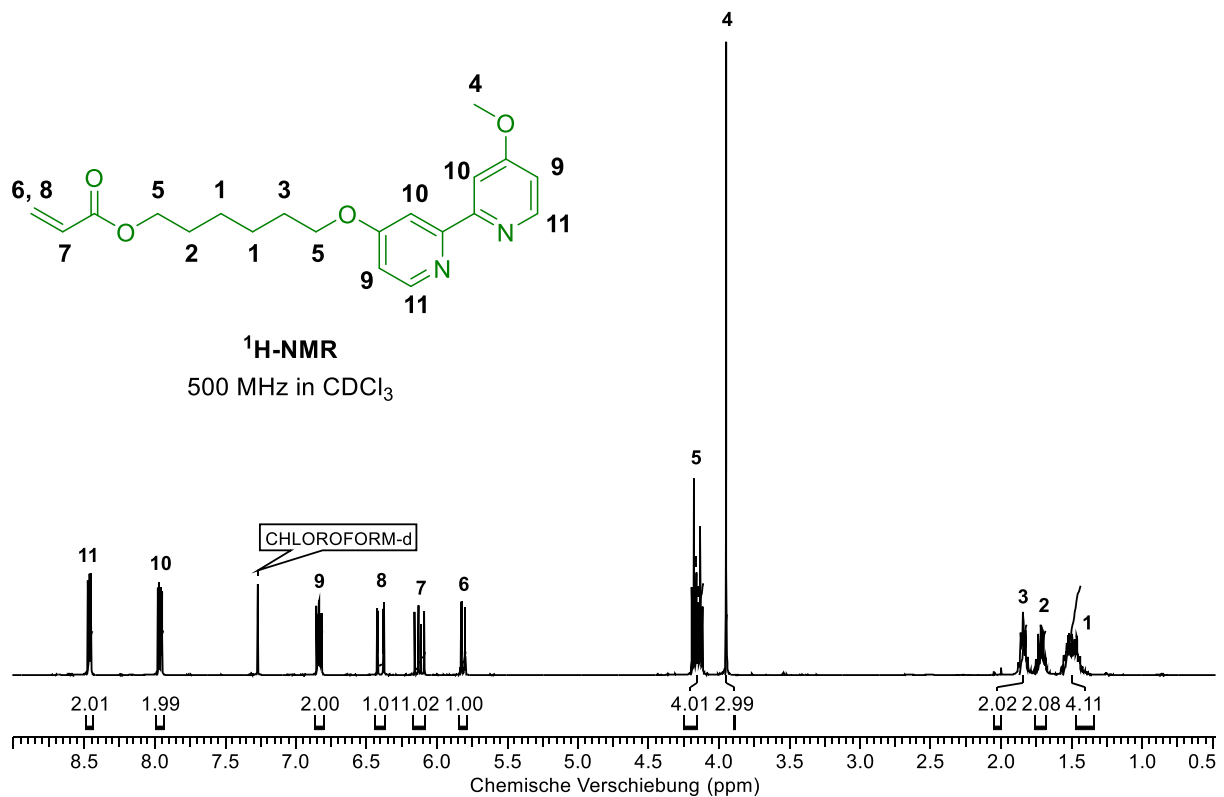
#### 4 Cu(I)/N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen

Die Acrylatfunktionalisierung von **L3** erfolgte über eine SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion mit Acryloylchlorid.



**Schema 47:** Synthese von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat (**bpyAc**).

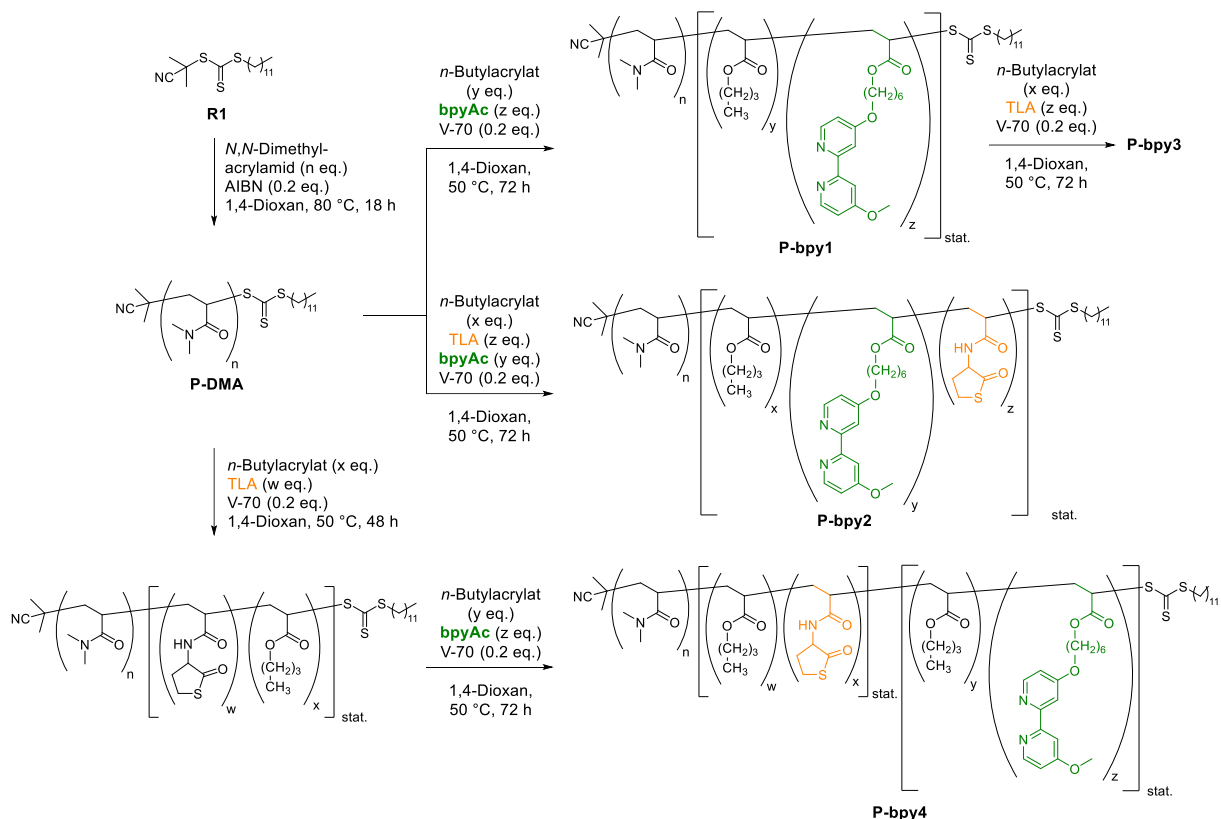
Das finale Acrylatmonomer **M3** wurde mit einer guten Ausbeute und in guter Reinheit erhalten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **M3** ist in folgender Abbildung dargestellt.



**Abbildung 23:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat (**bpyAc**) in CDCl<sub>3</sub> (500 MHz).

## 4.3.2 Polymersynthese und -analytik

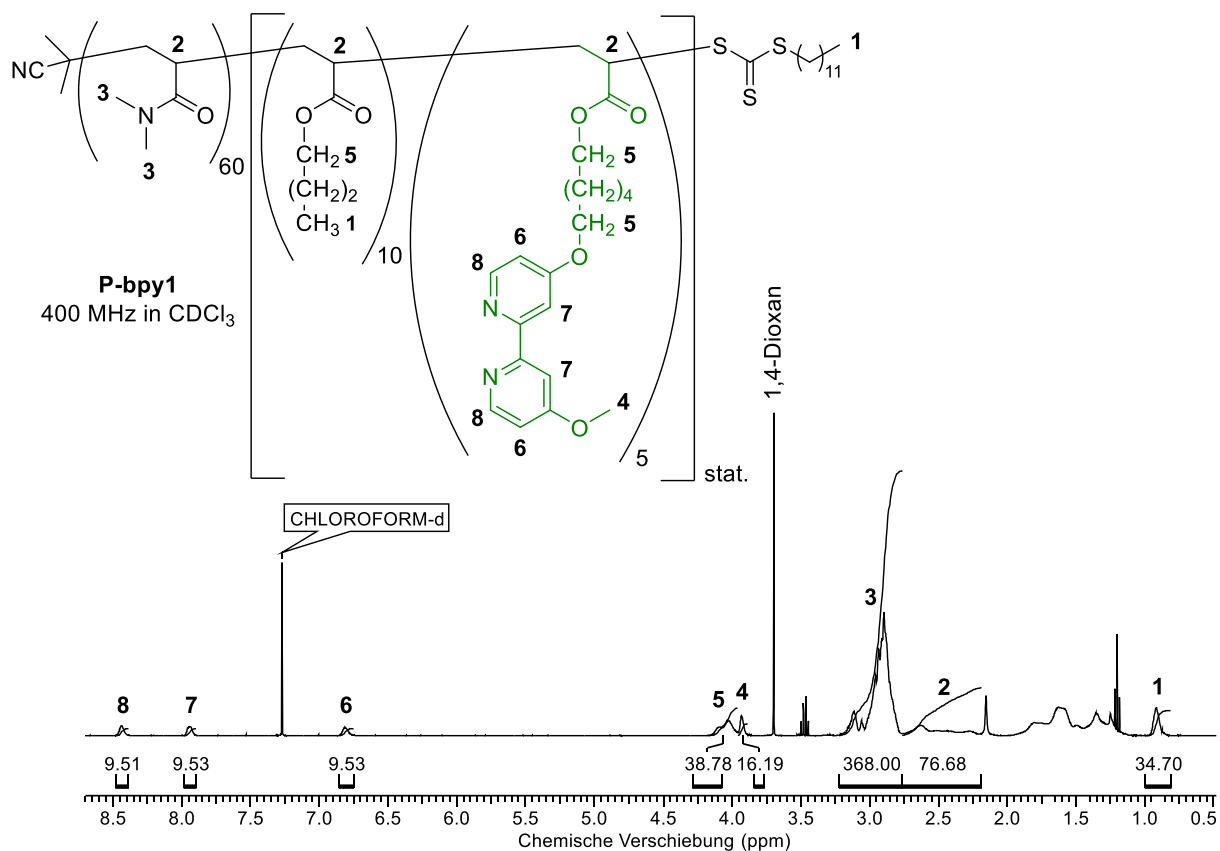
Die Synthese bipyridinhaltiger, amphiphiler Blockcopolymerer erfolgte über RAFT-Polymerisationen, ausgehend vom RAFT-Reagenz **R1** und daraus resultierenden Poly(*N,N*-Dimethylacrylamid)en unterschiedlicher Längen. Es wurden dabei vier Polymere mit verschiedenen Monomerkombinationen und Architekturen angestrebt (Schema 48). Die Polymere **P-bpy1** entsprechen einem einfachen amphiphilen Aufbau in Form eines Diblockcopolymerer mit dem Katalysator im hydrophoben Teil. Die weiteren Polymere sollten Thiolactonfunktionalitäten für eine spätere Vernetzung aufweisen. Für **P-bpy2** wurde der hydrophobe Teil um die Thiolactonfunktionalität erweitert, welche durch statistische Copolymerisation der drei Monomere erreicht wurde. Parallel wurde **P-bpy1** um einen dritten Block, bestehend aus dem Thiolactonmonomer und *n*-Butylacrylat, erweitert und somit in ein Triblockcopolymer überführt. **P-bpy4** weist im Vergleich zu **P-bpy3** vertauschte, hydrophobe Polymerblöcke auf.



**Schema 48:** Syntheschema der amphiphilen, bipyridinfunktionalisierten Di- und Triblockcopolymerer **P-bpy1-4**.

Zunächst erfolgte die Synthese der einfachen, katalysatorfunktionalisierten Diblockcopolymerer **P-bpy1**. Es wurden dabei Polymere gleicher Architektur, jedoch mit unterschiedlichen Längen und Polymerisationsgraden von sowohl hydrophilem als auch hydrophobem Teil synthetisiert, um dessen Auswirkungen auf die Mizellbildung zu

untersuchen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P-bpy1** ist dabei repräsentativ für die weiteren strukturell ähnlichen Polymere **P-bpy-1a** und **P-bpy1b** dargestellt (Abbildung 24). Es sind insbesondere die drei charakteristischen aromatischen Bipyridinsignale **6**, **7** und **8** im Bereich von 6.81-8.44 ppm zu erkennen sowie die zugehörige Methylgruppe **4** zu erkennen. Es wurde die angestrebte Zusammensetzung von zehn Einheiten *n*-Butylacrylat und fünf Einheiten des Bipyridinliganden erreicht.



**Abbildung 24:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P-bpy1** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

**P-bpy1** und die strukturell ähnlichen Polymere **P-bpy1a** und **P-bpy1b** wurden weiterhin per GPC- und DLS-Messungen analysiert und die analytischen Daten in Tabelle 7 zusammengefasst. Es konnten drei Polymere mit absteigender Anzahl immobilisierter Bipyridineinheiten erhalten werden. Die per GPC-Messungen erhaltenen, mittleren Molmassen zeigen dabei leichte Abweichungen zu den  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmten Molmassen, sind jedoch in akzeptabler Übereinstimmung unter Berücksichtigung der erhöhten Monomerdiversität im Vergleich zum linearen Standard. Die Dispersitäten sind ebenfalls mit 1,11 bis 1,34 für Diblockcopolymeren in einem guten Bereich und nur leicht erhöht im Vergleich zu den P-DMA-Precursorpolymeren. Die Erhöhung der Anzahl immobilisierter Bipyridineinheiten resultiert erwartungsgemäß in größeren hydrodynamischen Durchmessern der aggregierten Polymere in Wasser. Mit einer Verdoppelung der hydrodynamischen

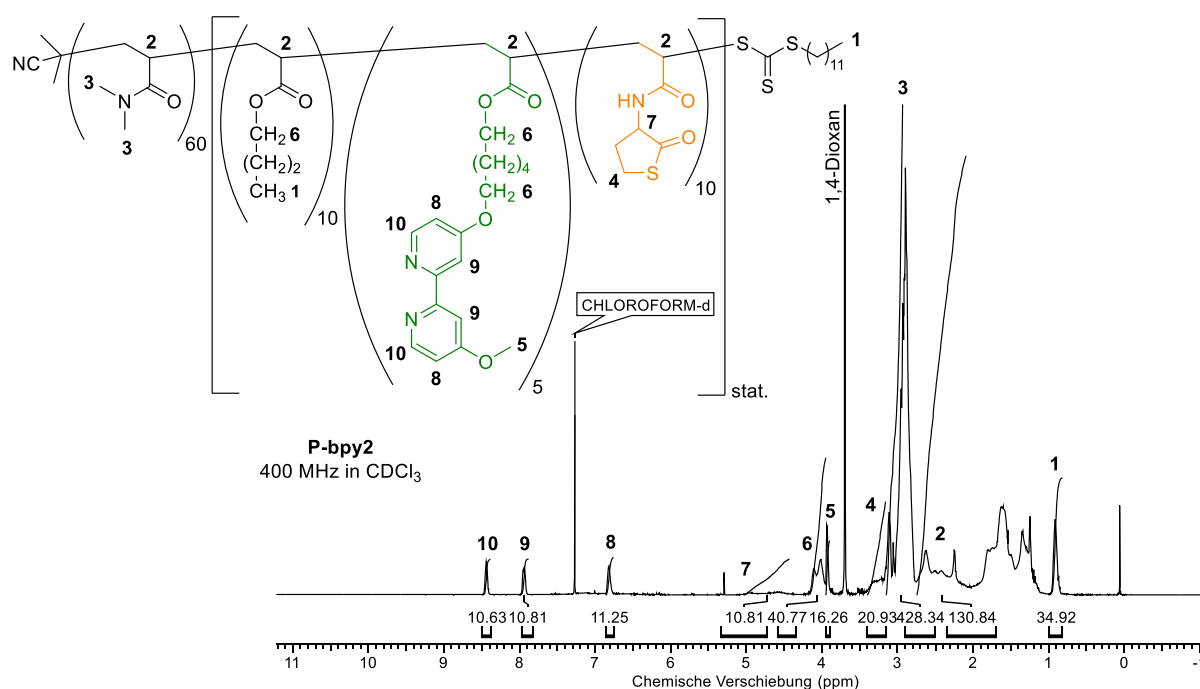
Durchmesser von **P-bpy1b** (eine Einheit Bipyridin) im Vergleich zu **P-bpy1** (fünf Einheiten Bipyridin) ist dieser Einfluss jedoch deutlich stärker als erwartet.

**Tabelle 7:** Analytische Daten der Polymere **P-bpy1**, **P-bpy1a** und **P-bpy1b** und der zugehörigen Precursorpolymere.

| Polymer                   | Polymer-zusammensetzung <sup>a)</sup>                                   | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, H_2O}$ <sup>c)</sup> [nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------------------|---|---|---|-------------------------------|----------------------------------|---|
| <b>P-DMA<sub>60</sub></b> | DMA <sub>60</sub>   | 6290  | 4380  | 1,16                          | -                                | -   |
| <b>P-bpy1</b>             | DMA <sub>60</sub> (Bu <sub>10</sub> Bpy <sub>5</sub> ) <sub>stat.</sub> | 9354  | 7700  | 1,25                          | 30 ± 5                           | 0,26 ± 0,001                                |
| <b>P-DMA<sub>64</sub></b> | DMA <sub>64</sub>   | 6691  | 6770  | 1,15                          | -                                | -   |
| <b>P-bpy1a</b>            | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 8173  | 7700  | 1,34                          | 17 ± 2                           | 0,21 ± 0,031                                |
| <b>P-DMA<sub>70</sub></b> | DMA <sub>70</sub>   | 7583  | 9300  | 1,08                          | -                                | -   |
| <b>P-bpy1b</b>            | DMA <sub>70</sub> (Bu <sub>9</sub> Bpy <sub>1</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 8746  | 10230   | 1,11                          | 14 ± 1                           | 0,23 ± 0,041                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die Synthese von **P-bpy2** erfolgte analog, das Thiolactonmonomer wurde jedoch als weiteres Monomer dem Polymerisationsgemisch zugegeben. Der angestrebte Polymerisationsgrad von jeweils zehn Einheiten *n*-Butylacrylat und Thiolactonacrylat sowie fünf Bipyridineinheiten konnte <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden (Abbildung 25).



**Abbildung 25:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-bpy2** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Das Signal **4** ist dabei der Methylengruppe direkt am Thiolacton-Schwefelatom zuzuordnen und das am verknüpfenden Kohlenstoffatom gebundene Wasserstoffatom entspricht, durch Amin und Carbonylgruppe etwas tieffeldverschobener, dem Signal **7**. Wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben, ist zur Quantifizierung hier jedoch Signal **4** zu bevorzugen, da das Signal **7** sehr breit ist und aufgrund seiner Basisliniennähe nur eingeschränkt verlässliche Integralwerte liefert. Um die Qualität der Copolymerisation besser beurteilen zu können, wurden ebenfalls GPC- und DLS-Messungen des Polymers durchgeführt (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Analytische Daten der Polymers **P-bpy2** und des zugehörigen Precursorpolymers.

| P                         | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>   | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{\text{GPC}}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup><br>[nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> |
|---------------------------|--|---|---|--------------------------------|---|---|
| <b>P-DMA<sub>70</sub></b> | DMA <sub>70</sub>  | 7280  | 6230  | 1,08                           | -   | -   |
| <b>P-bpy2</b>             | DMA <sub>70</sub> (BU <sub>10</sub> Bpy <sub>5</sub> -TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub> | 12054   | 10620   | 1,22                           | 30 ± 4  | 0,28 ± 0,007                                    |

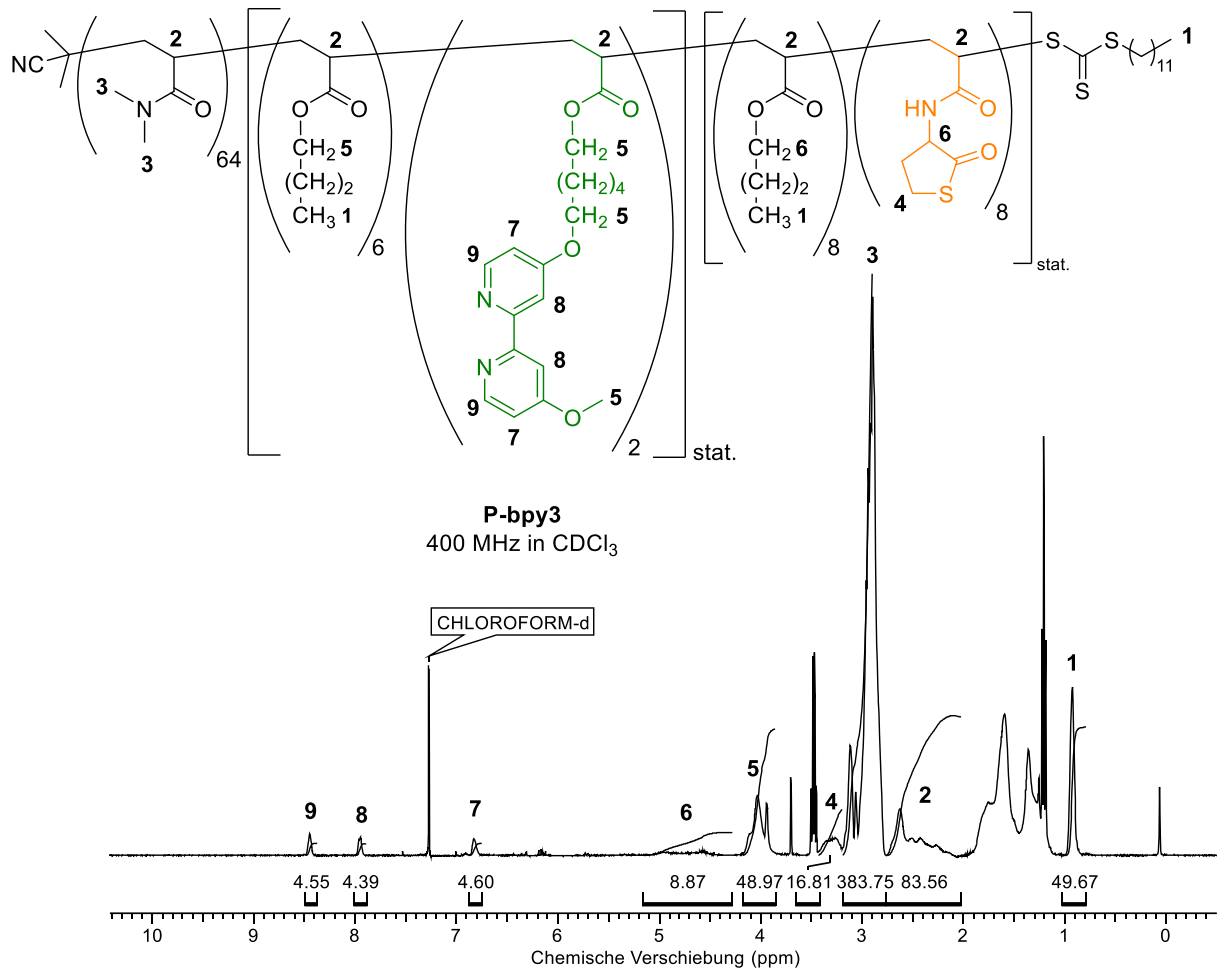
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Sowohl per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie als auch per GPC-Messungen ist eine deutliche Erhöhung der mittleren Molmasse zu beobachten. Die Dispersität ist unter Berücksichtigung des statistischen Blocks, bestehend aus drei unterschiedlichen Monomeren, mit 1,22 sehr gut und nur moderat erhöht im Vergleich zum Precursorpolymer. Dies deutet auf eine gleichmäßig statistische Polymerisation hin, kann aber an dieser Stelle nicht eindeutig nachgewiesen werden. Nach Lösen des Polymers in Wasser konnten ebenfalls Aggregate per DLS-Messungen detektiert werden, welche den von **P-bpy1** gebildeten Aggregaten durch nahezu identische hydrodynamische Durchmesser sehr ähneln. Der Einbau der zehn Thiolactoneinheiten scheint daher nur einen minimalen Einfluss auf die Mizellgröße zu haben.

Um eine definiertere Verteilung bzw. Separation von Katalysator- und Vernetzungsblock zu erreichen, wurde das Triblockcopolymer **P-bpy3** synthetisiert, indem **P-bpy1a** durch eine weitere RAFT-Polymerisation mit *n*-Butylacrylat und dem Thiolactonacrylat um einen dritten Block erweitert wurde. Es wurde an dieser Stelle gezielt das Polymer **P-bpy1a** mit einer mittleren Anzahl Bipyridineinheiten gewählt, um die Zugänglichkeit der aktiven RAFT-Endgruppen während der Polymerisation zu gewährleisten. Es wurde weiterhin eine Copolymerisation mit *n*-Butylacrylat durchgeführt, um Abstand zwischen den einzelnen funktionellen Monomeren zu generieren. Dadurch wird sichergestellt, dass sowohl der Bipyridinligand als auch das Thiolacton für spätere Funktionalisierungen zugänglich bleiben. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-bpy3** zeigt einen Polymerisationsgrad von jeweils acht

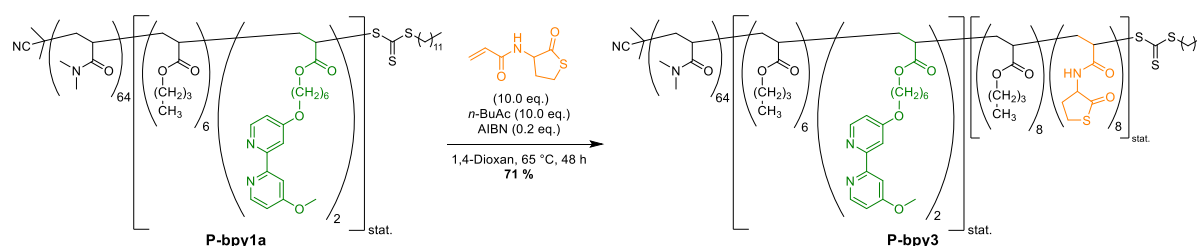


Einheiten für *n*-Butylacrylat und Thiolactonacrylat, angestrebt waren jeweils zehn Einheiten (Abbildung 26).



**Abbildung 26:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-bpy3** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

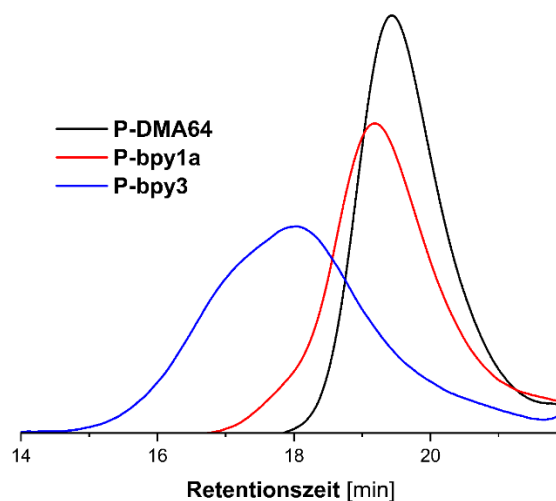
Dies ist für eine RAFT-Drittblockpolymerisation ein gutes Ergebnis, da mit zunehmender Blockzahl bzw. Polymerisationen auch die Anzahl aktiver RAFT-Endgruppen abnimmt.<sup>[56]</sup> Die analytischen Daten im Vergleich zu den Precursorpolymeren sind in Tabelle 9 dargestellt. Die per GPC-Messungen ermittelte mittlere Molasse von **P-bpy3** liegt etwas höher, was auf die bereits genannten Gründe zurückzuführen ist. Auffällig ist hier jedoch die im Vergleich zu anderen in dieser Arbeit hergestellten Blockcopolymeren hohe Dispersität. Dies könnte auf eine nicht gleichmäßig statistische Copolymerisation bzw. sehr ungleichmäßige Copolymerisation des dritten Blocks hindeuten. Andererseits konnten beispielsweise bei dem nur thiolactonfunktionalisierten Polymer **P-TL2** aus Kapitel 3.3 keine solchen Auffälligkeiten festgestellt werden. Hier handelt es sich jedoch um ein Triblockcopolymer mit bereits moderat hoher Dispersität des Precursorpolymers **P-bpy1a**. Dies spiegelt sich auch in den DLS-Messungen der gebildeten Aggregate in Wasser wider. Die hydrodynamischen Durchmesser sind mehr als verdoppelt worden, weisen aber auch eine recht hohe Standardabweichung auf.

**Tabelle 9:** Analytische Daten des Polymers **P-bpy3** und der zugehörigen Precursorpolymere.

| Polymer                   | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>   | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------------------|--|---|---|-------------------------|--|---|
| <b>P-DMA<sub>64</sub></b> | DMA <sub>64</sub>  | 6691  | 6770  | 1,15                    | -  | -   |
| <b>P-bpy1a</b>            | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 8173  | 7700  | 1,34                    | 17 ± 2   | 0,21 ± 0,021                                |
| <b>P-bpy3</b>             | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> -(Bu <sub>8</sub> TLA <sub>8</sub> ) <sub>stat.</sub> | 10568   | 14570   | 1,86                    | 37 ± 9   | 0,31 ± 0,020                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Möglicherweise tritt hier aber auch eine unerwartete Nebenreaktion, hervorgerufen durch die Thiolactonfunktionalität, auf. Um dies zu beurteilen, sind die GPC-Eluogramme der entsprechenden Polymere in Abbildung 27 dargestellt. Die Eluogramme spiegeln deutlich die Ergebnisse wider. Während von **P-DMA<sub>64</sub>** nach **P-bpy1a** noch keine Auffälligkeiten und eine moderate Verschiebung des Peakmaximums zu beobachten sind, zeigt **P-bpy3** ein sehr stark verbreitertes Signal sowie eine leichte hochmolekulare Schulter. Da eine solche Beobachtung zuvor nicht aufgetreten ist, liegt die Vermutung nahe, dass hier eine Wechselwirkung zwischen den Bipyridinaminen und dem Thiolacton aufgetreten sein könnte. Da das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum keine Auffälligkeiten zeigte, scheint sich hier möglicherweise eine zweite Polymerspezies gebildet zu haben, welche die hochmolekulare Schulter hervorruft und zu einer Molmasse führt, die deutlich über der theoretisch erwarteten Molmasse liegt. Da diese Nebenreaktion bzw. vorzeitige Öffnung der Thiolactonringe bevorzugt abzulaufen schien, wurde versucht, die hydrophoben Blöcke vertauscht aufzubauen.



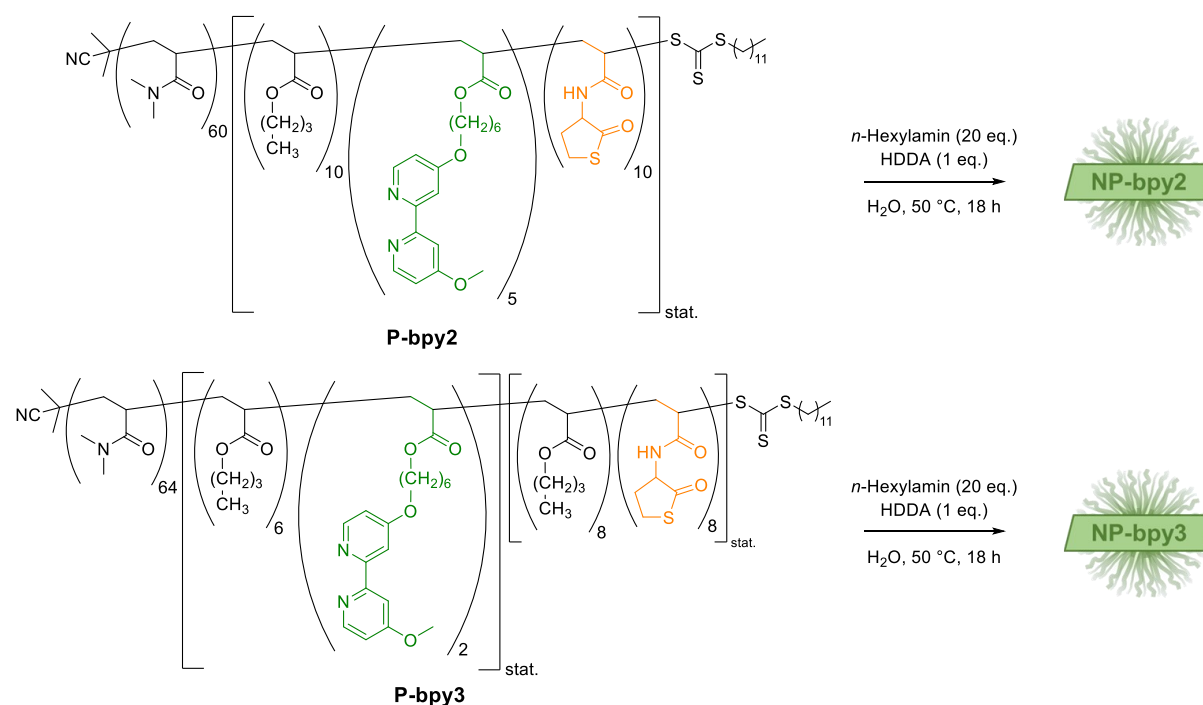
**Abbildung 27:** GPC-Eluogramme von **P-DMA<sub>64</sub>**, **P-bpy1a** und **P-bpy3** (3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).

Die Polymerisation der im Vergleich zu **P-bpy3** umgekehrten Polymerarchitektur des hydrophoben Blocks blieb jedoch in mehreren Versuchen erfolglos, lediglich das Precursorpolymer wurde zurückgewonnen und das Triblockcopolymer **P-bpy4** konnte nicht erfolgreich synthetisiert werden. Im weiteren Verlauf wurden daher die Polymere **P-bpy2** und **P-bpy3** benutzt.

## 4.3.3 Nanopartikelsynthese und -analytik

Die Synthese der bipyridinfunktionalisierten Polymere erfolgte unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.3 erhaltenen Erkenntnisse über die zweistufige Vernetzung durch Ringöffnung der Thiolactone und anschließender Thiol-En-Reaktion zwischen den *in-situ* gebildeten Thiolen und einem Diacrylatvernetzer. Die erhaltenen Nanopartikel wurden per GPC- und DLS-Messungen charakterisiert und quantifiziert (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Synthese und analytische Daten der bipyridinfunktionalisierten Nanopartikel **NP-bpy2**, **NP-bpy3** und der zugehörigen Precursorpolymere.

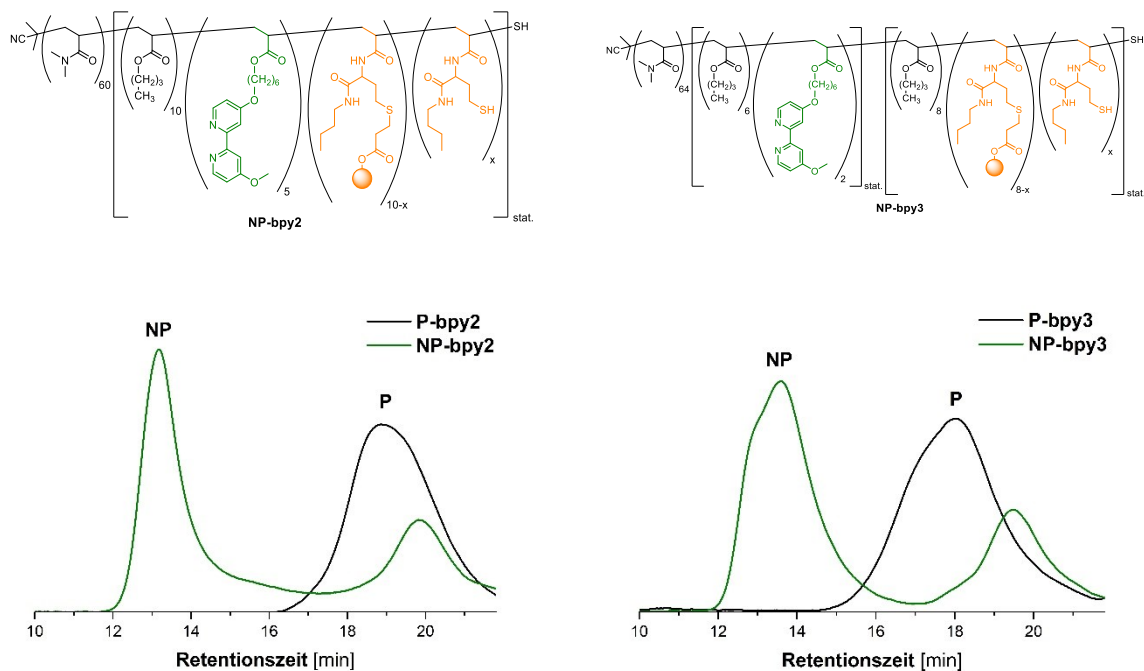


| P/NP           | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP <sup>c</sup> [%] | NP <sub>ref</sub> <sup>d</sup> [%] |
|----------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>P-bpy2</b>  | 30 ± 4               | 0,28 ± 0,007   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-bpy2</b> | 44 ± 11              | 0,25 ± 0,008   | 54 ± 8                 | 0,26 ± 0,008     | <b>71</b>           | <b>70</b>                          |
| <b>P-bpy3</b>  | 37 ± 9               | 0,31 ± 0,020   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-bpy3</b> | 42 ± 9               | 0,23 ± 0,010   | 41 ± 8                 | 0,24 ± 0,020     | <b>72</b>           | <b>69</b>                          |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Die erhaltenen Nanopartikel weisen mit ca. 70 Prozent eine um etwa zehn Prozent niedrigere Vernetzungseffizienz im Vergleich zu den unfunktionalisierten Nanopartikeln aus Kapitel 3.3

auf. Dies ist möglicherweise auf die erhöhte Komplexität der Precursorpolymere und eventuelle Nebenreaktionen bei der Vernetzung in Kombination mit dem Bipyridinliganden zurückzuführen. Die per DLS-Messungen ermittelten hydrodynamischen Durchmesser sind in Wasser etwas größer. Dies ist auf die Vergrößerung des hydrophoben Kerns durch die Öffnung der Thiolactonringe mit *n*-Hexylamin zurückzuführen. In Methanol sind die Partikel ebenfalls stabil und es konnten für **NP-bpy2** etwas größere bzw. für **NP-bpy3** ähnlich große Partikel wie in Wasser detektiert werden. Interessanterweise konnten unter Verwendung der Precursorpolymere unterschiedlicher Architektur und Qualität ähnliche Ergebnisse für die daraus erhaltenen Nanopartikel erhalten werden. **P-bpy3** zeigte in vorherigen GPC-Messungen eine stark verbreiterte Kurve und somit eine uneinheitliche Molmasse. Bei Betrachtung der GPC-Elugramme ist zu erkennen, dass sich die hochmolekulare Schulter von **P-bpy3** ebenfalls in den daraus resultierenden Nanopartikeln **NP-bpy3** widerspiegelt. Dies spricht für verschiedene vernetzbare Polymerspezies, welche in unterschiedlich großen Nanopartikeln resultieren (Abbildung 28).



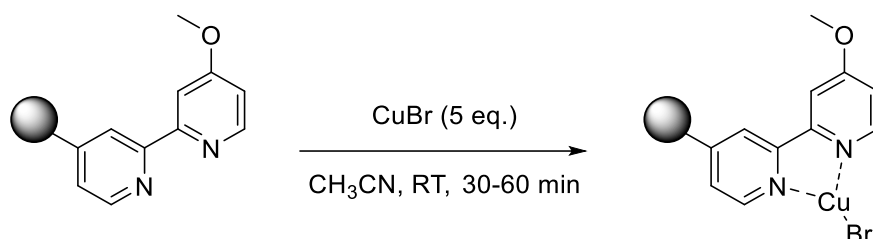
**Abbildung 28:** GPC-Elugramme von **P-bpy2/NP-bpy2** (links) und **P-bpy3/NP-bpy3** (rechts) (3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).

Auffällig ist bei beiden Messungen, dass das nicht-vernetzte Polymer in beiden Fällen nach einer deutlich höheren Retentionszeit eluiert und somit eine deutlich geringere Molmasse aufweist, als das Precursorpolymer. Dies spricht, wie im vorherigen Kapitel erwähnt, dafür, dass hier überwiegend nicht-vernetzbar Polymere, wie z.B. **P-DMA**, zurückbleiben. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache fällt die effektive Vernetzungseffizienz in Bezug auf die tatsächlich vernetzbaren Polymere in Realität deutlich höher bis quantitativ aus. Die

Nanopartikel **NP-bpy2** zeigen eine engere Molmassenverteilung als **NP-bpy3** mit einem Peakmaximum bei 13 Minuten Retentionszeit (Abbildung 28, links). Andererseits ist die Basislinientrennung zwischen Nanopartikel- und Polymersignal für **NP-bpy3** etwas ausgeprägter (Abbildung 28, rechts). Des Weiteren spiegelt sich die leichte hochmolekulare Schulter des Precursorpolymers **P-bpy3** bei 18 Minuten Retentionszeit ebenfalls im Nanopartikelsignal bei 13-14 Minuten Retentionszeit wider (Abbildung 28, rechts). Dies deutet darauf hin, dass unterschiedlich große Precursorpolymere nach der Vernetzung in ebenfalls unterschiedlich großen Nanopartikeln resultieren. Ebenfalls ist eine Ausbildung von Mischmizellen bestehend aus unterschiedlich langen Polymeren denkbar. Im Allgemeinen zeigen die so erhaltenen Nanopartikel jedoch keine stark ausgeprägten Auffälligkeiten, die sie ungeeignet für eine Anwendung in der Katalyse machen würden.

#### 4.3.4 Anwendung bipyridinfunktionalisierter Polymere und Nanopartikel in der Katalyse

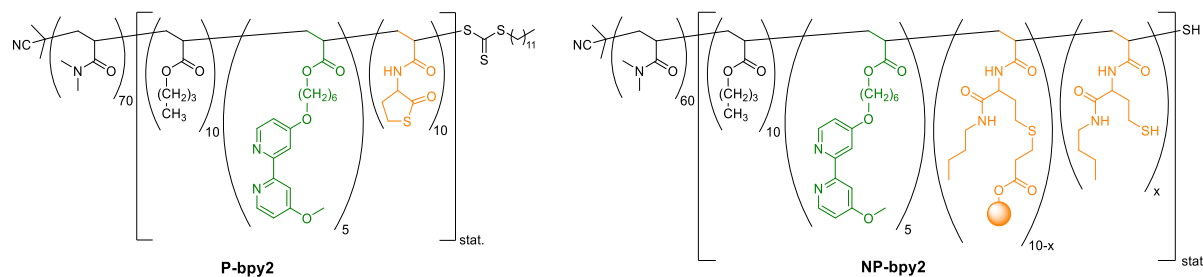
Die in Kapitel 4.3.2 dargestellten, bipyridinfunktionalisierten Polymere und Nanopartikel stellen lediglich makromolekulare Liganden dar, sodass diese vor der Anwendung in der Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierten aeroben Oxidation von Alkoholen mit dem Kupfersalz komplexiert werden müssen. Die Komplexbildung erfolgte dabei stets unter Verwendung äquimolarer Mengen Katalysator bezogen auf die im Polymer vorhandenen Ligandeneinheiten.



**Schema 49:** Komplexbildung der bipyridinfunktionalisierten Polymere mit einem Kupferkatalysator.

Die Komplexbildung kann sowohl *in-situ* vor der eigentlichen Katalyse als auch im größeren Ansatz zur Lagerung und späteren Verwendung erfolgen. Die Lagerung erfolgte dabei stets als Lösung in Acetonitril, analog zu der lagerstabilen Reaktionslösung mit niedermolekularen Komponenten nach STAHL *et al.*<sup>[43]</sup> ohne feststellbaren Aktivitätsverlust. Für den Einsatz in der miszellaren Katalyse bzw. der Katalyse mit kernvernetzten Nanopartikeln wurde das organische Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Wasser gelöst.

Um den Einfluss der Kupferkomplexbildung auf die Aggregatbildung zu untersuchen, wurden wässrige Lösungen des Polymers **P-Bpy2** und des Nanopartikels **NP-Bpy2** unter inerte Vorkoordination mit Kupfer(I)bromid in Acetonitril für 30 min und anschließender Entfernung des Lösungsmittels und erneutem Lösen in Wasser hergestellt. Diese Lösungen wurden bei unterschiedlichen Konzentrationen anhand von DLS-Messungen untersucht und mit den nichtfunktionalisierten Polymeren bzw. Nanopartikeln verglichen (Tabelle 11).

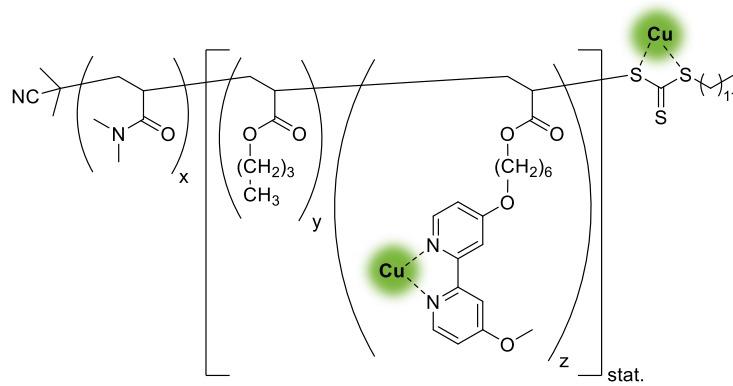
**Tabelle 11:** Hydrodynamische Durchmesser des bipyridinfunktionalisierten Polymers **P-Bpy2** und des Nanopartikels **NP-Bpy2** vor und nach Kupferkomplexierung bei 1 und 5 mM Lösungen in Wasser.

| Polymer           | c [mM] | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$   |
|-------------------|--------|----------------------|------------------|
| <b>P-Bpy2</b>     |        | $30 \pm 4$           | $0,28 \pm 0,007$ |
| <b>P-Bpy2-Cu</b>  | 1      | $6 \pm 3$            | $0,34 \pm 0,013$ |
| <b>NP-Bpy2</b>    |        | $42 \pm 9$           | $0,23 \pm 0,014$ |
| <b>NP-Bpy2-Cu</b> |        | $31 \pm 6$           | $0,26 \pm 0,038$ |
| <b>P-Bpy2-Cu</b>  | 5      | $200 \pm 257$        | $0,45 \pm 0,118$ |
| <b>NP-Bpy2-Cu</b> |        | $34 \pm 5$           | $0,26 \pm 0,032$ |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

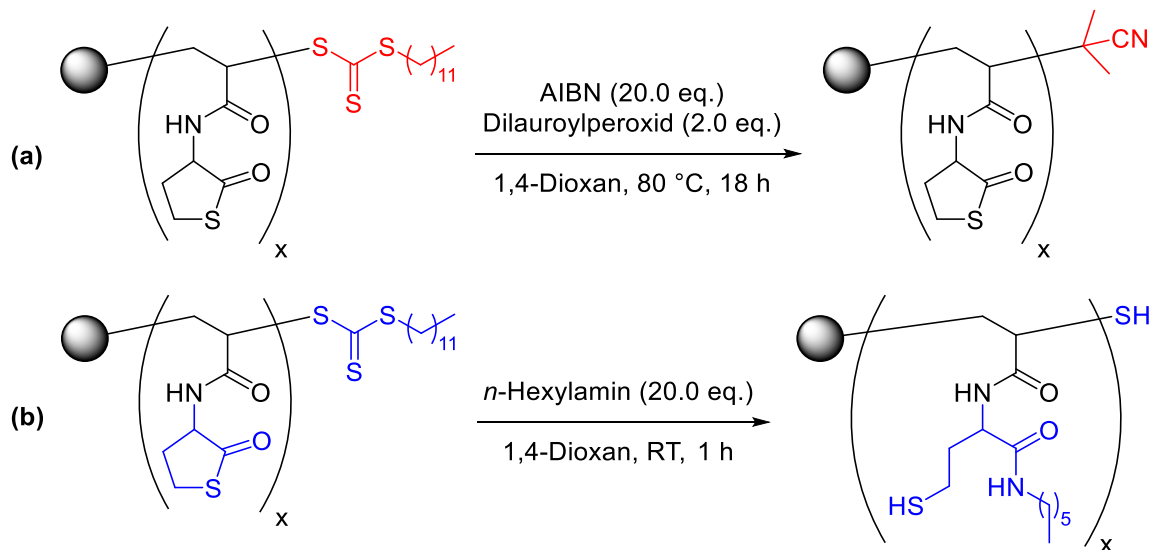
Sowohl die Polymere als auch die Nanopartikel zeigten hinsichtlich der beiden untersuchten Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede. Es konnte jedoch ein leichter Trend zu kleineren hydrodynamischen Durchmessern bei erhöhter Konzentration festgestellt werden. Sobald die Polymere mit dem Kupferkatalysator komplexiert wurden, änderten sich die hydrodynamischen Durchmesser deutlich. Für die komplexierten Polymere **P-Bpy2-Cu** wurden bei 1 mM Konzentration lediglich Aggregate mit einem Drittel der ursprünglichen Größe erhalten, bei 5 mM Konzentration wurden hingegen sehr große und uneinheitliche Aggregate erhalten. Die komplexierten Nanopartikel **NP-Bpy2-Cu** zeigten diesen Effekt nicht und wurden nur minimal kleiner, was aufgrund des stabilisierenden Effekts der Vernetzung auch zu erwarten war. Nicht zu erwarten war hingegen, dass die Kupferkomplexierung in diesem Maße mit der Mizellbildung interferiert. Daher sollte diese im Folgenden genauer untersucht werden. Eine mögliche Ursache könnte eine in Konkurrenz zur Kupfer-Bipyridin-Komplexierung stehende Koordination des Kupfers an die Trithiocarbonatgruppe sein, dessen Auswirkung mit abnehmender Anzahl an eingebauten Bipyridinliganden zunimmt (Abbildung 29).





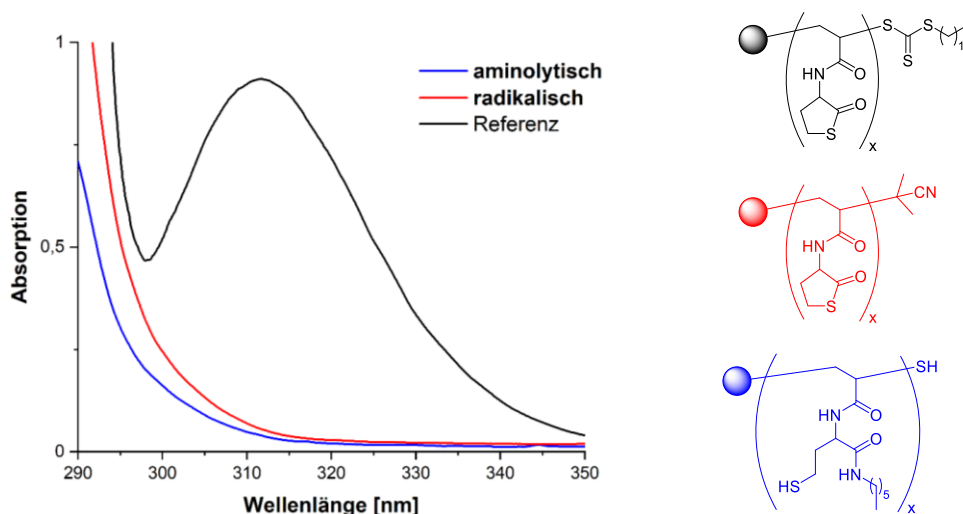
**Abbildung 29:** Mögliche konkurrierende Kupferkoordination der Trithiocarbonatgruppe bei der Komplexierung von Bipyridin-haltigen RAFT-Polymeren.

Um dies zu überprüfen, wurde eine Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe durchgeführt. Dies erfolgte sowohl über eine radikalische als auch über eine aminolytische Reaktion, da insbesondere letztere ebenfalls bei der Ringöffnung des Thiolactons im Rahmen der Vernetzung durch den Überschuss an eingesetztem Monoamin als Nebenreaktion stattfindet (vgl. Kapitel 3.3). Des Weiteren werden bei der aminolytischen Abspaltung ein freies Thiol pro Polymerkette und eines pro Thiolactoneinheit generiert, dessen komplexierende Fähigkeit ebenfalls relevant sein könnte. Beide Methoden und deren Einfluss auf die Thiolactoneinheiten im Polymer sind in folgendem Schema verallgemeinert dargestellt.



**Schema 50:** Radikalische (a) und aminolytische (b) Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe.

Die erfolgreiche Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe lässt sich beispielsweise über UV/Vis-Messungen nachweisen (Abbildung 30).



**Abbildung 30:** UV-Spektrum von **P-Bpy2** vor (schwarz) und nach der radikalischen (rot) und aminolytischen (blau) Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe.

Der charakteristische Absorptionsbereich für Trithiocarbonatgruppen ist für **P-Bpy2** bei ca. 310 nm deutlich zu erkennen. Nach der Reaktion ist in diesem Bereich für beide Methoden keine Absorption mehr vorhanden und die Endgruppenabspaltung kann somit als erfolgreich angesehen werden. Weiterhin änderte sich die charakteristische gelbe Farbe der RAFT-Polymere nach der Abspaltung zu farblos bzw. weiß. Um die nun potenziell nicht mehr vorhandene unerwünschte Kupferkoordination und somit gehinderte Mizellbildung verifizieren zu können, wurden erneut DLS-Messungen der Polymere durchgeführt (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Hydrodynamische Durchmesser der bipyridinfunktionalisierten Polymere nach aminolytischer (**P-Bpy2-SH-Cu**) und radikalischer (**P-Bpy2-AIBN-Cu**) Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe in Wasser.

| Polymer               | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$   |
|-----------------------|----------------------|------------------|
| <b>P-Bpy2-AIBN</b>    | $16 \pm 2$           | $0,19 \pm 0,021$ |
| <b>P-Bpy2-AIBN-Cu</b> | $25 \pm 5$           | $0,22 \pm 0,030$ |
| <b>P-Bpy2-SH</b>      | $22 \pm 2$           | $0,20 \pm 0,026$ |
| <b>P-Bpy2-SH-Cu</b>   | $28 \pm 5$           | $0,27 \pm 0,034$ |

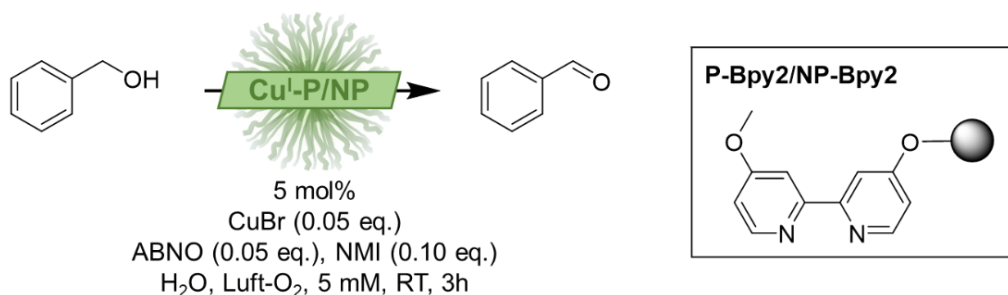
a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die erhaltenen Werte für die hydrodynamischen Durchmesser entsprechen den Erwartungen. Für **P-Bpy2-AIBN** wurden minimal kleinere Werte erhalten, was sich dadurch erklären lässt, dass die hydrophobe C12-RAFT-Endgruppe durch eine AIBN-Endgruppe ersetzt wurde. Für **P-Bpy2-SH** wurden hingegen deutlich größere Werte erhalten, was sich durch die parallel stattfindende Ringöffnung der Thiolactone erklären lässt. Durch die Reaktion mit *n*-Hexylamin werden bis zu sechs C6-Ketten in den hydrophoben Teil des Blockcopolymers eingefügt, was

den hydrophoben Kern der Mizellen deutlich vergrößert. Nach Koordination des Kupferkatalysators wurden für beide Polymere **P-Bpy2-AIBN-Cu** und **P-Bpy2-SH-Cu** etwas größere hydrodynamische Durchmesser erhalten. Dies entspricht ebenfalls den Erwartungen, da sich durch die Bipyridin-Kupfer-Koordination die Abstände der einzelnen Ketten in den Mizellen erhöhen, was zu einer allgemeinen Vergrößerung der Mizelle führt.

Sowohl die Polymere, mit und ohne Endgruppenabspaltung als auch die Nanopartikel wurden im Folgenden im Rahmen der Modellreaktion, der Oxidation von Benzylalkohol, unter den Bedingungen nach STAHL *et al.* hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität untersucht und die Ergebnisse in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 13:** Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des Katalysatorsystems nach STAHL *et al.* in Kombination mit Bipyridin-funktionalisierten Polymeren bzw. Nanopartikeln in Wasser.



| P/NP               | Endgruppenabspaltung / Vernetzung                     | Umsatz [%] <sup>a)</sup> |
|--------------------|---|--------------------------|
| <b>P-Bpy2</b>      | -   | <b>10 ± 6</b>            |
| <b>P-Bpy2-AIBN</b> | radikalische Endgruppenabspaltung                     | <b>24 ± 4</b>            |
| <b>P-Bpy2-SH</b>   | aminolytische Endgruppenabspaltung                    | <b>95 ± 2</b>            |
| <b>NP-Bpy2</b>     | aminolytische Thiolactonöffnung / Thiol-En-Vernetzung | <b>86 ± 5</b>            |

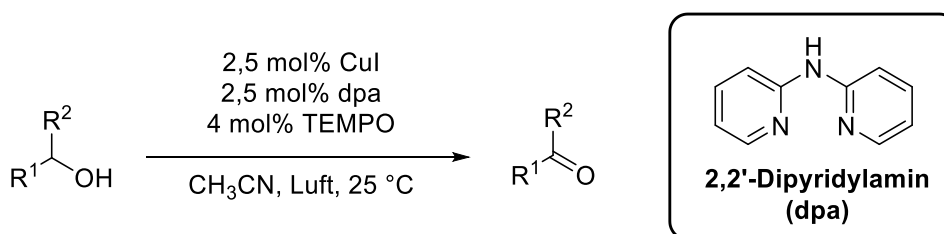
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung, gemittelter Umsatz von drei Katalysen unter identischen Bedingungen.

Der geringe Umsatz von zehn Prozent für das Polymer **P-Bpy2** mit vorhandener Trithiocarbonatgruppe entspricht, nach den zuvor dargestellten Ergebnissen, den Erwartungen. Hier führt einerseits die gehinderte Mizellbildung als auch die konkurrierende Kupferkoordination der Trithiocarbonatgruppe zu einer deutlich eingeschränkten Katalysatoraktivität. Nach radikalischer Endgruppenabspaltung (**P-Bpy2-AIBN**) konnte der Umsatz gesteigert werden, dieser lag mit 24 Prozent jedoch weiterhin deutlich unter den Erwartungen. Für die aminolytische Endgruppenabspaltung (**P-Bpy2-SH**) wurden hingegen nahezu quantitative Umsätze erzielt. Eine Erklärung ist möglicherweise, dass durch den Überschuss an eingesetztem Amin nahezu alle Thiolactone geöffnet wurden und die Katalysatorumgebung im Kern durch den C6-Rest des *n*-Hexylamins deutlich hydrophober

wird. Dies begünstigt einerseits die Mizellbildung und somit die Abschirmung des wasserempfindlichen Katalysators von der wässrigen Umgebung und andererseits die Solubilisierung der Substrate im Mizellkern. Für die Nanopartikel **NP-Bpy2** wurden vergleichbar gute Umsätze erzielt, was ebenfalls durch die hydrophobere Umgebung und die erhöhte Stabilität durch die Vernetzung erklärt werden kann. Die etwas geringere Aktivität im Vergleich zum mizellaren System kann durch eine möglicherweise eingeschränkte Zugänglichkeit des Katalysators im vernetzten Nanopartikelkern erklärt werden.

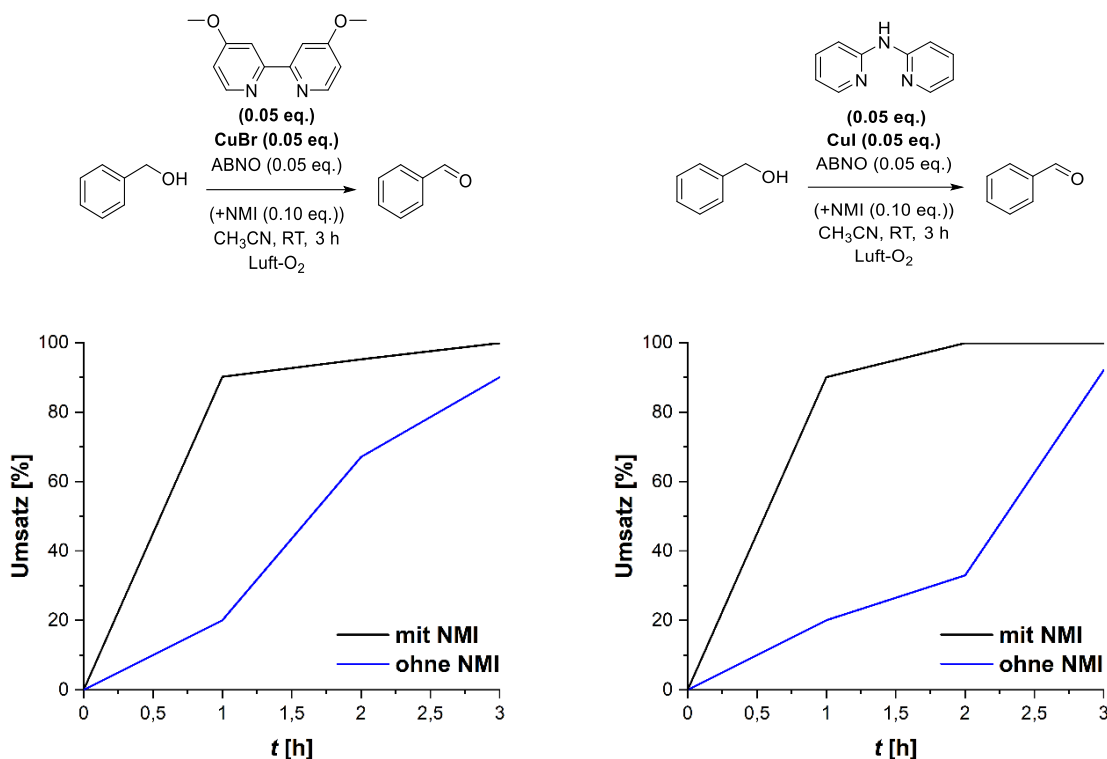
#### 4.3.5 Alternatives Katalysatorsystem: CuI/2,2'-Dipyridylamin/TEMPO

Da sich während der zuvor beschriebenen Katalysen eine potenziell eingeschränkte Hydrolysestabilität des Kupfer(I)bromid/4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin-Systems in mizellarer Umgebung zeigte, welche sich insbesondere bei Anwendung in der Tandemkatalyse mit deutlich längeren Reaktionszeiten negativ auswirken könnte, wurde ein weiteres Kupfer(I)-Katalysatorsystem in Betracht gezogen. REPO *et al.* veröffentlichten 2022 ein alternatives, auf dem STAHL-System basierendes Katalysator/Ligand-System, bestehend aus Kupfer(I)iodid, 2,2'-Dipyridylamin und TEMPO, welches eine explizit höhere Stabilität gegenüber Wasser zeigte (Schema 51).<sup>[57]</sup> Weiterhin konnte die Katalysator-/Ligandkonzentration halbiert, die TEMPO-Konzentration verringert und bei vergleichbaren Umsätzen auf die Zugabe einer Base, üblicherweise NMI, verzichtet werden.



**Schema 51:** CuI/2,2'-Dipyridylamin/TEMPO-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach REPO *et al.*<sup>[57]</sup>

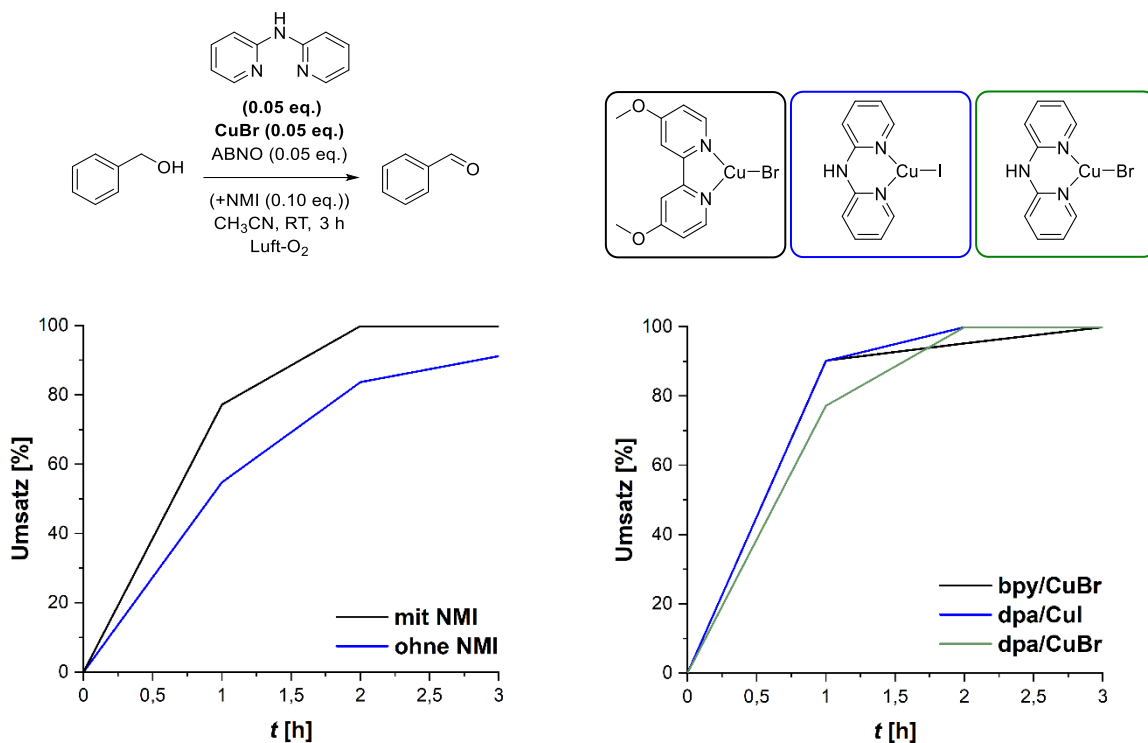
Um die Aktivität insbesondere im Vergleich zum STAHL-System zu überprüfen, wurde die niedermolekulare Modellreaktion der Oxidation von Benzylalkohol in Acetonitril unter Verwendung beider Systeme durchgeführt. Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit wurden die Konzentrationen von Katalysator, Ligand und *N*-Oxylradikal des STAHL-Systems (jeweils 5 mol%) verwendet. Es stellte sich, wie bereits von REPO *et al.* beschrieben, eine längere Inkubationszeit für das CuI/dpa-System heraus. Beide Systeme lieferten jedoch nach einer Reaktionszeit von drei Stunden vergleichbare Umsätze. Um zu überprüfen, ob sich die längere Inkubationszeit auf den fehlenden Cokatalysator NMI zurückführen lässt, wurden beide Reaktionen zusätzlich jeweils mit und ohne den Cokatalysator durchgeführt (Abbildung 31).



**Abbildung 31:** Zeit-Umsatz-Diagramme der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Katalysator-/Ligandkombinationen mit und ohne NMI (10 mol%); **links:** CuBr/4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin/ABNO, **rechts:** CuI/2,2'-Dipyridylamin/ABNO; Probenahme bei 1, 2 und 3 h.

Für das CuBr/bpy-Referenzsystem wurde ohne NMI ein deutlich geringerer Umsatz pro Zeit erzielt. Dies zeigt sich besonders bei Vergleich der Umsätze von 20 und 90 Prozent nach einer Reaktionszeit von einer Stunde. Nach zwei Stunden nimmt der Umsatz ohne NMI zu und die Differenz zum System mit NMI verringert sich mit 67 zu 95 Prozent. Hier zeigt sich ebenfalls, dass beim STAHL-System bereits nach einer Stunde hohe Umsätze erreicht werden, für quantitative Umsätze ist jedoch die dreifache Reaktionszeit nötig. Bei den Untersuchungen zum CuI/dpa-System ließen sich ähnliche Effekte beobachten. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde verhalten sich die Systeme mit ebenfalls 20 und 90 Prozent identisch zum Referenzsystem. Der starke Anstieg im Umsatz nach zwei Stunden bleibt mit 33 Prozent ohne NMI jedoch aus. Dies bestätigt die beschriebene Inkubationszeit dieses Systems. Nach drei Stunden Reaktionszeit werden jedoch ebenfalls sehr hohe Umsätze erreicht. Es konnte somit eindeutig gezeigt werden, dass die Inkubationszeit lediglich durch den fehlenden Cokatalysator hervorgerufen wird und beide Systeme mit NMI vergleichbar schnelle und hohe Umsätze erzielten.

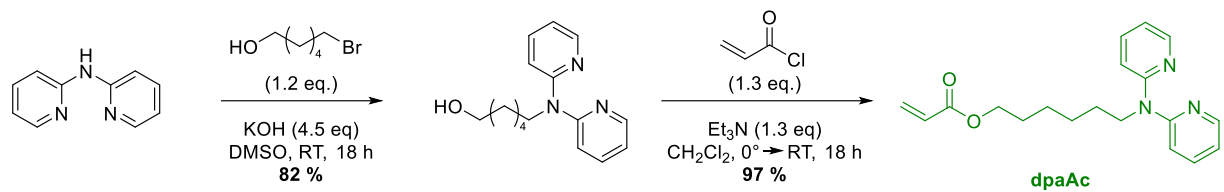
Diese Ergebnisse führten zu der Überlegung, wie sich der dpa-Ligand in Kombination mit Kupfer(I)bromid verhält. Dazu wurden identische Katalysen durchgeführt, ebenfalls mit und ohne NMI (Abbildung 32, links). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden zudem die besten Ergebnisse aller Systeme gegenübergestellt (Abbildung 32, rechts).



**Abbildung 32: links:** Zeit-Umsatz-Diagramm der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des dpa/CuBr-Systems mit und ohne NMI (10 mol%); **rechts:** Vergleich der besten erzielten Ergebnisse jeweils mit NMI (10 mol%); Probenahme bei 1, 2 und 3 h.

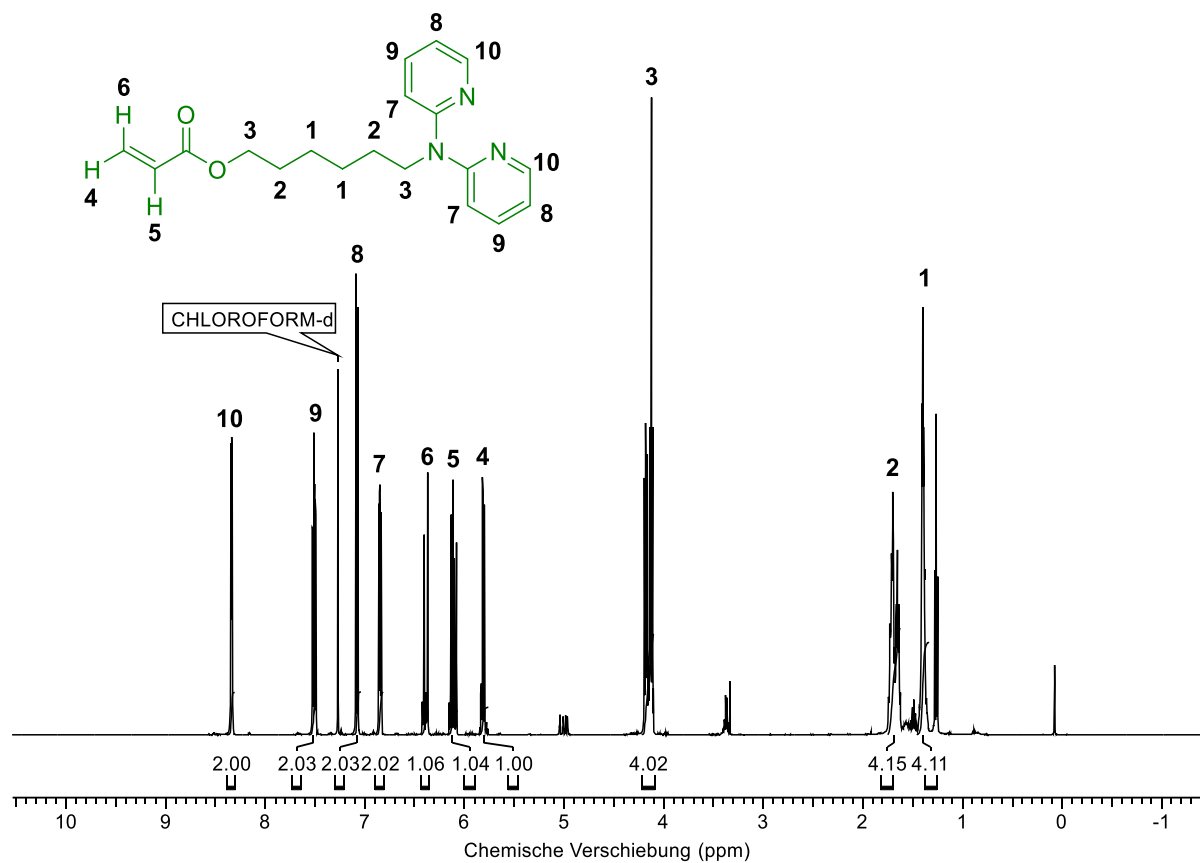
Das dpa/CuBr-System lieferte deutlich bessere und schnellere Umsätze als das dpa/CuI-System, welche durch Zugabe von NMI um weitere 10 bis 20 Prozent gesteigert werden konnten (Abbildung 32, links). Somit lässt sich die auftretende Inkubationszeit ausschließlich auf die Verwendung von Kupfer(I)iodid und den Verzicht auf den Cokatalysator zurückführen. Inwiefern Kupfer(I)iodid oder Kupfer(I)bromid in Bezug auf die Hydrolysestabilität besser geeignet ist, sollte im weiteren Verlauf anhand der dpa-funktionalisierten Nanopartikel untersucht werden. Da beide Systeme vergleichbare Ergebnisse lieferten, wurde im weiteren Verlauf ausschließlich mit dem dpa-Ligand weitergearbeitet, da dieser einen grundlegenden Vorteil hinsichtlich der Immobilisierung in Blockcopolymeren zeigte. Im Vergleich zur einseitigen Entschützung des 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridins, stellt die Funktionalisierung über das sekundäre Amin einen deutlich effizienteren Weg dar.

Um einen polymerisierbaren Liganden zu erhalten, wurde dieser im ersten Schritt in einer nucleophilen Substitution mit 6-Bromhexanol zum resultierenden Alkohol umgesetzt und im zweiten Schritt in einer SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion mit Acryloylchlorid zum Endprodukt umgesetzt (Schema 52).



**Schema 52:** Synthese des 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Acrylatmonomers **dpaAc**.

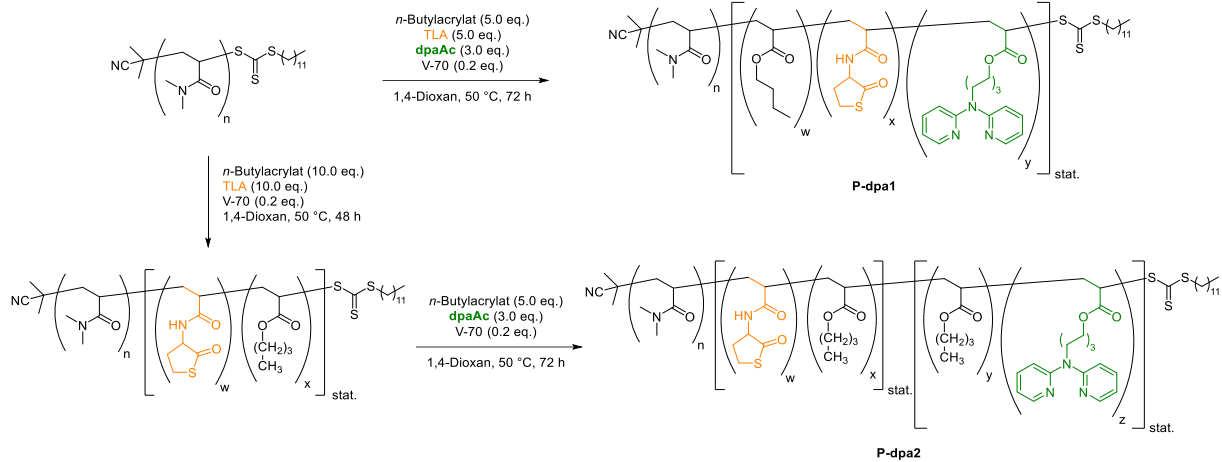
Das Monomer konnte mit einer Gesamtausbeute von 79 Prozent über zwei Stufen in guter Reinheit erhalten werden. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des finalen Monomers ist in der folgenden Abbildung dargestellt.



**Abbildung 33:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **dpaAc** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Im Folgenden wurde analog zum Bipyridinmonomer aus Kapitel 4.3.2 das 2,2'-Dipyridylaminmonomer in den hydrophilen Block der amphiphilen Polymere eingebaut und dazu zwei Syntheserouten angestrebt (Schema 53).





**Schema 53:** 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierte Di- und Triblockcopolymerer **P-dpa1** und **P-dpa2**.

Es wurde in erster Linie die Triblockcopolymerarchitektur des Polymers **P-dpa2** angestrebt, da hier eine bessere Trennung zwischen Vernetzungs- und Katalysatorblock und folglich der Aufbau einer definierteren Blockcopolymerstruktur möglich ist. Dies ist ebenfalls für die spätere Mizellbildung von Vorteil. Es stellte sich jedoch heraus, dass eine erfolgreiche Polymerisation des Monomers ausschließlich über die erste Syntheseroute des Diblockcopolymerer **P-dpa1** möglich war. Eine Ursache für diese Problematik könnte möglicherweise die Zugänglichkeit der aktiven RAFT-Endgruppe für das vergleichsweise große 2,2'-Dipyridylaminmonomer darstellen. Diese sollte im Poly(*N,N*-Dimethylacrylamid) deutlich höher sein sollte als im amphiphilen Prepolymer, welches zudem Aggregate in dem verwendeten Lösungsmittel ausbilden könnte. Ein weiterer Grund könnte die Aminolyse der RAFT-Endgruppe durch die Amine des 2,2'-Dipyridylamins sein. Jedoch konnte das Polymer **P-dpa1** erfolgreich synthetisiert werden und es konnten keine Auffälligkeiten bezüglich der analytischen Daten des Polymers festgestellt werden, welche auf einen vorzeitigen Abbruch der Polymerisation hindeuten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P-dpa1** ist in Abbildung 34 dargestellt.

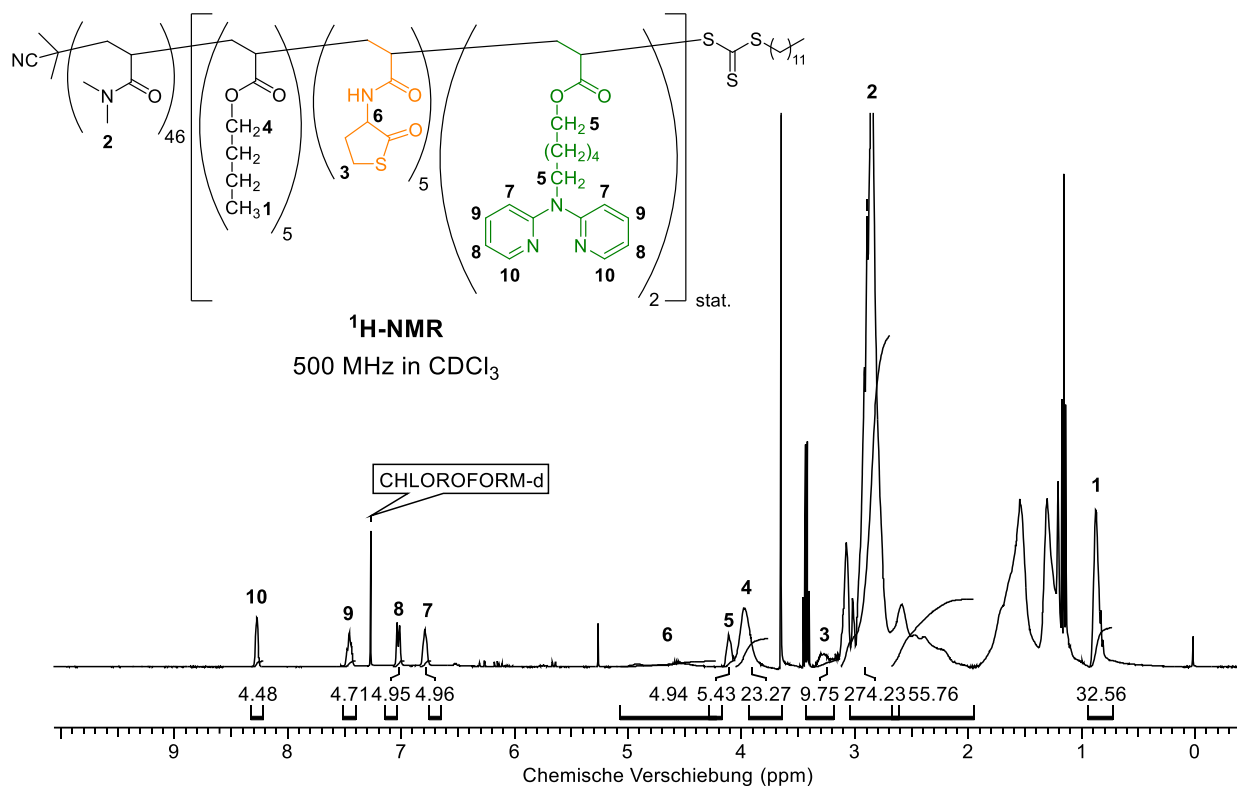


Abbildung 34:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P-dpa1** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Analog zu den vorherigen  $^1\text{H-NMR}$ -Polymerspektren wurden hier ebenfalls nur die eindeutig zuzuordnenden Protonen berücksichtigt. Die Signale **1** und **4** lassen sich dem *n*-Butylacrylat zuordnen, von welchem fünf Einheiten polymerisiert wurden. Das Thiolactonmonomer ist anhand des Signals **3** und des breiten Signals **6** ebenfalls in Form von fünf Einheiten eingebaut worden. Das 2,2'-Dipyridinmonomer konnte ebenfalls erfolgreich mit zwei Einheiten eingebaut werden und die charakteristischen aromatischen Pyridinsignale **7** bis **10** sind vorhanden. Das Polymer wurde weiterhin per GPC- und DLS-Messungen charakterisiert und die analytischen Daten in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Analytische Daten des Prepolymers **P-DMA<sub>46</sub>** und des Diblockcopolymers **P-dpa1**.

| Polymer                   | Polymer-zusammensetzung <sup>a)</sup>   | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{\text{GPC}}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> |
|---------------------------|---|---|---|--------------------------------|--|---|
| <b>P-DMA<sub>46</sub></b> | DMA <sub>46</sub>   | 4907  | 4820  | 1,10                           | -  | -   |
| <b>P-dpa1</b>             | DMA <sub>46</sub> (Bu <sub>5</sub> TLA <sub>5</sub> dpa <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> | 6198  | 7600  | 1,28                           | 19 ± 3   | 0,21 ± 0,034                                    |

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

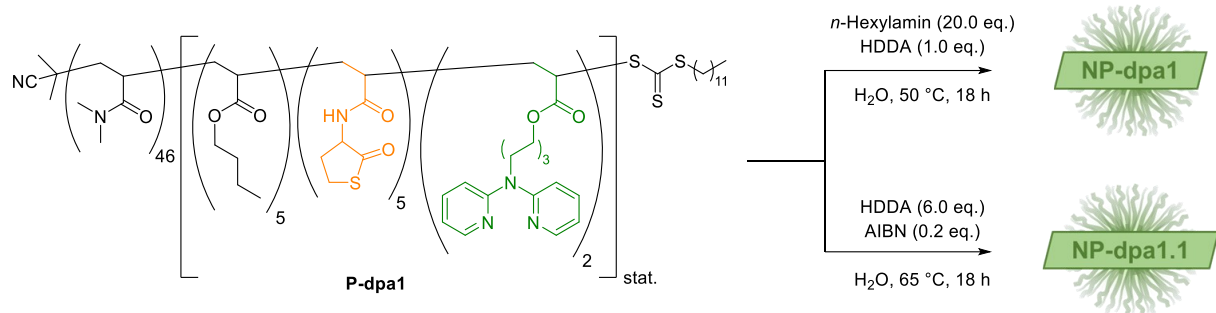
Die per GPC-Messungen erhaltenen mittleren Molmassen des Prepolymers **P-DMA<sub>46</sub>** stimmen sehr gut mit den per  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie erhaltenen mittleren Molmassen überein und es

wurde eine gute Dispersität von 1,10 erhalten. Für das Diblockcopolymer **P-dpa1** weichen die mittleren Molmassen stärker ab, sind aber deutlich größer geworden. Die Abweichung lässt sich hier wieder durch die Verwendung linearer GPC-Standards erklären, welche in ihrer Polymerstruktur stark von dem untersuchten Diblockcopolymer abweichen. Die Dispersität hingegen ist unter Berücksichtigung der Polymerisation von drei unterschiedlichen Monomeren mit 1,28 sehr gut. Die DLS-Messungen zeigten eine deutliche Aggregatbildung mit einem mittleren hydrodynamischen Durchmesser von ca. 19 nm. Somit wurde ein 2,2'-dpa-funktionalisiertes, vernetzbares Polymer erhalten, welches im nächsten Schritt zu kernvernetzten Nanopartikeln vernetzt wurde.

Die Vernetzung erfolgte wieder unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.3 erhaltenen, optimalen Bedingungen und es wurden die Nanopartikel **NP-dpa1** mit einer Vernetzungseffizienz von ca. 80 Prozent erhalten (Tabelle 15). Um die Vorteile der Thiol-En-Vernetzungsmethode hervorzuheben, wurde die Vernetzung zum Vergleich zusätzlich über die bisher in der Arbeitsgruppe genutzte, radikalische Vernetzung über die RAFT-Endgruppe und HDDA durchgeführt und die Nanopartikel **NP-dpa1.1** erhalten. Die per DLS erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser sind im Vergleich zum Precursorpolymer verdoppelt bis verdreifacht. Dies deckt sich mit den vorherigen Beobachtungen und ist auf eine Vergrößerung des hydrophoben Kerns durch sowohl die Ringöffnung als auch die eigentliche Vernetzung zurückzuführen. Beide Nanopartikel sind in Methanol stabil und es konnten Aggregate im Bereich von 44 bis 48 nm detektiert werden. Die Vernetzungseffizienz wurde per GPC-Messungen bestimmt und zeigt signifikante Unterschiede zwischen beiden Vernetzungsmethoden. Während die Vernetzungseffizienz für die Thiol-En-Methode zu knapp 80 Prozent vernetzten Nanopartikeln führt, konnte mit der radikalischen RAFT-Methode lediglich ein nahezu 1:1-Verhältnis zwischen unvernetztem Polymer und vernetztem Nanopartikel erhalten werden. Dies ist, im Vergleich zu den Thiolactoneinheiten im Polymer, eindeutig auf die RAFT-Gruppe als einzige Vernetzungsstelle im Polymer zurückzuführen. Weiterhin auffällig ist der um ca. 20 nm größere hydrodynamische Durchmesser in Wasser. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Vernetzungsstelle am Ende der Polymerkette liegt und somit zu einer Vergrößerung der hydrodynamischen Durchmesser führen. Des Weiteren könnte die Vernetzung durch diese Methode auch deutlich weitmaschiger sein und durch die Position der RAFT-Endgruppe auch ausschließlich am Kettenende geschehen. Weiterhin ist an dieser Stelle das Problem der katalysatorfunktionalisierten, aber nicht vernetzbaren Polymere insbesondere im Hinblick auf die Tandemkatalyse, zu erwähnen. Dieses Problem kann an dieser Stelle jedoch auch weitestgehend durch die Verwendung der Thiol-En-Vernetzungsstrategie umgangen werden,

sodass die Vernetzungseffizienz deutlich höher und die unvernetzten Polymerketten überwiegend unfunktionalisierte **P-DMA**-Ketten sind.

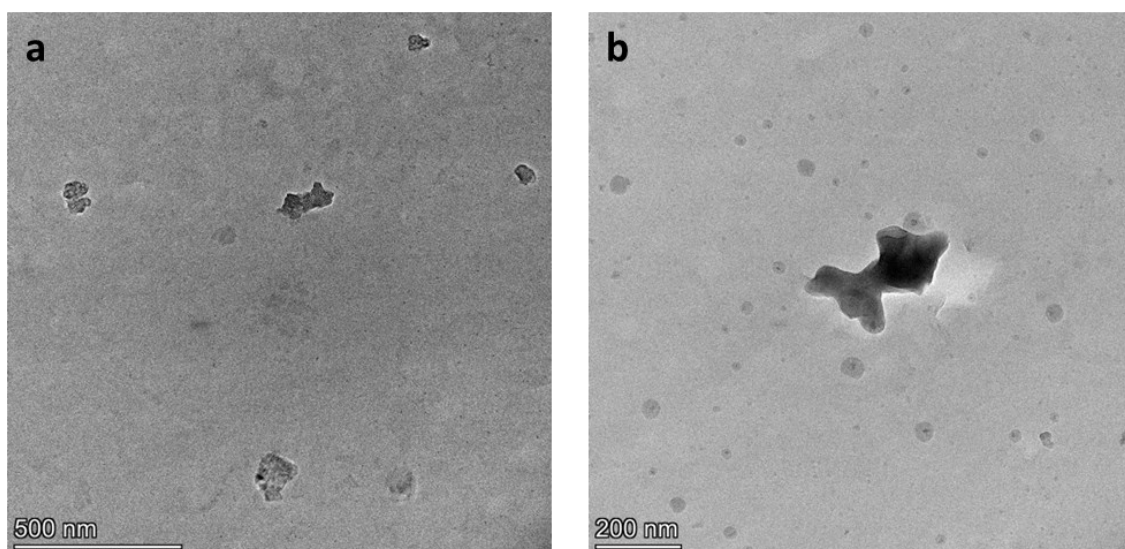
**Tabelle 15:** Synthese und analytische Daten der 2,2'-dpa-funktionalisierten Nanopartikel **NP-dpa1**, **NP-dpa1.1** und des zugehörigen Precursorpolymer **P-dpa1**.



| P/NP             | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP [%] <sup>c</sup> | NP <sub>ref</sub> [%] <sup>d</sup> |
|------------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>P-dpa1</b>    | 19 ± 3               | 0,21 ± 0,034   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-dpa1</b>   | 46 ± 18              | 0,22 ± 0,016   | 44 ± 15,14             | 0,23 ± 0,090     | <b>77</b>           | <b>84</b>                          |
| <b>NP-dpa1.1</b> | 66 ± 13              | 0,16 ± 0,032   | 48 ± 12,87             | 0,22 ± 0,043     | <b>46</b>           | <b>54</b>                          |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Da die Abweichungen vom mittleren hydrodynamischen Durchmesser in Wasser für die Nanopartikel **NP-dpa1** jedoch vergleichsweise hoch waren, wurden diese ebenfalls mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) analysiert.

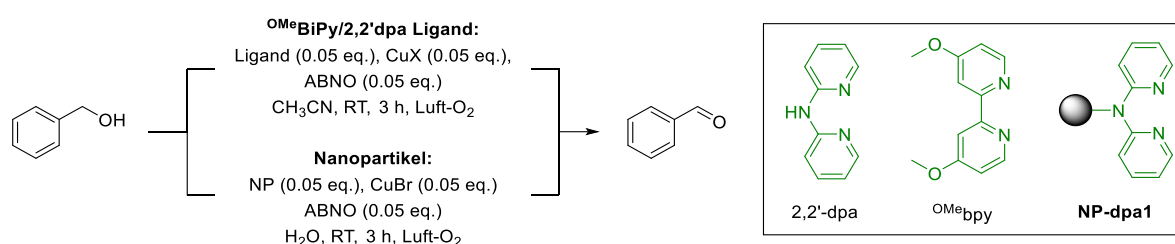


**Abbildung 35:** TEM-Aufnahmen von **NP-dpa1** in H<sub>2</sub>O ( $c = 0,01$  mg/mL; angefärbt mit Uranylacetat).

Die TEM-Aufnahmen der Nanopartikel **NP-dpa1** zeigen sowohl die erwarteten sphärischen Partikel (Abbildung 35b), aber auch wenige größere Partikel, mit nicht-sphärischer Morphologie und Durchmessern von 200-300 nm (Abbildung 35a). Die statistische Auswertung der sphärischen Partikel in Abbildung 35b erfolgte mit dem Programm *ImageJ* und ergab mit  $29,5 \pm 11,7$  nm eine recht breite Verteilung der Durchmesser, welche jedoch in guter Übereinstimmung mit den per DLS-Messungen erhaltenen hydrodynamischen Durchmessern ist. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die statistische Verteilung des hydrophoben Blocks ohne definierte Anzahl oder Position der Vernetzungsstellen sein, sodass hier Partikelgrößen im Bereich von 11,9-59,3 nm erhalten wurden. Bei den größeren Partikeln mit nicht-sphärischer Morphologie könnte es sich sowohl um Ansammlungen mehrerer sphärischer Partikel handeln, oder es wurden während der Vernetzung wurmartige Mizellen gebildet, welche zu diesen Partikeln führten. Dies erklärt die per DLS-Messungen erhaltenen Abweichungen, auch wenn beide Messmethoden aufgrund der unterschiedlichen Probenpräparation nicht direkt miteinander vergleichbar sind. Prinzipiell wären an dieser Stelle einheitlich große und sphärische Partikel wünschenswert, für die Anwendung in der Katalyse sollte dies jedoch keinen großen Nachteil darstellen, solange die Katalysatoren im Inneren der Partikel weiterhin gut zugänglich bleiben.

Um die Aktivität der erhaltenen Nanopartikel **NP-dpa1** in der aeroben Oxidation zu untersuchen, wurde die Modellreaktion der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Kupferkatalysatoren durchgeführt (Tabelle 16).

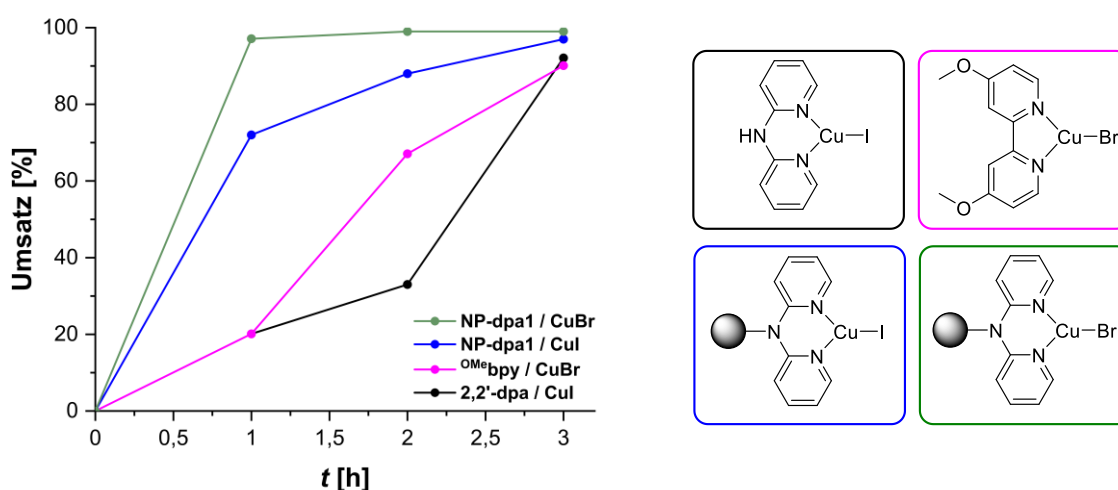
**Tabelle 16:** Aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Liganden-/Katalysatorkombinationen in Acetonitril im Vergleich zu Polymer-/Katalysatorkombinationen in Wasser und ohne Verwendung des Cokatalysators NMI.



| Eintrag | Ligand/NP          | Cu-Katalysator | Lösungsmittel      | Umsatz [%] <sup>a)</sup> |
|---------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|
| 1       | 2,2'-dpa           | CuI            | CH <sub>3</sub> CN | 92                       |
| 2       | OMe <sub>bpy</sub> | CuBr           | CH <sub>3</sub> CN | 90                       |
| 3       | <b>NP-dpa1</b>     | CuI            | H <sub>2</sub> O   | 97                       |
| 4       | <b>NP-dpa1</b>     | CuBr           | H <sub>2</sub> O   | 99                       |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung.

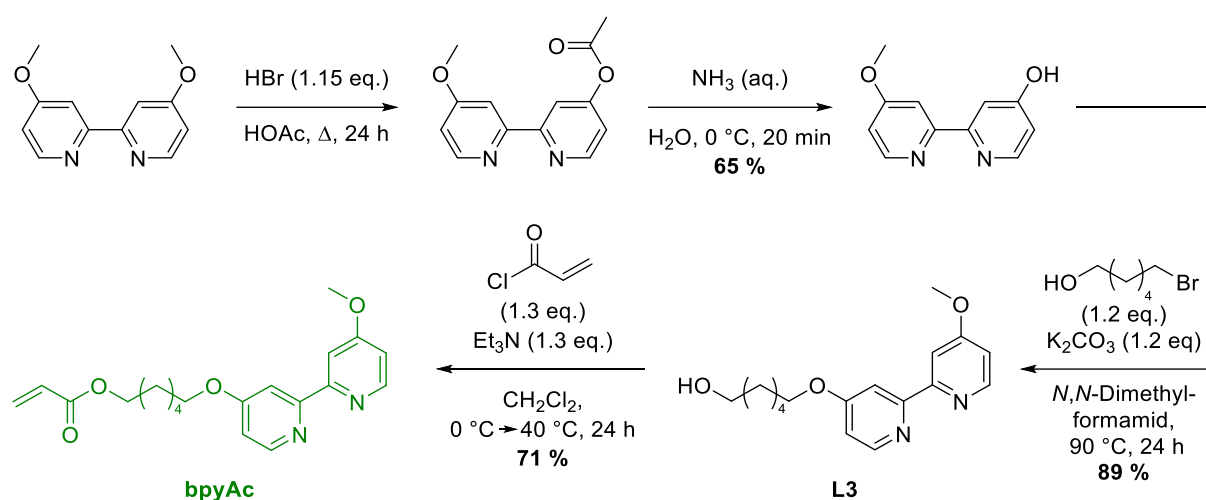
Es wurde aus den zuvor genannten Gründen hier von vornherein auf die Verwendung des Cokatalysators NMI verzichtet. Alle verwendeten Kombinationen lieferten Umsätze von 90 bis 99 % sowohl in organischem Lösungsmittel als auch in Wasser, wobei die Nanopartikel dabei überraschenderweise die höchsten Umsätze lieferten. Die Reaktionszeit der niedermolekularen Systeme musste ohne Zusatz von NMI jedoch von einer auf drei Stunden erhöht werden. Zur besseren Vergleichbarkeit und Beurteilung der Ergebnisse wurde ebenfalls eine kinetische Untersuchung durch Probennahme nach ein, zwei und drei Stunden durchgeführt (Abbildung 36). Bei Betrachtung der Ergebnisse stellen sich nun doch deutliche Unterschiede zwischen den Systemen heraus. Während die niedermolekularen Systeme beide in hohen Umsätzen enden, ist für das CuI/2,2'-dpa-System die bereits erwähnte Inkubationszeit ohne Verwendung von NMI weiterhin deutlich zu beobachten (Abbildung 36, schwarz). Interessanterweise wirkt sich dies jedoch nicht auf die Verwendung des Liganden in der Nanopartikelumgebung aus (Abbildung 36, blau). Die Umsatzverluste durch den Verzicht auf den Cokatalysator NMI werden in diesem Fall vermutlich durch die erhöhte lokale Katalysatorkonzentration in den Nanopartikeln kompensiert, sodass für das Nanopartikelsystem **NP-dpa1** ohne NMI vergleichbare Umsätze erzielt werden, wie für das niedermolekulare 2,2'-dpa-System. Durch Verwendung von Kupferbromid statt Kupferiodid in Kombination mit **NP-dpa1** konnten bereits nach einer Stunde nahezu 30 Prozent höhere Umsätze erreicht werden (Abbildung 36, grün). Da die Endumsätze jedoch für beide Kupferkatalysatoren vergleichbar waren, wäre eine Verwendung von beiden Katalysatoren in der Tandemkatalyse denkbar. Das CuI/2,2'-dpa-System wurde zwar ursprünglich aufgrund der höheren Hydrolysestabilität gewählt, jedoch schien dies in Kombination mit den vernetzten Nanopartikeln lediglich eine untergeordnete Rolle zu spielen.



**Abbildung 36:** Kinetische Untersuchung der aeroben Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Liganden-/Katalysatorkombinationen in Acetonitril im Vergleich zu Polymer-/Katalysatorkombinationen in Wasser und ohne Verwendung des Cokatalysators NMI (bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Entnahme eines Aliquots von jeweils 50 µL nach 1, 2 und 3 h).

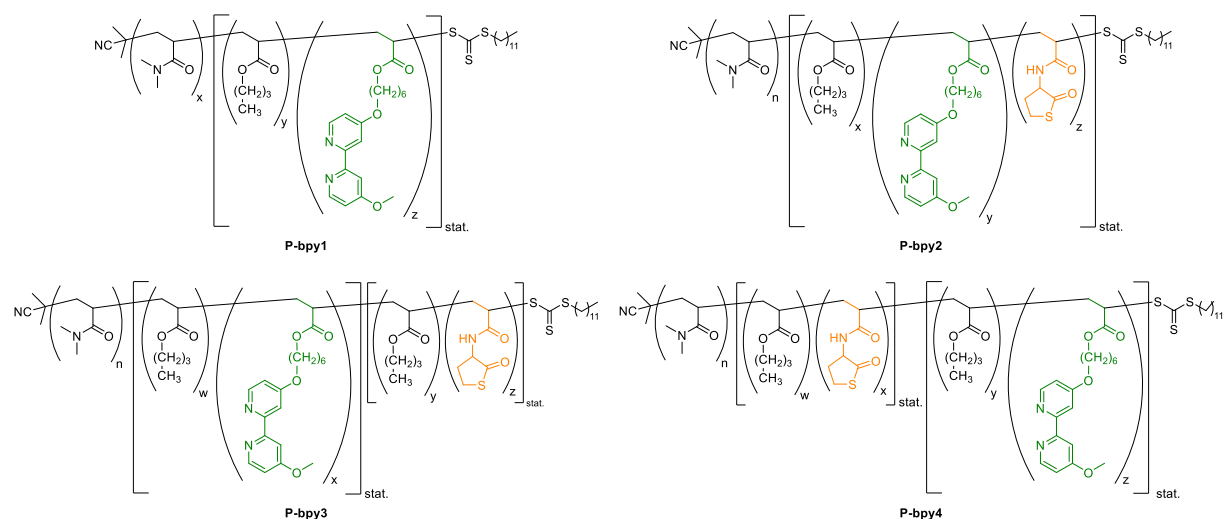
## 4.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnten erfolgreich verschiedene Polymere, funktionalisiert mit bidentaten Aminliganden zur Komplexierung von Kupferkatalysatoren, synthetisiert und zur Anwendung in der Cu(I)/N-Oxyl-Radikal-katalysierten aeroben Oxidation von Alkoholen im wässrigen Medium gebracht werden. Es wurde zunächst ausgehend von 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin in ein polymerisierbares Monomer, bestehend aus dem Bipyridinliganden, einer C6-Alkylkette und einer Acrylateinheit, hergestellt. Das Monomer **bpyAc** konnte in einer dreistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 41 Prozent über drei bis vier Stufen und in sehr guter Reinheit erhalten werden (Schema 54).



**Schema 54:** Synthese des Bipyridin-funktionalisierten Acrylatmonomers **M3**.

Der Einbau des Monomers in amphiphile Di- und Triblockcopolymere unterschiedlicher Architekturen erfolgte über mehrere RAFT-Polymerisationen in Kombination mit *N,N*-Dimethylacrylamid, *n*-Butylacrylat und dem thiolactonfunktionalisierten Monomer (TLA). Es konnten erfolgreich die Polymere **P-bpy1-3** erhalten werden, lediglich die Synthese von **P-bpy4** mit dem Katalysatormonomer im dritten Block blieb in mehreren Versuchen erfolglos (Tabelle 17). Sowohl die Copolymerisationen von *n*-Butylacrylat mit **M3** (**P-bpy1**), als auch zusätzlich mit dem TLA (**P-bpy2**) konnten erfolgreich durchgeführt werden. Alternativ wurde noch ein Polymer mit zwei separaten hydrophoben Blöcken mit jeweils einem Katalysator- und einem Thiolactonblock erfolgreich synthetisiert (**P-bpy3**). Letzteres wies jedoch im Vergleich zu den anderen Polymeren eine deutlich erhöhte Dispersität von 1,86 und ebenfalls eine stark verbreiterte GPC-Kurve auf.

**Tabelle 17:** Analytische Daten der Polymere **P-bpy1a-b**, **P-bpy2** und **P-bpy3**.

| Polymer        | Polymer-<br>zusammensetzung <sup>a)</sup>   | $\bar{M}_n$ , NMR      | $\bar{M}_n$ , GPC      | $D_{GPC}$     | $d_{h, H_2O}$ | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> |
|----------------|---|------------------------|------------------------|---------------|---------------|-------------------------------|
|                |   | [g·mol <sup>-1</sup> ] | [g·mol <sup>-1</sup> ] | <sup>b)</sup> | [nm]          |                               |
| <b>P-bpy1</b>  | DMA <sub>60</sub> (Bu <sub>10</sub> Bpy <sub>5</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 9354                   | 7700                   | 1,25          | 30 ± 5        | 0,26 ± 0,001                  |
| <b>P-bpy1a</b> | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 8173                   | 7700                   | 1,34          | 17 ± 2        | 0,21 ± 0,031                  |
| <b>P-bpy1b</b> | DMA <sub>70</sub> (Bu <sub>9</sub> Bpy <sub>1</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 8746                   | 10230                  | 1,11          | 14 ± 1        | 0,23 ± 0,041                  |
| <b>P-bpy2</b>  | DMA <sub>70</sub> (Bu <sub>10</sub> Bpy <sub>5</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub>                                   | 12054                  | 10620                  | 1,22          | 30 ± 4        | 0,28 ± 0,007                  |
| <b>P-bpy3</b>  | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> (Bu <sub>8</sub> TLA <sub>8</sub> ) <sub>stat.</sub> | 10568                  | 14570                  | 1,86          | 37 ± 9        | 0,31 ± 0,020                  |

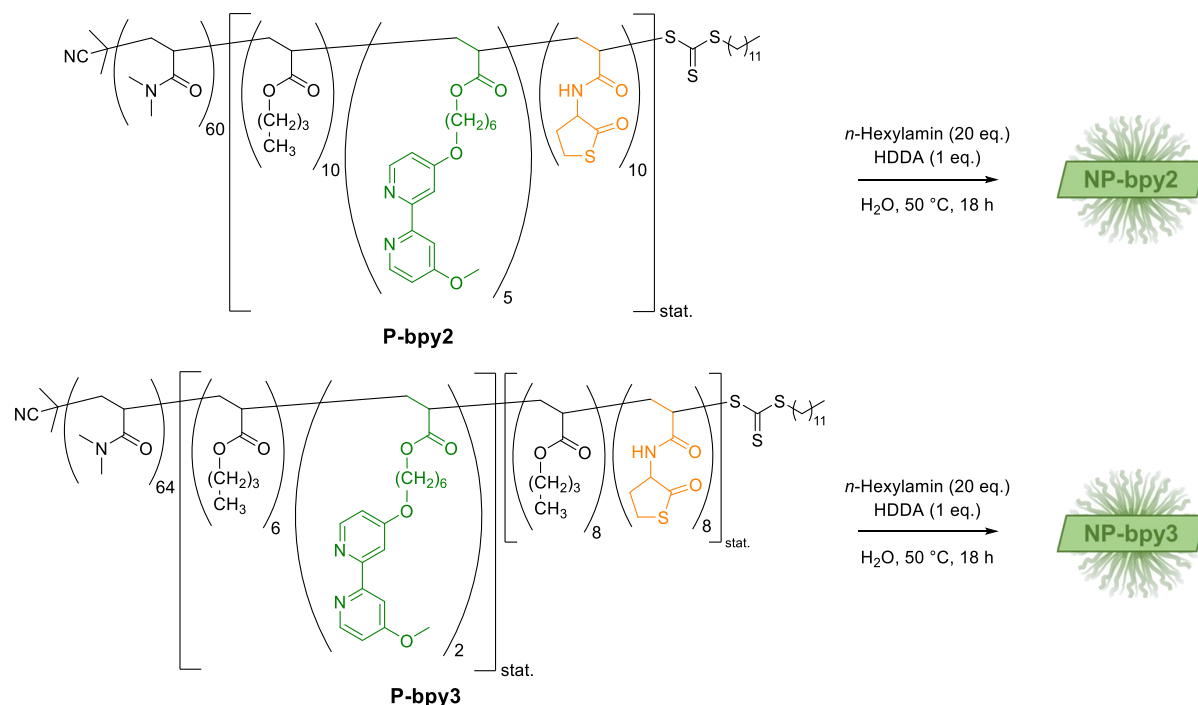
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Um die katalytische Aktivität bzw. die Funktion der immobilisierten Liganden sicherzustellen, wurden die Polymere vor der Vernetzung zu Nanopartikeln zunächst in der Katalyse getestet. Dabei stellte sich heraus, dass die restlichen im Polymer vorhandenen RAFT-Endgruppen bzw. Trithiocarbonatgruppen ebenfalls in der Lage waren, eine Koordination mit dem Kupferkatalysator einzugehen, was sich negativ auf die Mizellbildung auswirkte. Weiterhin sollte die Koordination ausschließlich über den Bipyridinliganden stattfinden. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wurde eine aminolytische Endgruppenabspaltung durchgeführt. Dies resultierte in einer einheitlichen Mizellbildung und sehr guter katalytischer Aktivität. Die Modellreaktion der Oxidation von Benzylalkohol konnte mit **P-bpy2** nach aminolytischer Endgruppenabspaltung mit einem Umsatz von 95 Prozent erfolgreich durchgeführt werden. Da RAFT-Endgruppenabspaltung durch die Ringöffnung der Thiolactone im Vernetzungsschritt ohnehin passiert, konnte dieser Schritt bei Verwendung der vernetzten Nanopartikel jedoch vernachlässigt werden, sodass vergleichbare Umsätze erreicht wurden.



Die Nanopartikelsynthese erfolgte unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.3 erhaltenen Erkenntnisse über die zweistufige Vernetzung durch Ringöffnung der Thiolactone und anschließender Thiol-En-Reaktion zwischen den *in-situ* gebildeten Thiolen und einem Diacrylatvernetzer.

**Tabelle 18:** Synthese der bipyridinfunktionalisierten Polymere und Nanopartikel.

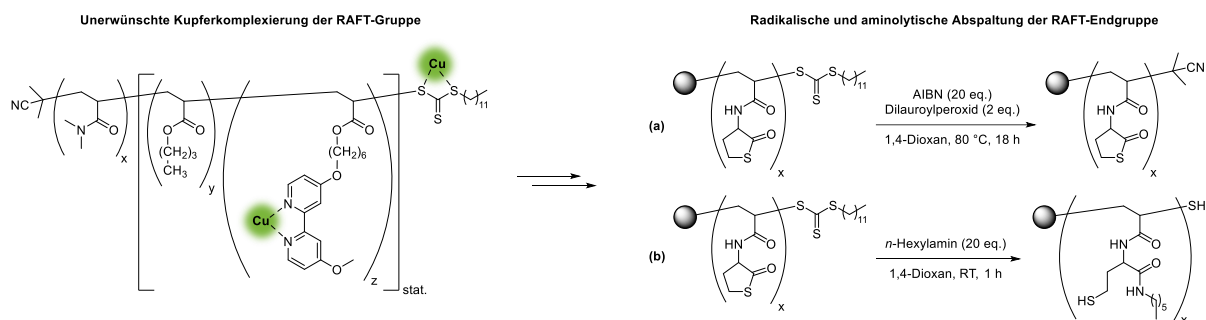


| P/NP    | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP <sup>c</sup> [%] | NP <sub>ref</sub> <sup>d</sup> [%] |
|---------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| NP-bpy2 | 44 ± 11              | 0,25 ± 0,008   | 54 ± 8                 | 0,26 ± 0,008     | 71                  | 70                                 |
| NP-bpy3 | 42 ± 9               | 0,23 ± 0,010   | 41 ± 8                 | 0,24 ± 0,020     | 72                  | 69                                 |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Es konnten unter Verwendung der beiden thiolactonhaltigen Precursorpolymere Nanopartikel mit einer Vernetzungseffizienz von ca. 70 Prozent und hydrodynamischen Durchmessern im Bereich von 41-53 nm, sowohl in Wasser als auch in Methanol, erhalten werden. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es sich bei dem nicht-vernetzten Polymer überwiegend um nicht-vernetzbares, aber auch nicht katalytisch aktives **P-DMA** handelt, welches aufgrund von beispielsweise nicht mehr intakter RAFT-Endgruppe nicht mit einem hydrophoben Block und somit auch nicht mit vernetzbaren Thiolactoneinheiten versehen wurde.

Die so erhaltenen Polymere und Nanopartikel wurden anschließend im Rahmen der Modellreaktion der aeroben Oxidation von Benzylalkohol in Wasser eingesetzt. Jedoch stellte sich bereits bei Komplexierung der einfachen bipyridinfunktionalisierten Polymere eine unerwünschte Wechselwirkung zwischen Polymer und Katalysator heraus. Diese wurde auf eine unerwünschte Komplexierung des Kupferkatalysators durch die RAFT- bzw. Trithionatgruppe zurückgeführt und konnte durch eine radikalische bzw. aminolytische Abspaltung letzterer umgangen werden (Schema 55).

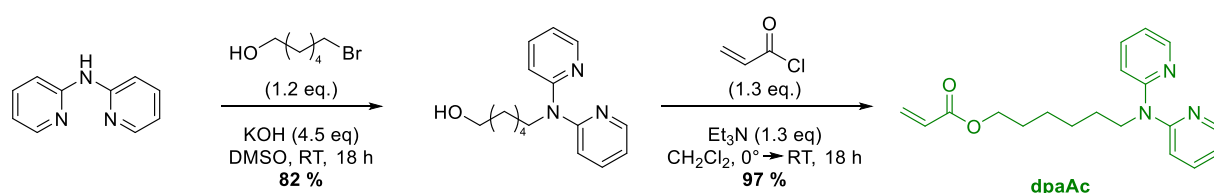


**Schema 55:** Mögliche konkurrierende Kupferkoordination der Trithiocarbonatgruppe bei der Komplexierung von bipyridinhaltigen RAFT-Polymeren (links) und radikalische (a) bzw. aminolytische (b) Abspaltung der RAFT-Endgruppe (rechts).

Beide Methoden der RAFT-Endgruppenabspaltung waren effektiv, jedoch lieferte das Polymer mit aminolytisch abgespaltener Endgruppe mit 95 Prozent einen deutlich höheren Umsatz als das Polymer mit radikalisch abgespaltener Endgruppe (24 Prozent). Dies lässt sich durch die hydrophobere Umgebung des Kupferkatalysators im Kern durch die Ringöffnung der Thiolactone mit *n*-Hexylamin erklären. Für die Nanopartikel entfällt die Abspaltung, da diese durch den während der Vernetzung eingesetzten Überschuss an Amin sowieso abgespalten wird. Unter Verwendung der so erhaltenen Nanopartikel **NP-bpy2** konnten mit 86 Prozent vergleichbar hohe Umsätze erhalten werden.

Da sich während der zuvor beschriebenen Katalysen eine potentiell eingeschränkte Hydrolysestabilität des Kupfer(I)bromid/4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin-Systems in wässriger Umgebung zeigte, welche sich insbesondere bei der späteren Anwendung in der Tandemkatalyse in Kombination mit deutlich längeren Reaktionszeiten negativ auswirken könnte, wurde an dieser Stelle ein weiteres Kupfer(I)-Katalysatorsystem, bestehend aus Kupfer(I)iodid, 2,2'-Dipyridylamin und TEMPO, welches eine explizit höhere Stabilität gegenüber Wasser zeigte, in Betracht gezogen.<sup>[57]</sup> Voruntersuchungen zur Aktivität verschiedener niedermolekularer Liganden- und (Co-)Katalysatorkombinationen ergaben jedoch, dass bei Verwendung von Kupfer(I)iodid eine Inkubationszeit auftritt, welche bei Verwendung von 2,2'-Dipyridylamin mit Kupfer(I)bromid nicht auftritt. Da diese Inkubationszeit in Kombination mit Kupfer(I)bromid nicht auftrat und vergleichbare bis minimal bessere

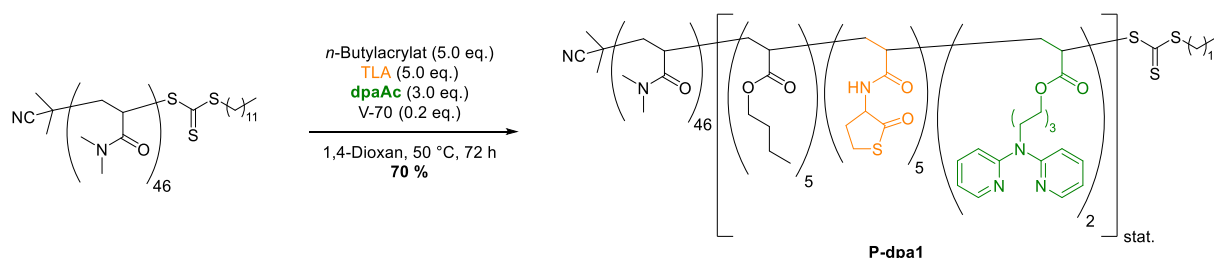
Umsätze als das Bipyridinsystem lieferten, wurde im weiteren Verlauf ausschließlich mit dem dpa-Ligand weitergearbeitet, da dieser einen grundlegenden Vorteil hinsichtlich der Immobilisierung in Blockcopolymeren zeigte. Im Vergleich zur einseitigen Entschützung des 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridins, stellt die Funktionalisierung über das sekundäre Amin einen deutlich effizienteren Weg dar. Die Herangehensweise war dabei ähnlich zu den bipyridinfunktionalisierten Polymeren, sodass lediglich ein neues 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisiertes Monomer synthetisiert wurde (Schema 56). Dieses konnte in einer zweistufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 80 Prozent und in sehr guter Reinheit erhalten werden. Die Synthese des Monomers stellte sich im Vergleich zum Bipyridinmonomer zudem als deutlich effizienter und besser reproduzierbar heraus.



**Schema 56:** Synthese des 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Acrylatmonomers **dpaAc**.

Die Synthese der 2,2'-dpa-haltigen Blockcopolymerer erfolgte analog zu den bipyridinhaltigen Polymeren. Die Synthese eines Triblockcopolymerers mit Liganden im dritten Block blieb analog zum Bipyridinmonomer ebenfalls erfolglos. Das Polymer **P-dpa1** mit statistisch polymerisiertem hydrophoben Block konnte hingegen erfolgreich und mit nahezu dem angestrebten Polymerisationsgrad erhalten werden (Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Analytische Daten des Prepolymers **P-DMA<sub>46</sub>** und des Diblockcopolymerers **P-dpa1**.

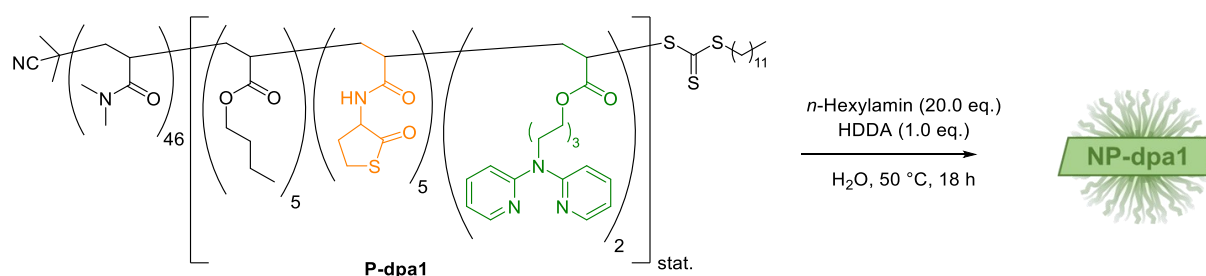


| Polymer                   | Polymer-zusammensetzung <sup>a)</sup>   | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup> [nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------------------|---|---|---|-------------------------------|---|---|
| <b>P-DMA<sub>46</sub></b> | DMA <sub>46</sub>   | 4907  | 4820  | 1,10                          | -   | -   |
| <b>P-dpa1</b>             | DMA <sub>46</sub> (Bu <sub>5</sub> TLA <sub>5</sub> dpa <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> | 6198  | 7600  | 1,28                          | 19 ± 3                                      | 0,21 ± 0,034                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Dieses Polymer konnte anschließend im Rahmen der zuvor verwendeten Thiol-En-Vernetzung erfolgreich in kernvernetzte Nanopartikel überführt werden und es konnten Nanopartikel mit einer Vernetzungseffizienz von ca. 80 Prozent erhalten werden (Tabelle 20). Diese ist vergleichbar mit den unfunktionalisierten Nanopartikeln aus Kapitel 3.3. Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass die so erhaltenen Nanopartikel im Vergleich zum Precursorpolymer einen mehr als doppelt so großen hydrodynamischen Durchmesser aufwiesen. Dies schien auf die Architektur des hydrophoben Blocks zurückzuführen zu sein, welcher mit drei statistisch polymerisierten Monomeren und somit auch breit über das Polymer verteilten Thiolactoneinheiten zu weitmaschig vernetzten Nanopartikeln und somit auch zu großen und etwas ungleichmäßigen hydrodynamischen Durchmessern führt. In Methanol wurden ähnlich große Aggregate detektiert. Des Weiteren zeigten die TEM-Aufnahmen der Nanopartikel, dass sowohl sphärische als auch agglomerierte Strukturen bzw. größere Aggregate gebildet wurden. Für die Anwendung in der Katalyse wurde dies jedoch nicht als nachteilig angesehen.

**Tabelle 20:** Synthese und analytische Daten der 2,2'-dpa-funktionalisierten Nanopartikel **NP-dpa1** und des zugehörigen Precursorpolymers **P-dpa1**.

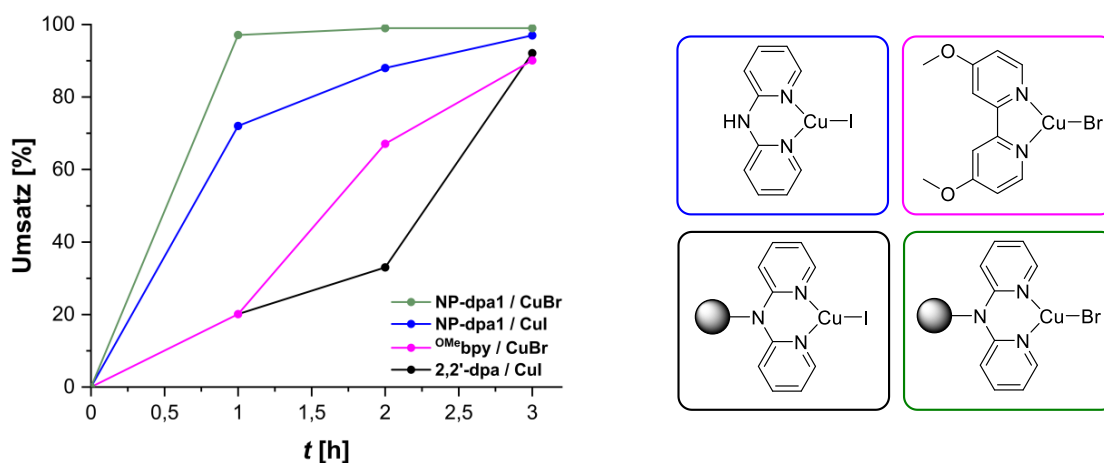


| P/NP           | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP [%] <sup>c</sup> | NP <sub>ref</sub> [%] <sup>d</sup> |
|----------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>P-dpa1</b>  | 19 ± 3               | 0,21 ± 0,034   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-dpa1</b> | 46 ± 18              | 0,22 ± 0,016   | 44 ± 15                | 0,23 ± 0,090     | <b>77</b>           | <b>84</b>                          |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Die Aktivität der so erhaltenen 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Nanopartikel wurde analog zu den Bipyridinsystemen anhand der Modellreaktion der aeroben Oxidation von Benzylalkohol untersucht. Da für den Einsatz in der Tandemkatalyse aus den zuvor genannten Gründen auf den Cokatalysator NMI verzichtet werden muss, wurde dieser bereits an dieser Stelle nicht verwendet. Dies resultierte in einer Verdreifachung der Reaktionszeit der niedermolekularen Systeme. Sowohl die niedermolekularen als auch die Nanopartikel-

basierten Systeme lieferten vergleichbar hohe Umsätze nach drei Stunden (Abbildung 37). Dies zeigt deutlich den positiven Effekt der erhöhten Aktivität durch die lokal erhöhte Katalysatorkonzentration in den Nanopartikeln. Eine genauere Betrachtung der Umsatzentwicklung durch stündliche Probenahme zeigte jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Systemen. Das niedermolekulare STAHL-System aus Bipyridin und Kupfer(I)bromid zeigte eine Inkubationszeit durch die Abwesenheit des Cokatalysators NMI. Die Kombination von 2,2'-Dipyridylamin und Kupfer(I)iodid lieferte deutlich schneller höhere Umsätze. Dies ist auf die Bifunktionalität des Liganden zurückzuführen, welcher in der niedermolekularen Variante als Cokatalysator fungieren kann. Bei Verwendung der Nanopartikel zeigte sich eine deutlich höhere Aktivität bei Verwendung von Kupfer(I)bromid, welches bereits nach einer Stunde sehr hohe und nach drei Stunden quantitative Umsätze lieferte.



**Abbildung 37:** Kinetische Untersuchung der aeroben Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Liganden-/Katalysatorkombinationen in Acetonitril im Vergleich zu Polymer-/Katalysatorkombinationen in Wasser und ohne Verwendung des Cokatalysators NMI (bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Entnahme eines Aliquots von jeweils 50 µL nach 1, 2 und 3 h).

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel eine sehr aktive Kombination aus Nanopartikelsystem und Kupferkatalysator etabliert werden, welche durch die hohe Vernetzungseffizienz ebenfalls geeignet ist für den Einsatz in der Tandemkatalyse. Des Weiteren konnte auf die Verwendung des Cokatalysators NMI verzichtet werden, welcher insbesondere in der niedermolekularen Form problemlos in, mit anderen Katalysatoren funktionalisierte, Nanopartikel diffundieren kann und im Allgemeinen als Aminokatalysator agieren kann. Somit konnte das System ebenfalls auf einen einzelnen niedermolekularen und nicht-immobilisierten Cokatalysator reduziert werden, was die Komplexität in der Tandemkatalyse erheblich senkt.

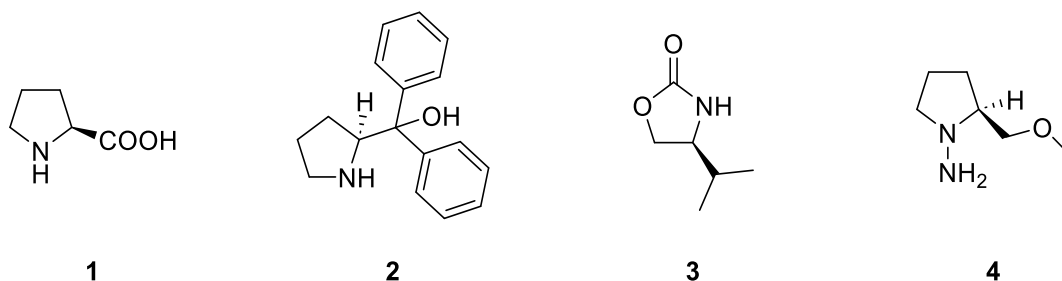


## 5 Asymmetrische, L-Prolin-katalysierte Aldolreaktion

### 5.1 Einleitung

#### L-Prolin und verwandte Derivate und deren Relevanz in der Organokatalyse

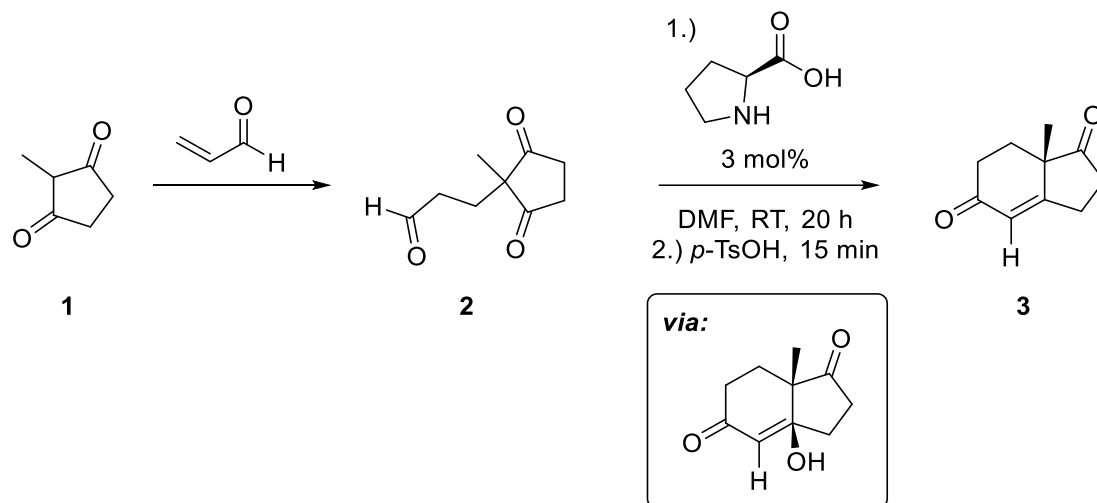
Die Verwendung von chiralen Aminosäuren, wie L-Prolin und verwandten Derivaten, als Organokatalysatoren wurde seit den 1970er Jahren intensiv untersucht und es sind viele Reagenzien und Auxiliare, wie z.B. das COREY-BAKSHI-SHIBATA-(CBS)-Reagenz<sup>[143–145]</sup>, das EVANS-Auxiliar<sup>[146–149]</sup>, oder das ENDERS-Reagenz<sup>[150]</sup> bekannt (Abbildung 38). Während beispielsweise das CBS-Reagenz als Ligand für einen Borkatalysator dient und das EVANS-Auxiliar als chirales Auxiliar an das Substrat gebunden und nach der Reaktion wieder abgespalten wird, handelt es sich bei L-Prolin um einen reinen Organokatalysator, welcher während der Katalyse durch einen Imin-Enamin-Mechanismus direkt an das Substrat gebunden und nach erfolgter Katalyse wieder zurückgewonnen wird.



**Abbildung 38:** L-Prolin (**1**) und verwandte, auf chiralen Aminosäuren basierende, Reagenzien und Auxiliare: CBS-Reagenz (**2**), EVANS-Auxiliar Nr. 2 (**3**) und ENDERS-Reagenz (**4**).<sup>[143–150]</sup>

L-Prolin bzw. (S)-Pyrrolidin-2-carbonsäure ist als natürliche, nicht-proteinogene heterozyklische Aminosäure ein nicht-toxischer, günstiger und leicht verfügbarer Organokatalysator und besitzt dadurch bis heute, insbesondere als Katalysator für die asymmetrische Aldolreaktion, hohe Relevanz. Die Aldolreaktion ist eine der wichtigsten C-C-Bindungsbildungsreaktionen und wurde in den 1970er Jahren parallel von zwei Forschungsgruppen erstmals unter L-Prolin-Katalyse asymmetrisch durchgeführt. WIECHERT *et al.*<sup>[151]</sup> sowie HAJOS und PARRISH<sup>[152]</sup> führten sowohl inter- als auch intramolekulare asymmetrische Aldolreaktionen zur Synthese von Steroidstrukturen durch. Während die Reaktion auch unter Verwendung anderer chiraler Aminosäuren, wie z.B. L-Phenylalanin, durchgeführt werden konnte, lieferte L-Prolin stets bessere Stereoselektivitäten bei gleichermaßen hohen Ausbeuten.<sup>[151]</sup> Die von HAJOS und PARRISH veröffentlichte Version unterscheidet sich insbesondere durch die Verwendung von deutlich geringeren Mengen

L-Prolin (3 mol%) und ist in Schema 57 dargestellt. Die Reaktion ist heute zusammengefasst unter dem Namen HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT-Reaktion bekannt.<sup>[153]</sup>

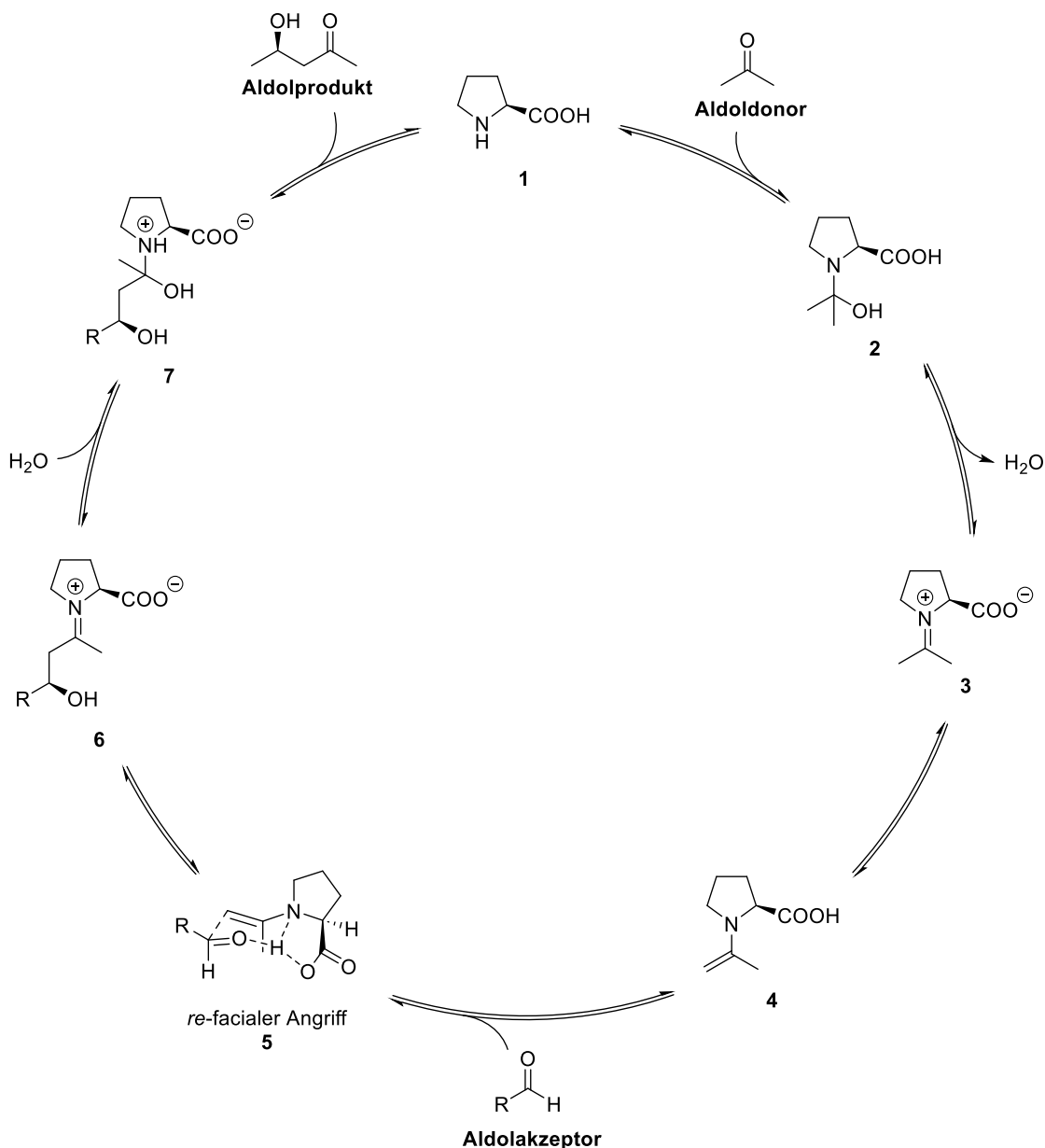


**Schema 57:** Intramolekulare L-Prolin-katalysierte, asymmetrische Aldolreaktion zur Synthese von Steroidstrukturen, beispielhaft nach HAJOS und PARRISH.<sup>[152]</sup>

### Reaktionsmechanismus der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion

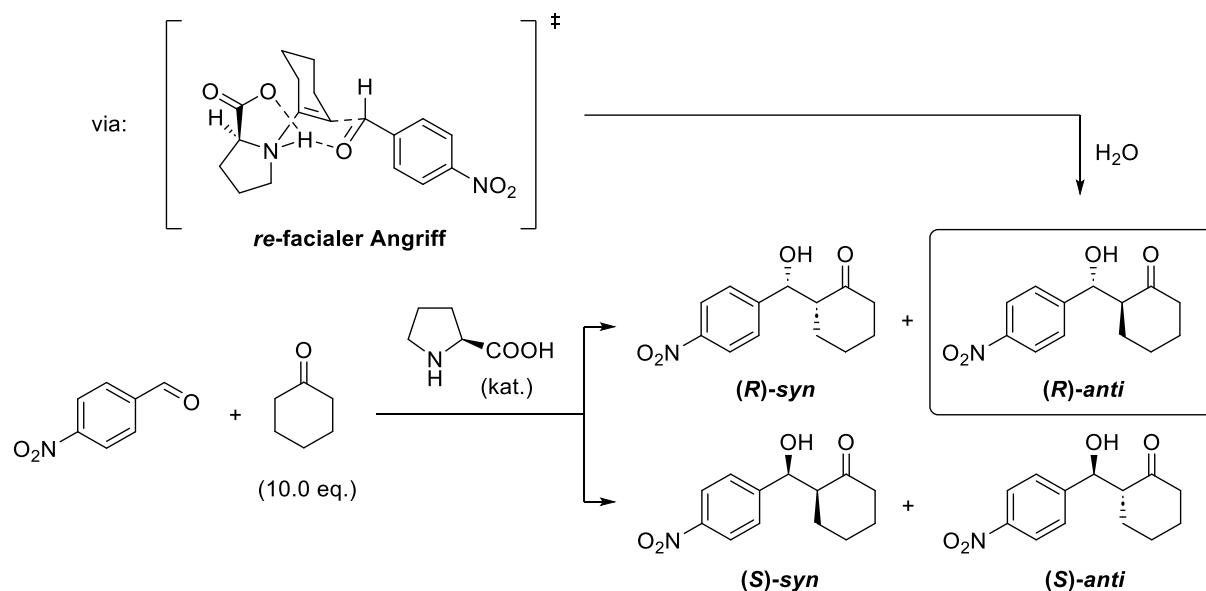
Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus erfolgte über mehrere Vorschläge, basierend auf sowohl experimentellen Untersuchungen von HAJOS und PARRISH<sup>[152]</sup>, AGAMI *et al.*<sup>[154]</sup> als auch auf Berechnungen durch HOUK *et al.*<sup>[155,156]</sup> und resultierte in einem von LIST *et al.* veröffentlichten, heute allgemeingültigen, Reaktionsmechanismus (Schema 58). Dabei wurde angenommen, dass L-Prolin, ähnlich wie das aktive Zentrum im Enzym *Aldolase*, sowohl über die nucleophile Aminogruppe, als auch über die Carbonsäuregruppe als Säure/Base-Cokatalysator beteiligt ist. Im ersten Schritt erfolgt der nucleophile Angriff des sekundärenamins **1** an der Carbonylgruppe des Aldoldonors. Unter Abspaltung eines Wassermoleküls bildet sich das Iminiumion **3**, welches zum ungeladenen Enamin **4** tautomerisiert. Es folgt die C-C-Bindungsbildungsreaktion durch einen weiteren nucleophilen Angriff an der Carbonylgruppe des Aldolakzeptors. An dieser Stelle zeigt sich der stereochemische Einfluss durch Ausbildung eines sesselförmigen ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustands **5**. An diesem ist auch die Carbonsäuregruppe des L-Prolins beteiligt, dessen Wasserstoffatom im nächsten Schritt unter Ausbildung des Iminiumion-/Aldolintermediat **6** abstrahiert wird. Durch Hydrolyse bildet sich das Aldolprodukt, der Katalysator wird regeneriert und der Katalysezyklus geschlossen.<sup>[153]</sup>





**Schema 58:** Allgemein anerkannter Enamin-Mechanismus der L-Prolin-katalysierten, intermolekularen Aldolreaktion nach LIST *et al.*<sup>[153]</sup>

Die intermolekulare, asymmetrische Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon soll im Rahmen dieser Arbeit als Modellreaktion dienen. Bei dieser Reaktion werden vier diastereomere Aldolprodukte, darunter die jeweiligen Enantiomerenpaare (*R*)-*syn*/(*S*)-*syn* und (*R*)-*anti*/(*S*)-*anti* gebildet. Bei Verwendung von L-Prolin wird jedoch hauptsächlich das (*R*)-*anti*-Produkt gebildet. Dies lässt sich mit dem *re*-facialen Angriff des Enamins anhand des ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustands erklären (Schema 59).<sup>[153,157,158]</sup>



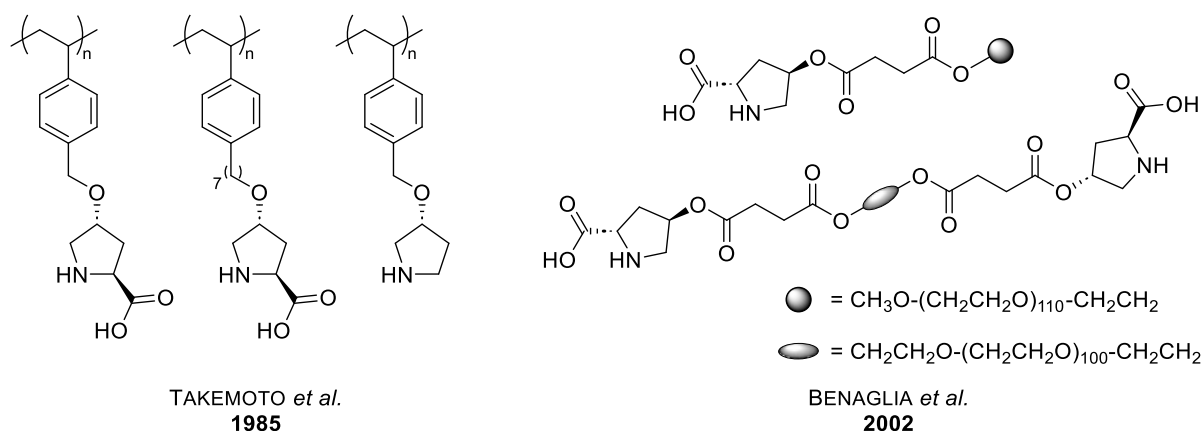
**Schema 59:** Modell-Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon, Bildung des (*R*)-*anti*-Hauptprodukts bei Verwendung von L-Prolin als Katalysator und Erklärung der Diastereoselektivität anhand des ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustands und diastereomere Nebenprodukte.<sup>[157]</sup>

Die L-Prolin-katalysierte, asymmetrische Aldolreaktion kann in vielen verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Es ist jedoch bekannt, dass die besten Umsätze und Stereoselektivitäten in polar-aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylsulfoxid, *N,N*-Dimethylformamid oder Acetonitril, erreicht werden. Die Verwendung von protischen Lösungsmitteln, wie z.B. Methanol oder Wasser, führt hingegen zu eingeschränkter Aktivität und Stereoselektivität. Eine vergleichsweise aktuelle Veröffentlichung aus dem Jahr 2020 zeigte jedoch, dass eine Kombination aus Wasser und Methanol ein überraschend geeignetes Reaktionsmedium für die L-Prolin-katalysierte, asymmetrische Aldolreaktion darstellt.<sup>[159]</sup> In einem Gemisch aus Methanol und Wasser im Verhältnis 2:1 (v/v) konnte in der asymmetrischen Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und einem Überschuss Cyclohexanon ein quantitativer Umsatz bei einem 93:7 *anti/syn*-Verhältnis und einem ee von 98 Prozent erzielt werden. Wird die Reaktion unter identischen Bedingungen in Wasser durchgeführt, bleibt die Stereoselektivität zwar hoch, jedoch wird nur ein Umsatz von 25 Prozent erreicht. In reinem Methanol ist der Umsatz zwar quantitativ, die Stereoselektivität mit einem *anti/syn*-Verhältnis von 59:41 und einem ee von 76 Prozent jedoch stark eingeschränkt.

## Anwendung und Relevanz von L-Prolin als Organokatalysator seit 2001

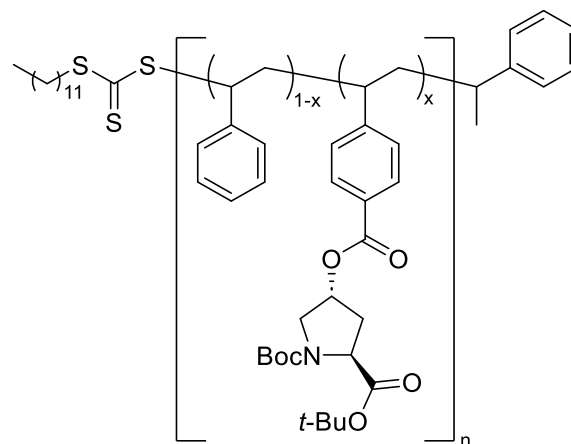
Seit L-Prolin in den 2000er Jahren wieder vermehrt an Relevanz gewonnen hat, wurden bis heute viele verschiedene Anwendungsmöglichkeiten publiziert. Neben weiteren Abwandlungen der ursprünglichen HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT-Reaktion und der asymmetrischen Aldolreaktion, konnten viele weitere Reaktionen der organischen Synthesechemie erfolgreich unter asymmetrischer L-Prolin-Katalyse durchgeführt werden. Darunter beispielsweise MANNICH-Reaktionen<sup>[160–163]</sup>, MICHAEL-Additionen<sup>[164–166]</sup>, DIELS-ALDER-Reaktionen<sup>[167]</sup>,  $\alpha$ -Aminierungen<sup>[168]</sup>, KNOEVENAGEL-Reaktionen<sup>[169]</sup> und BIGINELLI-Reaktionen.<sup>[170,171]</sup> Immobilisierte Varianten rückten ebenfalls mit dem Aufkommen der *Grünen Chemie* weiter in den Vordergrund. Das Ziel war dabei in erster Linie die Katalysatorrückgewinnung und Wiederverwendung. L-Prolin konnte erfolgreich in ionischen Flüssigkeiten<sup>[172–177]</sup>, auf Silica<sup>[178]</sup>, in metallorganischen Gerüstverbindungen (MOFs, engl.: *metal-organic frameworks*)<sup>[179]</sup>, in magnetischen Nanopartikeln<sup>[180]</sup> und in Kohlenstoffnanoröhren (engl.: *carbon nanotubes*)<sup>[181]</sup> immobilisiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit soll der Fokus jedoch auf den polymerbasierten Immobilisierungen liegen.

TAKEMOTO *et al.* zeigten bereits 1985 eine erfolgreiche Immobilisierung von L-Prolin in einem Poly(styrol) (Abbildung 39, links). Bei Anwendung in der HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT-Reaktion blieben jedoch sowohl die Ausbeuten ( $\leq 53\%$ ) als auch die *ee*'s ( $\leq 39,1\%$ ) weit unter denen der nicht-immobilisierten Varianten. Zudem musste die Reaktionszeit mit 5-15 Tagen deutlich erhöht werden.<sup>[182]</sup> BENAGLIA *et al.* veröffentlichten ebenfalls ein polymerbasiertes System, als Trägermaterial wurde nun jedoch Poly(ethylenglykol) (PEG) verwendet und (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin wurde über einen Succinatlinker immobilisiert (Abbildung 39, rechts). Mit diesem System konnten erfolgreich sowohl Aldol- als auch Iminoaldolreaktionen mit hohen Ausbeuten und sehr guten *ee*'s katalysiert werden.<sup>[183]</sup>



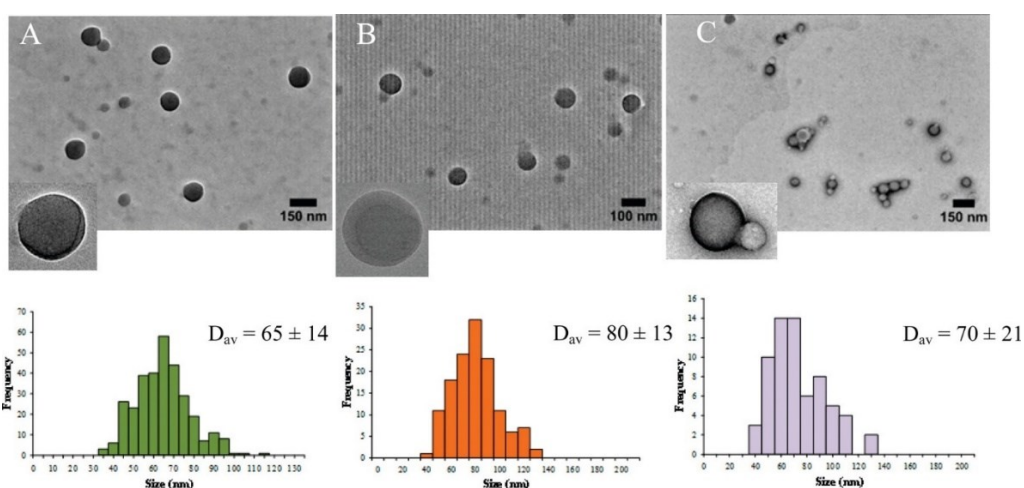
**Abbildung 39:** Immobilisierung von L-Prolin und Derivaten an einem Polystyrolrückgrat nach TAKEMOTO *et al.*<sup>[182]</sup> (links) und in mono- und bifunktionalem PEG nach BENAGLIA *et al.*<sup>[183]</sup> (rechts).

Neuere Veröffentlichungen, welche dem im Rahmen dieser Arbeit angestrebten Ansatz nahe kommen, wurden beispielsweise von O'REILLY *et al.* veröffentlicht.<sup>[184]</sup> Es wurde ähnlich zu dem Ansatz von TAKAMOTO *et al.* ein styrolbasiertes, geschütztes L-Prolin-Monomer verwendet. Dieses wurde jedoch mittels RAFT-Polymerisation kontrolliert mit Styrol copolymerisiert und Polymere unterschiedlicher Polymerisationsgrade erhalten (Abbildung 40).



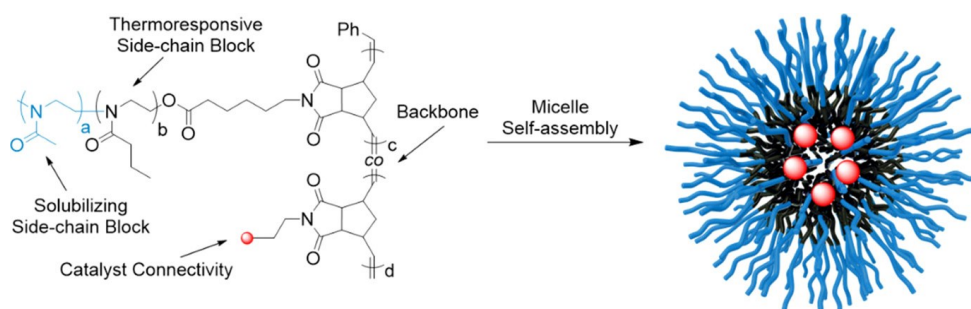
**Abbildung 40:** Immobilisierung eines styrolbasierten L-Prolin-Monomers durch RAFT-Copolymerisation mit Styrol nach O'REILLY *et al.*<sup>[184]</sup>

Diese bildeten im Lösungsmittel *N,N*-Dimethylformamid und in Anwesenheit unterschiedlicher Volumenprozent an Wasser sphärische Aggregate aus (Abbildung 41). Die Vorteile des Systems waren insbesondere die vergleichbar hohe Aktivität und Selektivität im Vergleich zum nicht-immobilisierten L-Prolin bei zudem geringerer Katalysatorbeladung. Der Katalysator konnte zudem mehrmals rezykliert und ohne signifikanten Aktivitätsverlust zurückgewonnen werden.



**Abbildung 41:** TEM-Aufnahmen und Größenverteilung der Polymere in *N,N*-Dimethylformamid mit unterschiedlichen Volumenprozent an Wasser: (A) 5 Vol-%, (B) 7,5 Vol-% und (C) 12 Vol-%. Angefärbt mit 2 % Ammoniummolybdat.<sup>[184]</sup>

Wie zuvor erwähnt, ist die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion in Wasser nur unter signifikantem Aktivitätsverlust möglich. Um dies zu ermöglichen, muss beispielsweise eine Immobilisierung in Mizellen oder sogenannten Nanoreaktoren erfolgen. WECK *et al.* veröffentlichten ein solches System, basierend auf sogenannten Polymerbürsten (engl.: *polymer brushes*), welche in Wasser zu Mizellen aggregierten und den Katalysator so weitestgehend von der wässrigen Umgebung abschirmten (Schema 60).<sup>[52]</sup>

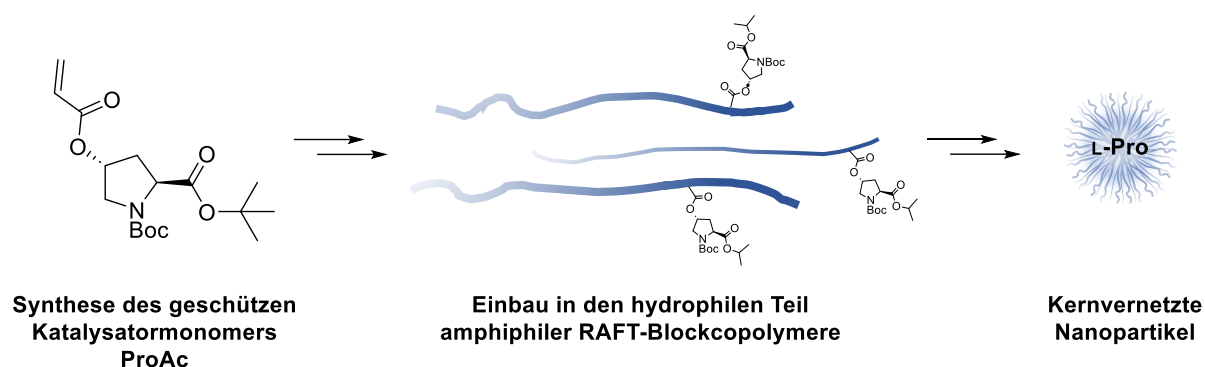


**Schema 60:** Polymerbürsten, basierend auf Poly(2-Oxazolin) und Poly(Norbornen) mit immobilisiertem L-Prolin-Katalysator und Selbstassemblierung zu Mizellen in Wasser.<sup>[52]</sup>

Bei dem verwendeten Polymersystem handelt es sich um eine Kombination aus Poly(2-Oxazolin)en, welche wiederum auf einem Poly(Norbornen)-Rückgrat immobilisiert wurden. Dieses Polymersystem ist zudem bekanntermaßen thermoresponsiv, sodass die katalytische Aktivität über äußere Temperatureinflüsse und eine Konformationsänderung des Polymerrückgrats gesteuert werden konnte.

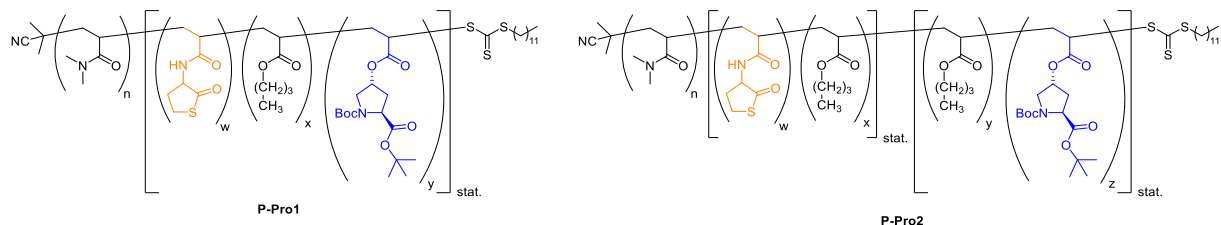
## 5.2 Zielsetzung

Ziel dieses Abschnitts war die Einführung des Organokatalysators L-Prolin in die, in Kapitel 3.3 dargestellten, vernetzbaren Polymere. Diese sollten mit vergleichbar hoher Vernetzungseffizienz zu Nanopartikeln kernvernetzt werden und somit in der Lage sein, asymmetrische Aldolreaktionen in Wasser zu katalysieren. Am Ende dieses Kapitels sollten die so erhaltenen Nanopartikel bereit zum Einsatz in tandemkatalytischen Reaktionen sein (Schema 61).



**Schema 61:** Verallgemeinerte Zielsetzung zur Synthese L-Prolin-funktionalisierter vernetzter Nanopartikel, ausgehend von einem geschützten Katalysatormonomer.

Die Polymere sollten ausgehend von einem hydrophilen Block, bestehend aus *N,N*-Dimethylacrylamid, im Rahmen einer RAFT-Polymerisation mit dem RAFT-Reagenz *S*-(2-Cyano-2-propyl)-*S*-dodecyltrithiocarbonat (**R1**) und AIBN hergestellt werden. Die so erhaltenen **P-DMA** Homopolymere sollten im Rahmen von weiteren statistischen RAFT-Polymerisationen mit *n*-Butylacrylat, dem geschützten L-Prolin-Monomer **L-ProAc** und der Thiolactonfunktionalität erweitert und somit die amphiphilen Polymerstrukturen **P-Pro1** und **P-Pro2** mit unterschiedlichem Polymerisations- und Funktionalisierungsgrad erhalten werden (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** Angestrebte Polymerarchitekturen der L-Prolin-funktionalisierten Polymere **P-Pro1** und **P-Pro2**.

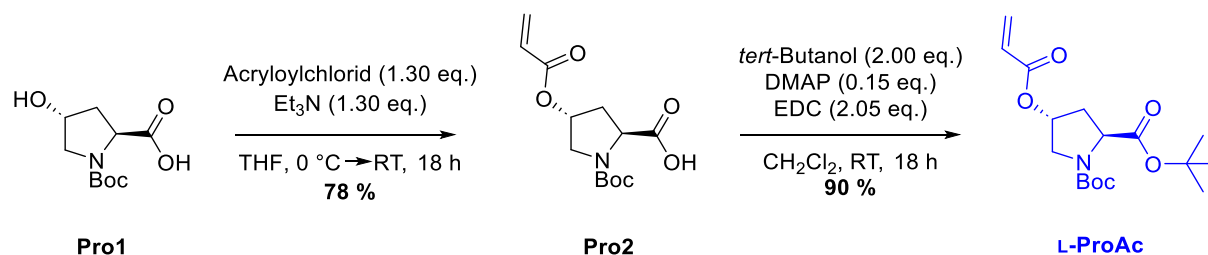
Auf eine Synthese mit vertauschten hydrophoben Blöcken wurde unter Berücksichtigung der Erkenntnisse vorheriger Kapitel verzichtet. Des Weiteren sollte der Fokus hier auf der vollständigen Schützung des Katalysators und die Kombination mit der Thiolacton-Vernetzung

liegen. Die allgemeine Aktivität solcher Polymere konnte in vorherigen Arbeiten der Arbeitsgruppe anhand verschiedener Substrate bereits erfolgreich demonstriert werden.<sup>[185-187]</sup>

## 5.3 Ergebnisse und Diskussion

### 5.3.1 Niedermolekulare Synthesen

Um L-Prolin mittels RAFT-Polymerisation in Blockcopolymeren einbauen zu können, wurde zunächst das vollständig geschützte L-Prolin-Monomer **L-ProAc** mit einer polymerisierbaren Acrylateinheit über eine zweistufige Syntheseroute synthetisiert (Schema 62).



**Schema 62:** Syntheseroute des vollständig geschützten L-Prolin-Monomers **L-ProAc**.

Die Synthese erfolgte ausgehend von bereits *N*-Boc-geschütztem *trans*-4-Hydroxy-L-Prolin (**Pro1**). Die Schützung des Amins ist einerseits nötig, um während der Polymerisation Wechselwirkungen des freien Amins mit den Trithiocarbonatendgruppen der RAFT-Polymere zu vermeiden und andererseits, um eine frühzeitige Ringöffnung der sich bereits im Polymer befindlichen Thiolactoneinheiten zu verhindern. Die Hydroxygruppe wurde im ersten Schritt durch eine SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion mit Acryloylchlorid in eine polymerisierbare Acrylateinheit umgewandelt. Erste Copolymerisationen des *N*-Boc-geschützten Monomers in Kombination mit dem Thiolactonmonomer oder unter Verwendung von Polymeren mit bereits eingebauten Thiolactoneinheiten deuteten auf Nebenreaktionen hin, welche sich in Form von verbreiterten GPC-Kurven oder Artefakten zeigten. Diese wurden vermutlich durch die Carbonsäuregruppe des L-Prolins hervorgerufen, da solche Wechselwirkungen in Kombination mit anderen Monomeren bisher nicht beobachtet werden konnten. Daher wurde die Carbonsäuregruppe ebenfalls mit einer *tert*-Butyl-Schutzgruppe versehen. Die Wahl fiel hier auf diese Schutzgruppe, da sie unter denselben Bedingungen wie die Boc-Schutzgruppe abgespalten werden kann und somit bei der späteren Entschützung keinen Mehraufwand darstellt. **L-ProAc** konnte mit einer guten Gesamtausbeute von 70 Prozent über zwei Stufen in sehr guter Reinheit erhalten werden. Das zugehörige <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist in folgender Abbildung dargestellt.



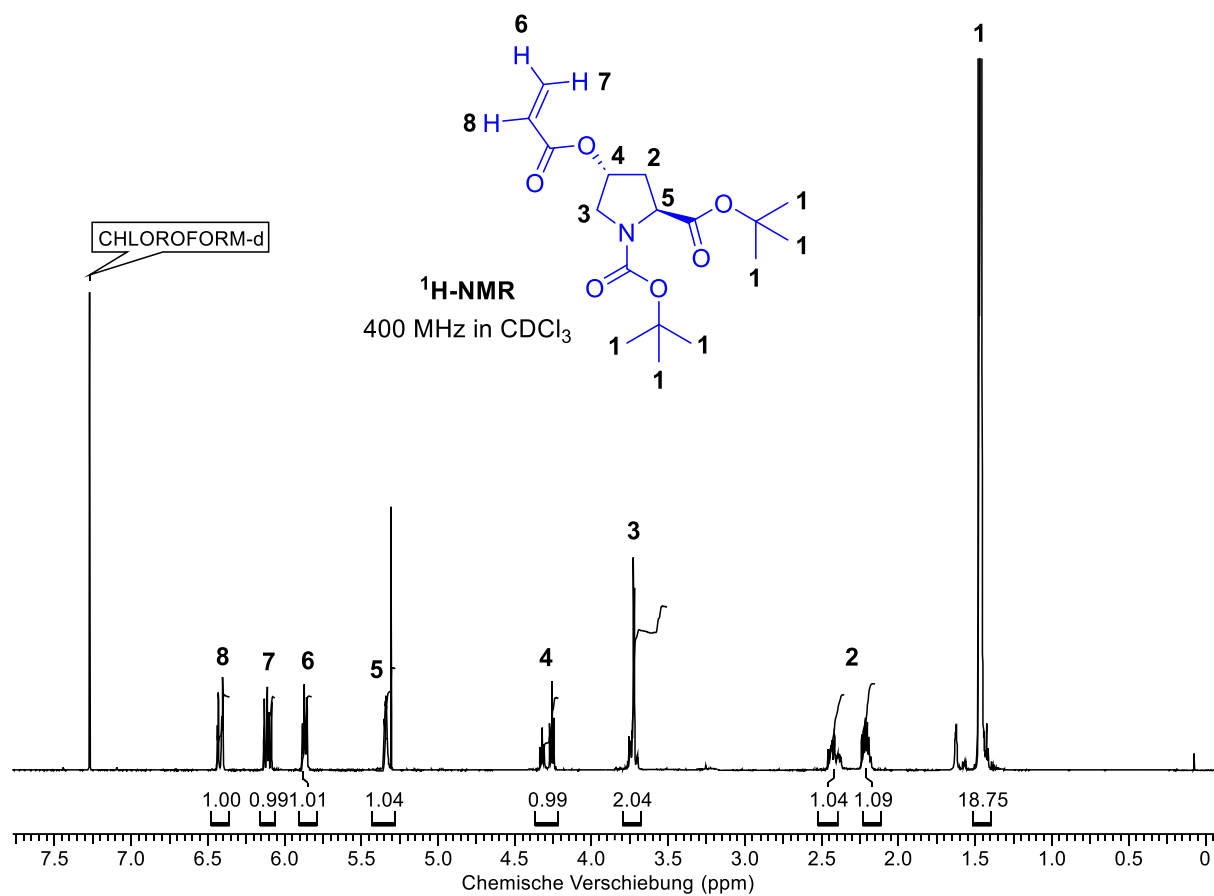
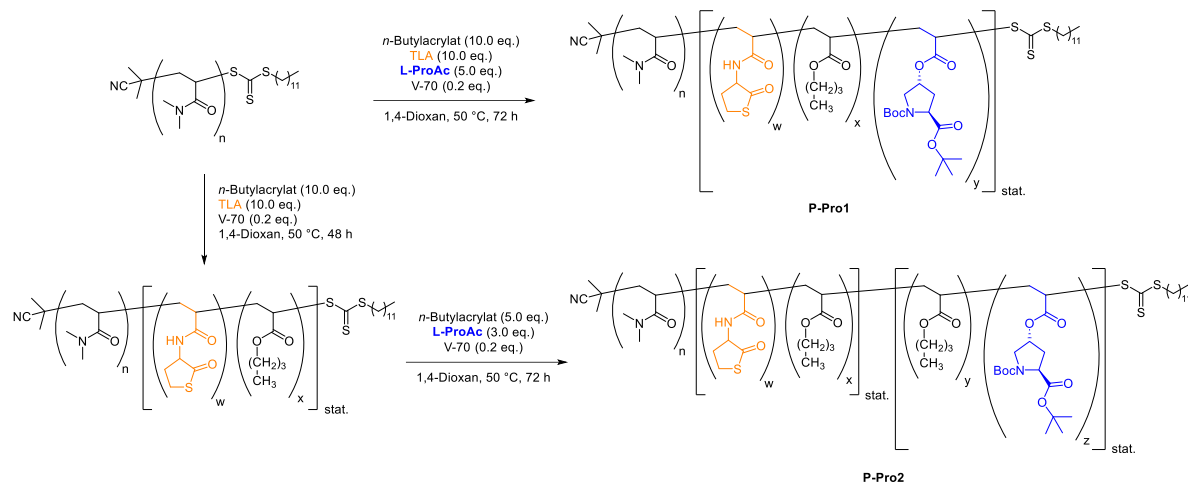


Abbildung 43: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von L-ProAc (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

## 5.3.2 Polymersynthese und -analytik

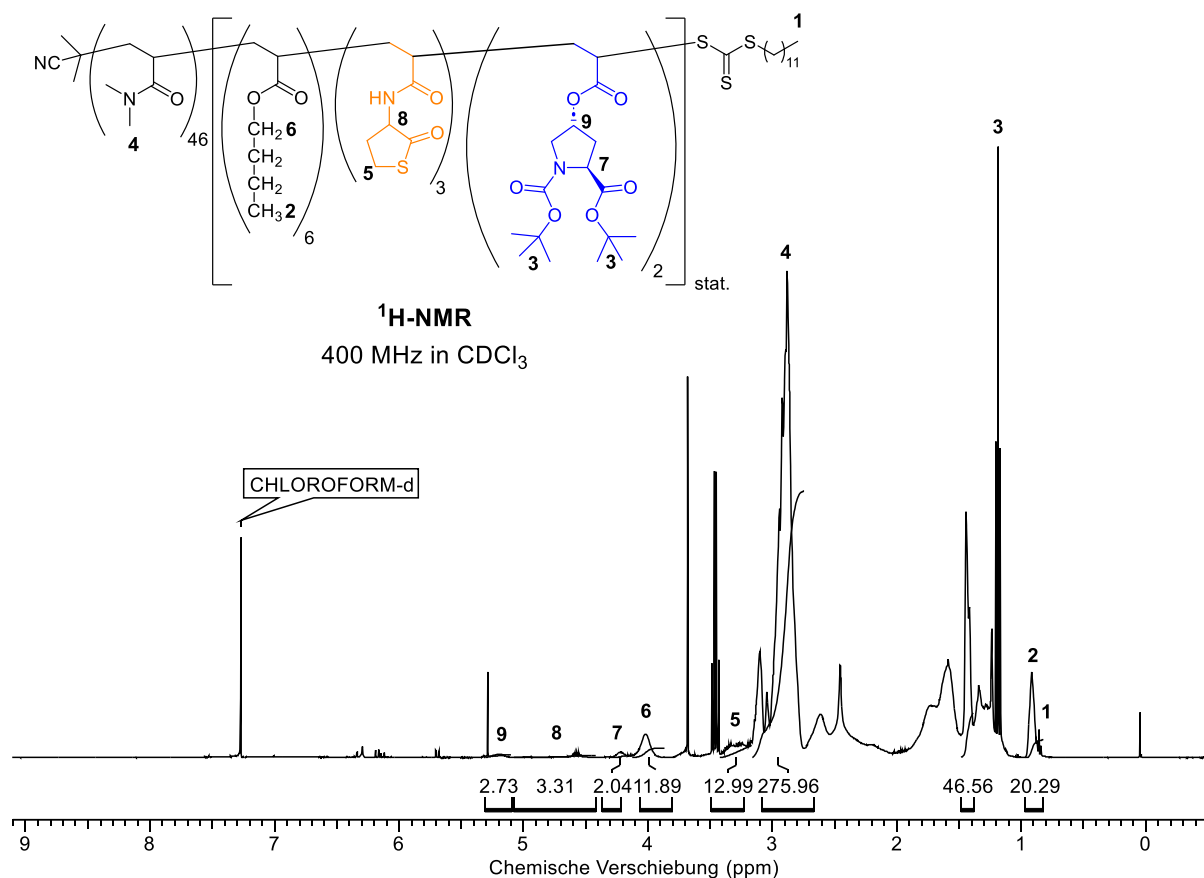
Die Synthese von amphiphilen, L-Prolin-funktionalisierten Polymeren erfolgte in Anlehnung an die in Kapitel 3.3 und 4.3.2 erhaltenen Ergebnisse. Daher wurden Polymerarchitekturen in Form von Di- und Triblockcopolymeren und unter Verwendung des vollständig geschützten Prolinmonomers **L-ProAc** hergestellt (Abbildung 44).



**Abbildung 44:** Syntheschema der amphiphilen, L-Prolin-funktionalisierten Di- und Triblockcopolymeren **P-Pro1** und **P-Pro2**.

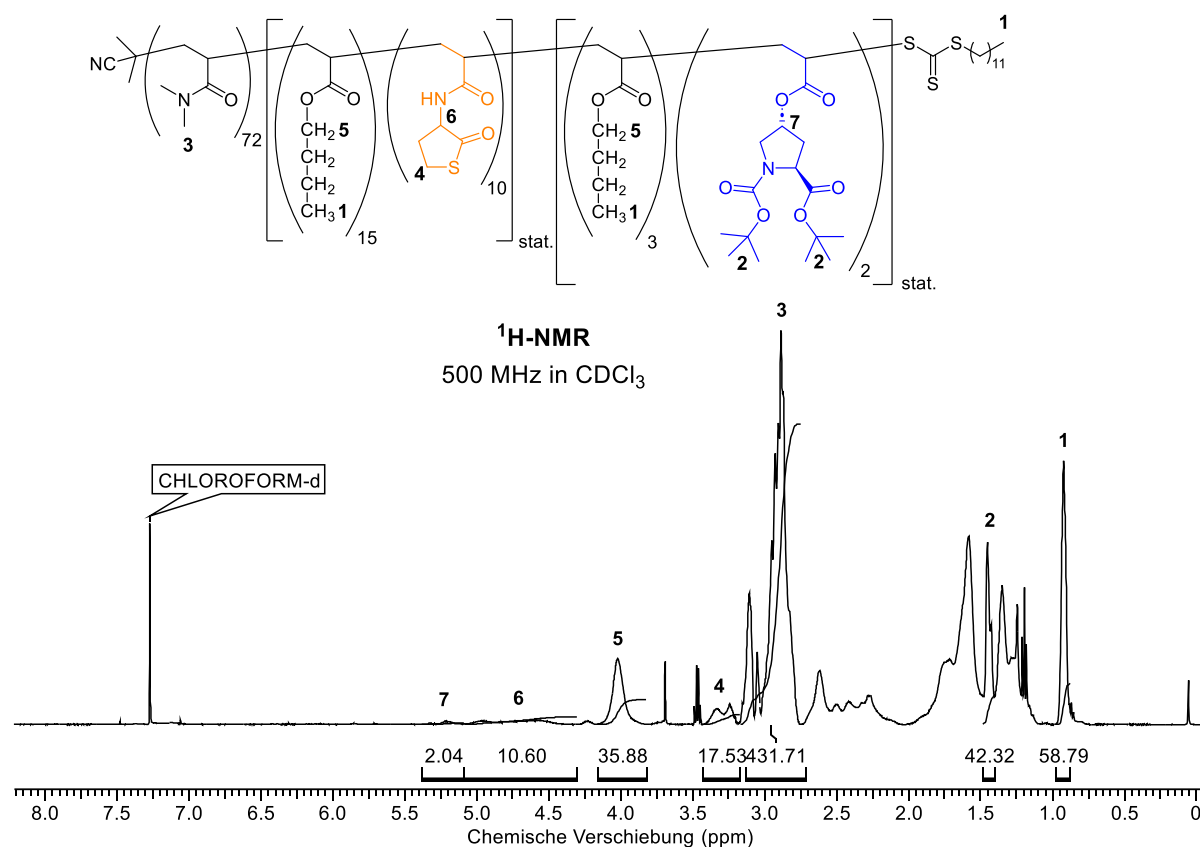
Eine Architektur analog zu **P-Pro2**, jedoch mit vertauschtem Katalysator- und Vernetzungsblock wurde, wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben, ebenfalls untersucht, jedoch aufgrund ihrer schlechten Anwendbarkeit in der Tandemkatalyse nicht weiterverfolgt. Es ist bekannt, dass L-Prolin einen Wassergehalt von bis zu 4 Volumenprozent bei gleichbleibender Aktivität und Stereoselektivität toleriert<sup>[157]</sup>. Um den Einfluss der Polymerarchitektur auf die Hydrophilie der Umgebung des L-Prolins zu untersuchen, wurden daher beide Architekturen synthetisiert, um diese im nächsten Kapitel hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität zu überprüfen. Ein weiterer Aspekt ist hier die Zugänglichkeit des Katalysators in verschieden stark vernetzten Umgebungen.

Die Synthese der Precursorpolymere **P-DMA** und **P-TL2** erfolgte, wie zuvor beschrieben, per RAFT-Polymerisation. Die Synthesen der Diblock- und Triblockcopolymeren, bestehend aus Thiolactonacrylat, n-Butylacrylat und **L-ProAc**, erfolgten durch eine bzw. zwei weitere RAFT-Polymerisationen unter Verwendung des Initiators V-70 und bei einer verringerten Polymerisationstemperatur von 50 °C über 72 Stunden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-Pro1** ist in der folgenden Abbildung exemplarisch dargestellt und dient weiterhin der Bestimmung des Polymerisationsgrades.



**Abbildung 45:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-Pro1** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Als Referenz wurde hier das Signal **3** der Methylgruppen des DMA-Blocks bei 2.88 – 3.10 ppm gewählt. Zusätzlich zu den bereits in Kapitel 3.3 im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Precursorpolymers **P-TL2** gezeigten Signalen, sind nun die Signale **2** und **7** des geschützten L-Prolins zu sehen. Signal **2** bei 1.44 ppm lässt sich den charakteristischen 18 Protonen **2** der *tert*-Butyl-Schutzgruppen zuordnen. Weiterhin lässt sich das Proton **7**, welches durch die angrenzende Esterfunktionalität deutlich tieffeldverschoben ist, dem separierten Signal **7** zuordnen. Anhand beider Signale kann hier ein Polymerisationsgrad von zwei für das L-Prolin angenommen werden. Die weiteren Signale des L-Prolins überschneiden sich mit anderen Signalen, sodass hier keine genaue Zuordnung bzw. Quantifizierung möglich ist. Weiterhin wurde über die Integrale der Signale des ehemaligen *n*-Butylacrylats ein Polymerisationsgrad von 6 erhalten. Die Bestimmung des Polymerisationsgrades des Triblockcopolymeres **P-Pro2** erfolgte analog zur oben beschriebenen Vorgehensweise und das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 46 dargestellt. Auch für das Triblockcopolymer wurde eine höhere mittlere Molmasse durch den Einbau von zwei L-Prolin-Einheiten und drei *n*-Butylacrylateinheiten erreicht. Die restlichen Integrale blieben unverändert.

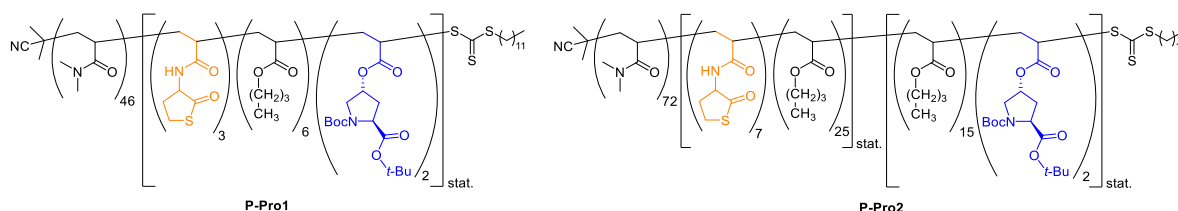


**Abbildung 46:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-Pro2** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Die Polymere wurden zusätzlich per GPC- und DLS-Messungen charakterisiert und die analytischen Daten der Diblock- und Triblockcopolymeren **P-Pro1**, **P-Pro2** sowie der zugehörigen Precursorpolymere **DMA<sub>46</sub>** und **P-TL2** sind in Tabelle 21 dargestellt. Die per <sup>1</sup>H-NMR und GPC erhaltenen mittleren Molmassen für **P-Pro1** stimmen gut überein und die Dispersität hat sich auf 1,22 erhöht. Dies stellt für ein konsekutiv hergestelltes RAFT-Diblockcopolymer mit einem zweiten Block, bestehend aus drei verschiedenen Monomeren, jedoch ein sehr gutes Ergebnis dar. Ebenfalls konnte anhand von DLS-Messungen ein mittlerer hydrodynamischer Durchmesser von ca. 29 nm in Wasser erhalten werden. Für das Polymer **P-Pro2** stimmen die per <sup>1</sup>H-NMR und GPC erhaltenen mittleren Molmassen ebenfalls gut überein und die Dispersität hat sich nur minimal erhöht und ist mit 1,25 für ein konsekutiv synthetisiertes RAFT-Triblockcopolymer sehr gut. Anhand der guten Übereinstimmung kann hier von einem überwiegend erfolgreichen Einbau des dritten Blocks ausgegangen werden. Die Ergebnisse der DLS-Messungen zeigen hingegen signifikante Unterschiede zu dem verwendeten Precursorpolymer. Für **P-Pro2** wurden lediglich halb so große hydrodynamische Durchmesser in Wasser ermittelt, welche mit 29,38 nm jedoch nahezu identisch zu den Werten von **P-Pro1** sind. Da der hydrodynamische Durchmesser mit Erweiterung des hydrophoben Teils jedoch erwartungsgemäß größer werden sollte, wird hier durch letztere vermutlich eine Ausbildung von unerwünschten Strukturen des Precursorpolymers unterbunden. Weiterhin

stellen die hier angegebenen Molmassen nur Mittelwerte dar und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass manche Polymerketten beispielsweise mehr als zwei oder keine L-Prolin-Einheiten aufweisen. Somit liegen deutlich unterschiedlichere Polymerketten, als zuvor im Precursorpolymer vor, was die Ausbildung einheitlicher Aggregate stören und zu kleineren Aggregaten führen könnte.

**Tabelle 21:** Analytische Daten der Polymere **P-Pro1**, **P-Pro2** und der zugehörigen Precursorpolymere.

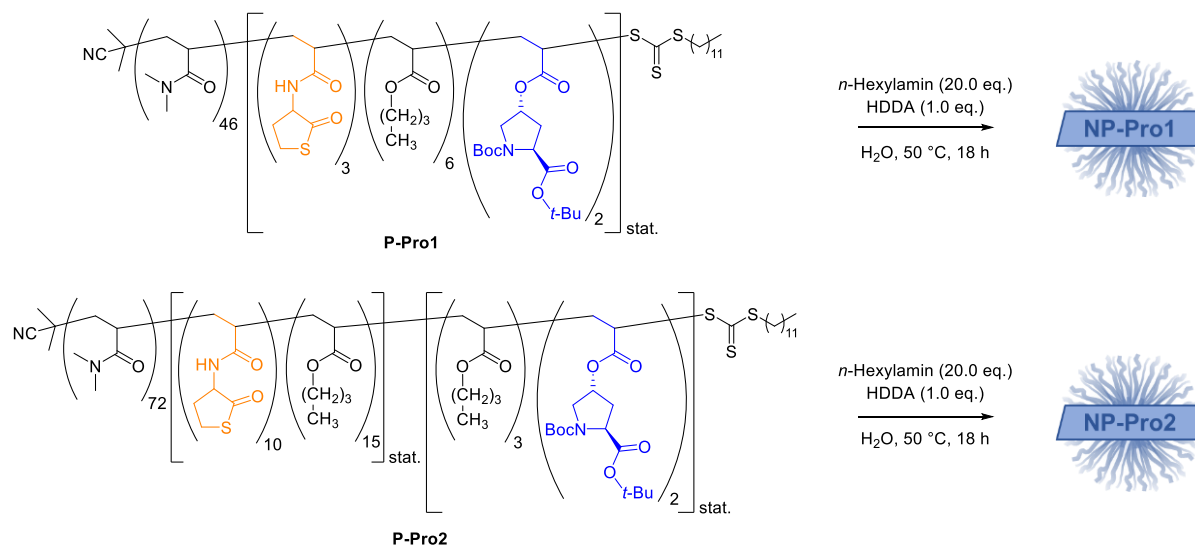


| Polymer                   | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>   | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------------------|--|---|---|-------------------------|--|---|
| <b>P-DMA<sub>46</sub></b> | DMA <sub>46</sub>  | 4907  | 5450  | 1,18                    | -  | -   |
| <b>P-Pro1</b>             | DMA <sub>46</sub> -(Bu <sub>6</sub> TLA <sub>3</sub> Pro <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub>                                       | 6760  | 6840  | 1,22                    | 29 ± 8   | 0,27 ± 0,011                                |
| <b>P-TL2</b>              | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 11118   | 10850   | 1,19                    | 62 ± 8   | 0,31 ± 0,022                                |
| <b>P-Pro2</b>             | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub> (Bu <sub>3</sub> Pro <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> | 12185   | 12080   | 1,25                    | 29 ± 8   | 0,29 ± 0,035                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

## 5.3.3 Nanopartikelsynthese und -analytik

Für die Anwendung in der Tandemkatalyse wurden die erhaltenen Polymere analog zu den in Kapitel 3.3 dargestellten optimierten Vernetzungsbedingungen zu kernvernetzten Nanopartikeln umgesetzt. Die Vernetzung erfolgte über eine Thiol-En-Reaktion zwischen dem Vernetzer 1,6-Hexandioldiacrylat und den *in-situ* generierten Thiolen der Polymere (Schema 63).



**Schema 63:** Synthese der kernvernetzten L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikel **NP-Pro1** und **NP-Pro2** ausgehend von **P-Pro1** und **P-Pro2**.

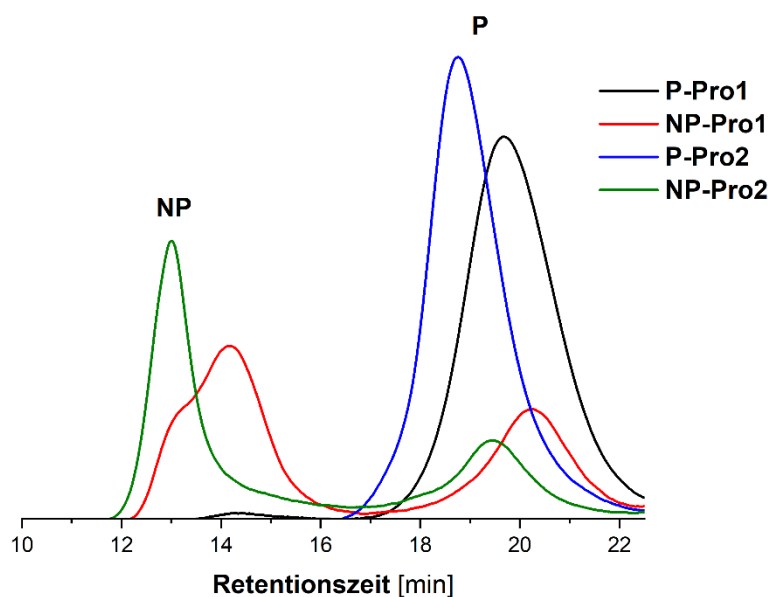
Die Analyse der so erhaltenen Nanopartikel **NP-Pro1** und **NP-Pro2** erfolgte mittels GPC- und DLS-Messungen. Die hydrodynamischen Durchmesser wurden anhand von DLS-Messungen in Wasser und Methanol und die Vernetzungseffizienz per GPC-Messungen ermittelt. Die analytischen Daten der Nanopartikel und der zugehörigen Precursorpolymere sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 22:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP-Pro1**, **NP-Pro2** und der zugehörigen Precursorpolymere.

| P/NP           | $d_{h, H_2O}^a)$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a)$ | $d_{h, CH_3OH}^b)$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b)$ | $NP^c)$ [%] | $NP_{ref}^d)$ [%] |
|----------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|-------------------|-------------|-------------------|
| <b>P-Pro1</b>  | 29 ± 8                | 0,27 ± 0,011    | -                       | -                 | -           | -                 |
| <b>NP-Pro1</b> | 52 ± 13               | 0,28 ± 0,007    | 26 ± 7                  | 0,29 ± 0,026      | 66          | 79                |
| <b>P-Pro2</b>  | 29 ± 8                | 0,29 ± 0,035    | -                       | -                 | -           | -                 |
| <b>NP-Pro2</b> | 36 ± 13               | 0,43 ± 0,046    | 48 ± 29                 | 0,30 ± 0,027      | 75          | 77                |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl in Wasser als auch in Methanol Aggregate mit ähnlichen hydrodynamischen Durchmessern erhalten wurden. Die vernetzten Nanopartikel zeigten in Wasser tendenziell größere hydrodynamische Durchmesser, jedoch sind die erhaltenen Ergebnisse auch mit einer höheren Standardabweichung verbunden. Die allgemeine Vergrößerung der Nanopartikel in Wasser lässt sich vermutlich durch eine Vergrößerung des Kerns durch die Vernetzung erklären. Weiterhin sind die Nanopartikel durch die Vernetzung stabiler und der Austausch einzelner Polymerketten wird weitestgehend unterbunden. Bei Betrachtung der Ergebnisse der Nanopartikel in Methanol lassen sich gegensätzliche Trends feststellen. Für **NP-Pro1** halbierten sich die hydrodynamischen Durchmesser, für **NP-Pro2** hingegen wurden diese deutlich größer. Dies lässt sich auf die Unterschiede in der Art und Position der Vernetzung erklären. Während **NP-Pro1** eine weitmaschigere Vernetzung durch die Verteilung der Vernetzungspunkte im hydrophoben Teil aufweist, ist die Verteilung der vernetzbaren Thiolactoneinheiten bei **NP-Pro2** enger und definierter. Beide Architekturen lieferten zwar vergleichbare Vernetzungseffizienzen, jedoch ist die Vernetzung hier weit- oder engmaschiger, was bei den DLS-Messungen in Methanol einen Einfluss auf das Eindringen von Methanolkolekülen in den Kern und somit auf die Quellung der Partikel hat. Um einen qualitativen Einblick in die Vernetzung zu erhalten sind die GPC-Kurven beider Nanopartikel und der Precursorpolymere in Abbildung 47 dargestellt.



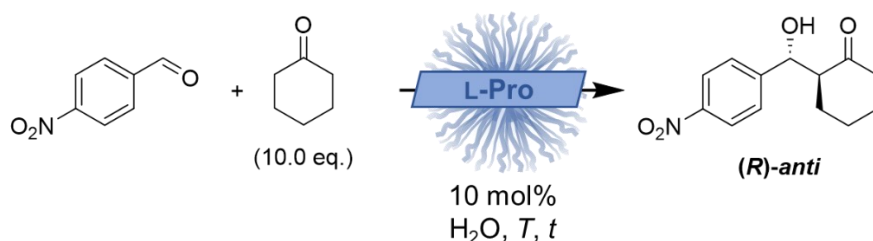
**Abbildung 47:** GPC-Eluogramme der Precursorpolymere **P-Pro1** und **P-Pro2** und der zugehörigen vernetzten Nanopartikel **NP-Pro1** und **NP-Pro2** (3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).

Die erhaltenen GPC-Eluogramme zeigen, trotz ähnlicher Vernetzungseffizienz, signifikante Unterschiede zwischen beiden Nanopartikeln. Während **NP-Pro1** eine stark ausgeprägte hochmolekulare Schulter im Nanopartikelbereich bei 12-16 min Retentionszeit aufweist, ist bei **NP-Pro2** ein deutlich engeres und definiertes Signal bei 12-14 min zu erkennen. Dies bestätigt ebenfalls die unterschiedlichen Ergebnisse der zuvor gezeigten DLS-Messungen. Für den Einsatz in der Katalyse wurde daher im Folgenden ausschließlich die Triblockcopolymerarchitektur verwendet. Da der L-Prolinkatalysator bis einschließlich zur Nanopartikelsynthese in geschützter Form vorlag, musste dieser vor dem Einsatz in der Katalyse durch den Einsatz von Trifluoressigsäure entschützt werden. Da eine zuverlässige Analyse der Entschützung per  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bei den vernetzten Nanopartikeln nur eingeschränkt möglich ist, wurde die Reaktionszeit im Vergleich zur Entschützung der Polymere verdoppelt, um eine möglichst quantitative Entschützung zu erreichen.



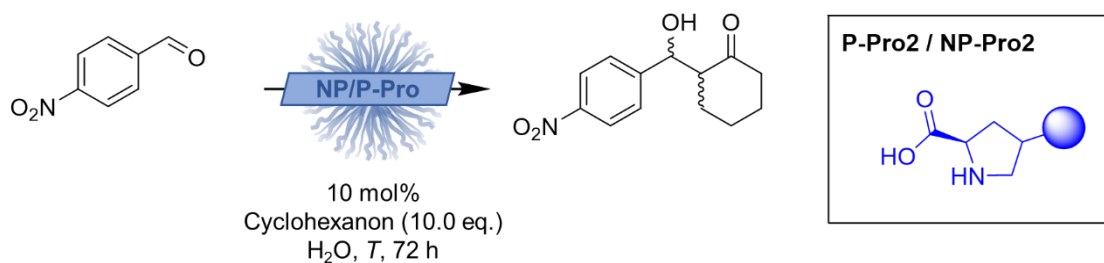
## 5.3.4 Anwendung L-Prolin-funktionalisierter Polymere und Nanopartikel in der Katalyse

Um die katalytische Aktivität der L-Prolin-funktionalisierten Polymere und Nanopartikel in der intermolekularen asymmetrischen Aldolreaktion zu untersuchen, wurde die Modellreaktion zwischen *p*-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon gewählt (Schema 64). Bei Verwendung von L-Prolin als Katalysator wird, wie in Kapitel 5.1 beschrieben, bevorzugt das (*R*)-*anti*-konfigurierte Aldolprodukt gebildet.



**Schema 64:** Intermolekulare, asymmetrische Modell-Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon unter L-Prolin-Katalyse und Bildung des (*R*)-*anti*-Hauptproduktes.<sup>[66]</sup>

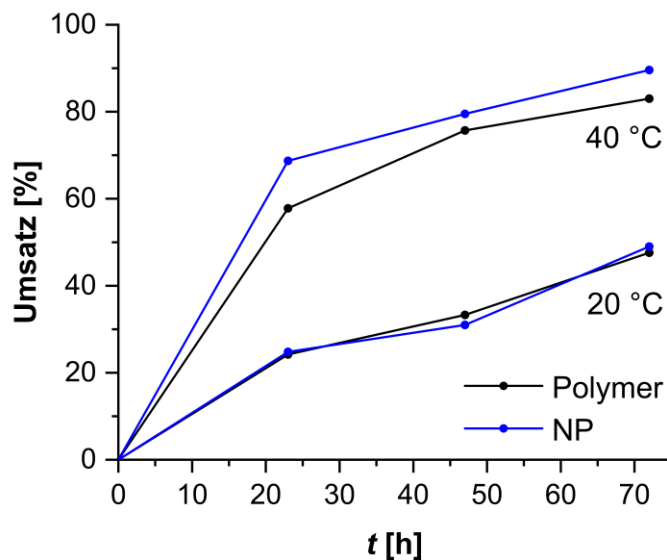
Die Katalyse wurde analog zu den Cu<sup>I</sup>/dpa-funktionalisierten Polymeren in Wasser durchgeführt. Da der Katalysator bereits in der entschützten und somit aktiven Form im Polymer bzw. Nanopartikel vorlag, konnten diese ohne weiteres direkt in Wasser (10 mol%) gelöst werden. 4-Nitrobenzaldehyd ließ sich in der eingesetzten Menge nicht vollständig in den Mizellen bzw. den Nanopartikeln lösen, sodass nach der Zugabe eine weiße Suspension entstand. Cyclohexanon wurde in zehnfachem Überschuss eingesetzt. Die Ergebnisse der Katalysen sind in Tabelle 23 dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse der Katalysen erfolgte an dieser Stelle nur über die Bestimmung des Umsatzes und des Diastereomerenverhältnisses (*dr*).

**Tabelle 23:** Intermolekulare, asymmetrische Modell-Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon im wässrigen Medium, katalysiert durch **P-Pro2** und **NP-Pro2**.

| Eintrag | P/NP           | T [°C] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> | dr [syn/anti] <sup>a)</sup> |
|---------|----------------|--------|--------------------------|-----------------------------|
| 1       | <b>P-Pro2</b>  | 20     | <b>48</b>                | 7/93                        |
| 2       | <b>P-Pro2</b>  | 40     | <b>83</b>                | 8/92                        |
| 3       | <b>NP-Pro2</b> | 20     | <b>49</b>                | 9/91                        |
| 4       | <b>NP-Pro2</b> | 40     | <b>95</b>                | 9/91                        |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung; dr = Diastereomerenverhältnis.

Sowohl mizellar mit **P-Pro2** als auch mit den vernetzten Nanopartikeln **NP-Pro2** konnten bei Raumtemperatur mit 48 bis 49 Prozent nur moderate Umsätze zum Aldolprodukt erzielt werden. Andere L-Prolin-funktionalisierte Polymere in der Arbeitsgruppe zeigten unter vergleichbaren Bedingungen deutlich bessere bis quantitative Umsätze.<sup>[185–187]</sup> Dies lässt sich dadurch erklären, dass meist kurzketzigere Diblockcopolymere mit besserer Zugänglichkeit des Katalysators in der Mizelle verwendet wurden. Je kurzketziger die Polymere, desto bessere Umsätze wurden erhalten.<sup>[68]</sup> Bei **P-Pro2** ist der Katalysatorblock durch den P-DMA-Block und den vernetzbaren Thiolactonblock stärker abgeschirmt, was sich bei **NP-Pro2** durch die Vernetzung im mittleren Polymerblock theoretisch noch verstärken sollte. Hier relativiert sich dieser Effekt jedoch möglicherweise durch die Einschränkung der mizellaren Dynamik und es werden ähnliche Umsätze erhalten. Um die Diffusion der Substrate in den Mizell- bzw. Nanopartikelkern zu beschleunigen, wurde die Reaktionstemperatur moderat auf 40 °C erhöht. Dies führte zu einer deutlichen Verbesserung der Umsätze. Bei Verwendung der Nanopartikel wurden mit 95 Prozent sogar um zwölf Prozent höhere Umsätze im Vergleich zum mizellaren System erhalten. Das Diastereomerenverhältnis war bei allen Reaktionsbedingungen sehr gut und mit 91 bis 93 Prozent deutlich auf der Seite des anti-Aldolprodukts. Um den Reaktionsfortschritt zwischen polymeren Mizellen und Nanopartikeln genauer zu verfolgen, wurden zusätzlich nach 24, 48 und 72 Stunden die Umsätze bestimmt (Abbildung 48).



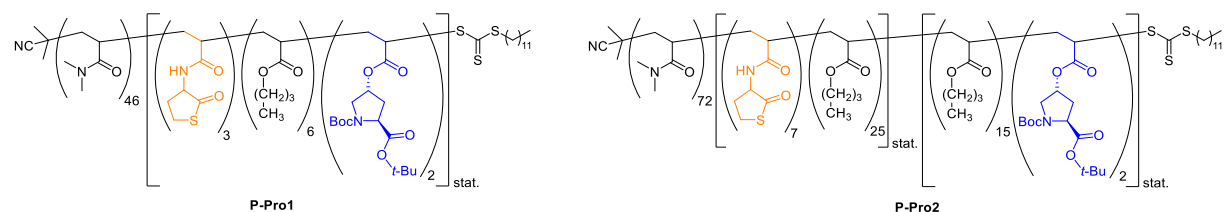
**Abbildung 48:** Umsätze der intermolekularen, asymmetrischen Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon im wässrigen Medium nach 24, 48 und 72 Stunden, katalysiert durch **P-Pro2** und **NP-Pro2**.

Bei Raumtemperatur zeigt sich das nahezu identische Verhalten von Polymeren und Nanopartikeln. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur liefern die Nanopartikel jedoch bereits nach 24 Stunden signifikant höhere Umsätze. Dies lässt sich durch die bessere Substratdiffusion bei gleichzeitig durch Vernetzung eingeschränkter Mizellarer Dynamik und somit höherer lokaler Katalysatorkonzentration erklären. Weiterhin wird der Sättigungseffekt der Mizellen durch den Überschuss an Cyclohexanon minimiert.

## 5.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnten erfolgreich verschiedene Polymere, funktionalisiert mit L-Prolin, synthetisiert, zu Nanopartikeln kernvernetzt und zur Anwendung in der asymmetrischen Aldolreaktion im wässrigen Medium gebracht werden. Es wurde zunächst das neue, vollständig geschützte Monomer **L-ProAc** mit einer Gesamtausbeute von 70 Prozent über zwei Stufen synthetisiert werden. Dieses Monomer konnte in Di- und Triblockcopolymeren, der bereits zuvor genutzten Architekturen mittels mehrerer RAFT-Polymerisationen eingebaut werden. Die Struktur der Polymere und deren analytische Daten sind in Tabelle 24 zusammengefasst. Über beide Ansätze konnten erfolgreich Polymere mit Dispersitäten von 1,22-1,25 und zwei bis drei Einheiten L-Prolin erhalten werden. Die Polymere bildeten in Wasser Aggregate im Bereich von ca. 29 nm aus.

**Tabelle 24:** Analytische Daten der Polymere **P-Pro1**, **P-Pro2** und der zugehörigen Precursorpolymere.



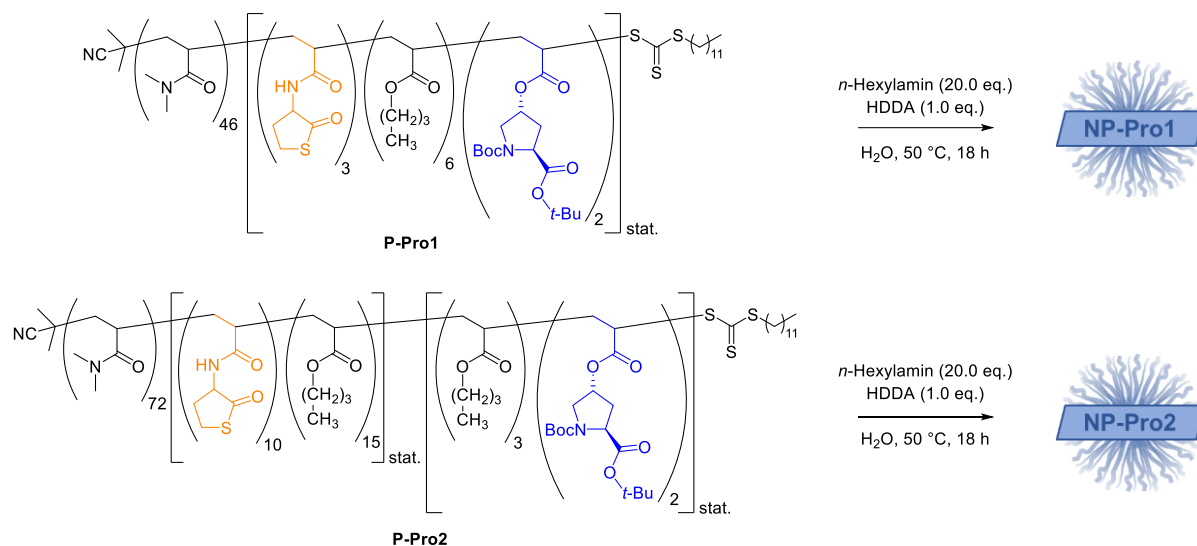
| Polymer                   | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>  | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------------------|---|---|---|-------------------------|--|---|
| <b>P-DMA<sub>46</sub></b> | DMA <sub>46</sub>   | 4907  | 5450  | 1,18                    | -  | -   |
| <b>P-Pro1</b>             | DMA <sub>46</sub> -(Bu <sub>6</sub> TLA <sub>3</sub> Pro <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 6760  | 6840  | 1,22                    | 29 ± 8   | 0,27 ± 0,011                                |
| <b>P-TL2</b>              | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 11118   | 10850   | 1,19                    | 62 ± 8   | 0,31 ± 0,022                                |
| <b>P-Pro2</b>             | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub> -(Bu <sub>3</sub> Pro <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> | 12185   | 12080   | 1,25                    | 29 ± 8   | 0,29 ± 0,035                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die Polymere wurden ebenfalls über die eingebaute Thiolactonfunktionalität, nach vorheriger Mizellbildung in Wasser, kernvernetzt. Dies erfolgte unter den in Abschnitt 3.3 gewonnenen Erkenntnisse und es konnten für beide Polymere stabile Nanopartikel in Methanol detektiert werden. Durch quantitative GPC-Analytik konnten Vernetzungsgrade von 66 bis 79 Prozent nachgewiesen werden (Tabelle 25). Bei Betrachtung der Ergebnisse der Nanopartikel in Methanol lassen sich gegensätzliche Trends feststellen. Für **NP-Pro1** halbierten sich die hydrodynamischen Durchmesser, für **NP-Pro2** hingegen wurden diese deutlich größer. Dies lässt sich auf die Unterschiede in der Art und Position der Vernetzung erklären. Während

**NP-Pro1** eine weitmaschigere Vernetzung durch die Verteilung der Vernetzungspunkte im hydrophoben Teil aufweist, ist die Verteilung der vernetzbaren Thiolactoneinheiten bei **NP-Pro2** enger und definierter.

**Tabelle 25:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP-Pro1**, **NP-Pro2** und der zugehörigen Precursorpolymere.

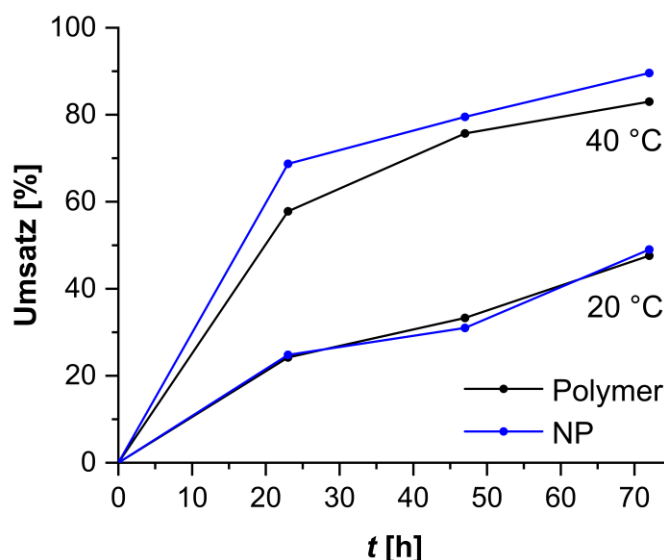


| P/NP    | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP <sup>c</sup> [%] | NP <sub>ref</sub> <sup>d</sup> [%] |
|---------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| P-Pro1  | 29 ± 8               | 0,27 ± 0,011   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| NP-Pro1 | 52 ± 13              | 0,28 ± 0,007   | 26 ± 7                 | 0,29 ± 0,026     | 66                  | 79                                 |
| P-Pro2  | 29 ± 8               | 0,29 ± 0,035   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| NP-Pro2 | 36 ± 13              | 0,43 ± 0,046   | 48 ± 29                | 0,30 ± 0,027     | 75                  | 77                                 |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Da über diese Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede beider Polymerarchitekturen festgestellt werden konnten, wurden weiterhin die GPC-Kurven vor und nach der Vernetzung betrachtet. Dabei stellte sich heraus, dass durch die breitere Verteilung der Thiolactonfunktionalitäten entlang der Polymerkette bei dem Diblockcopolymer **P-Pro1** sehr uneinheitlich verteilte Molmassen der Nanopartikel erhalten wurden. Dies konnte bei definierter Positionierung der Thiolactonfunktionalität im Triblockcopolymer **P-Pro2** nicht festgestellt werden und es wurden einheitliche Nanopartikel erhalten. Für die Untersuchung der katalytischen Aktivität wurden daher nur die Nanopartikel **NP-Pro2** verwendet. Diese

wurden im Rahmen der asymmetrischen Modell-Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon in Wasser eingesetzt. Das dabei erreichte Diastereomerenverhältnis war bei allen Reaktionsbedingungen sehr gut und mit 91 bis 93 Prozent auf der Seite des *anti*-Aldolprodukts. Um die Unterschiede zwischen polymeren Mizellen und Nanopartikeln genauer zu verfolgen, wurden die Umsätze zusätzlich nach 24, 48 und 72 Stunden bestimmt (Abbildung 49).



**Abbildung 49:** Umsätze der intermolekularen, asymmetrischen Modell-Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon im wässrigen Medium nach 24, 48 und 72 Stunden, katalysiert durch **P-Pro2** und **NP-Pro2**.

Es zeigte sich, dass sich Polymere und Nanopartikel bei Raumtemperatur nahezu identisch verhalten, bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C lieferten die Nanopartikel jedoch bereits nach 24 Stunden signifikant höhere Umsätze. Dies ist auf eine bessere Substratdiffusion und Ausbildung der Mikroreaktionsräume zurückzuführen. Weiterhin ist die mizellare Dynamik durch die Vernetzung eingeschränkt und die lokale Katalysatorkonzentration somit konstant höher. Zudem wird der Sättigungseffekt der Mizellen durch den Überschuss an Cyclohexanon minimiert.

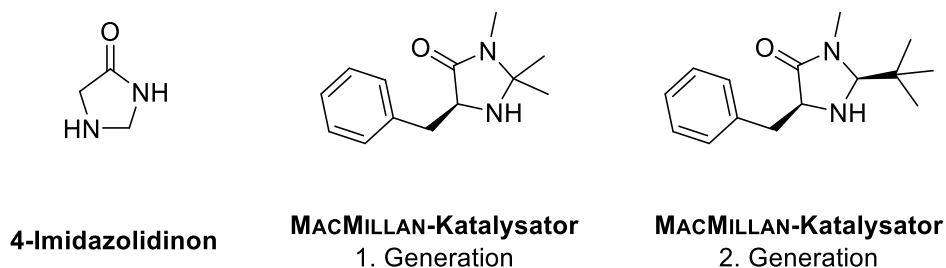
Zusammenfassend konnte das Prinzip der über Thiol-En-Reaktionen erhaltenen Nanopartikel erfolgreich auf den Katalysator L-Prolin übertragen werden und somit ein vielversprechendes System für den Einsatz in der Tandemkatalyse etabliert werden. Die dabei moderate, aber nötige Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C sollte dabei in Kombination mit den anderen Katalysatorsystemen eher förderlich sein und kein Problem darstellen.

## 6 DIELS-ALDER-Reaktionen unter Verwendung des MACMILLAN-Katalysators

### 6.1 Einleitung

#### Imidazolidinonbasierte Katalysatoren

Bei den sogenannten MACMILLAN-Katalysatoren handelt es sich, ähnlich wie bei L-Prolin, um synthetische, chirale Organokatalysatoren. Diese basieren auf 4-Imidazolidinon und werden seit ihrer Entdeckung im Jahr 2000 durch MACMILLAN *et al.* als Organokatalysatoren für verschiedene Reaktionen nach einem Iminiumion-Mechanismus eingesetzt.<sup>[188]</sup> Die erste Katalysatorgeneration wurde zwei Jahre später um eine zweite Generation mit leicht veränderter Struktur erweitert (Abbildung 50). Die Einführung eines weiteren Stereozentrums mit einer *tert*-Butylgruppe erhöhte die chirale Komplexität des Moleküls und der Katalysator konnte jeweils in *trans*- oder *cis*-Formen synthetisiert werden.<sup>[189]</sup>



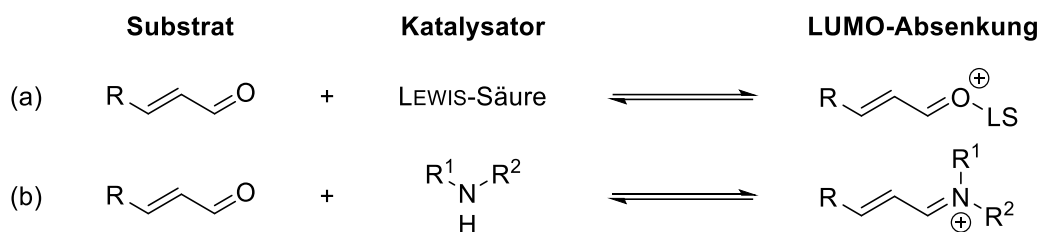
**Abbildung 50:** 4-Imidazolidinon und darauf basierende MACMILLAN-Katalysatoren erster und zweiter Generation.<sup>[188,189]</sup>

Mit diesem Katalysator war es möglich die DIELS-ALDER-Reaktion stereoselektiv durchzuführen. Bis heute konnten viele weitere Reaktionen unter Verwendung der MACMILLAN-Katalysatoren durchgeführt werden. Darunter beispielsweise FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen<sup>[190]</sup>, Alkylierungen von Indolen<sup>[191]</sup>, MUKAIYAMA-MICHAEL-Reaktionen<sup>[192]</sup>, intramolekulare MICHAEL-Reaktionen<sup>[193]</sup>, Hydridreduktionen<sup>[194]</sup>,  $\alpha$ -Fluorierungen<sup>[195]</sup>, Kaskadenreaktionen<sup>[196]</sup> oder Transfer-Hydrierungen<sup>[197]</sup>.

#### Reaktionsmechanismus der stereoselektiven DIELS-ALDER-Reaktion unter Imidazolidinonkatalyse

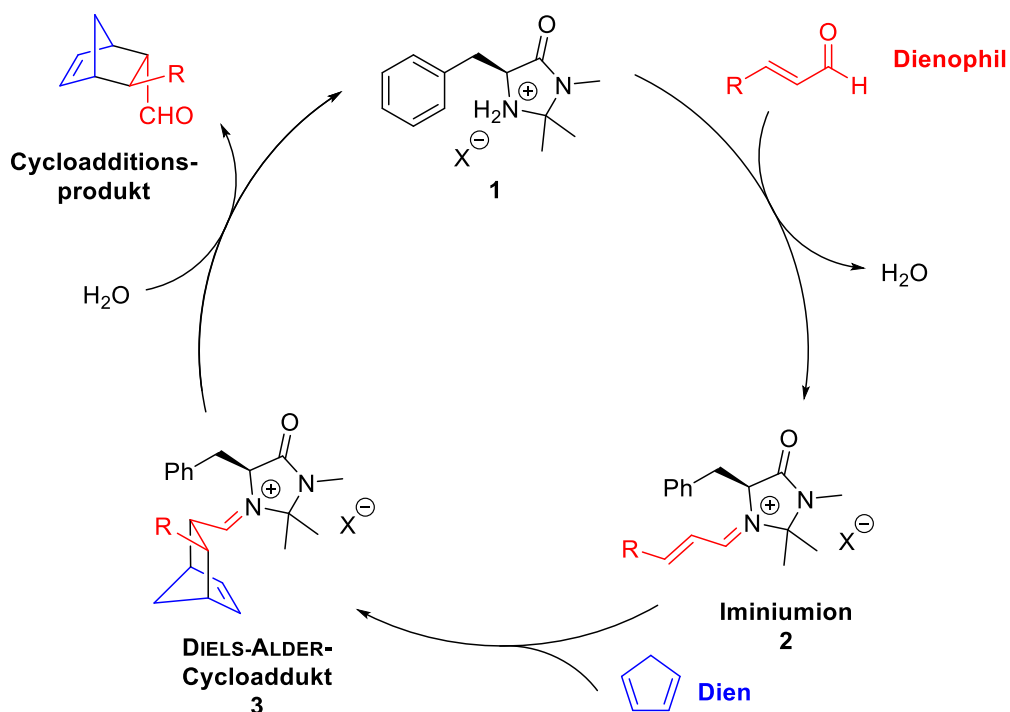
Die Beschleunigung der Reaktion ist insbesondere auf die Verringerung des Energielevels des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO, engl.: *lowest unoccupied molecular orbital*, LUMO) des Dienophils zurückzuführen. Die durch Absenkung der LUMO-Energielevel

erreichte Aktivierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde kann beispielsweise durch LEWIS-Säuren oder, wie unter Verwendung von Imidazolidinonkatalysatoren, durch Imin-Aktivierung erfolgen (Schema 65).<sup>[188,198,199]</sup>



**Schema 65:** Aktivierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durch Lewis-Säuren (a) oder Aminkatalysatoren (b); LS = LEWIS-Säure.<sup>[188,198,199]</sup>

Die sterische Komplexität des Katalysators und dessen Einfluss auf die Enantioselektivität lässt sich anhand des Katalysezyklus einer solchen DIELS-ALDER-Reaktion nachvollziehen (Schema 66). Im ersten Schritt wird das Iminiumion zwischen dem Katalysator **1** und dem Aldehyd bzw. Dienophil (rot) unter Abspaltung von Wasser gebildet. Das nun aktivierte Dienophil reagiert mit dem Dien, hier Cyclopentadien, unter Ausbildung des DIELS-ALDER-Cycloaddukts **3**. An dieser Stelle wird der sterische Einfluss der Substituenten am Katalysator auf die Stereoselektivität der Reaktion deutlich. Durch Abspaltung und Regeneration des Katalysators wird das finale Cycloadditionsprodukt gebildet.<sup>[188]</sup>

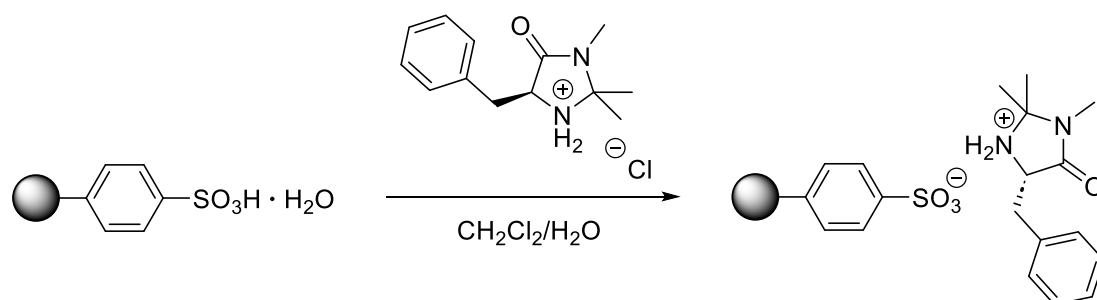


**Schema 66:** Katalysezyklus der stereoselektiven DIELS-ALDER-Reaktion unter Verwendung des MACMILLAN-Katalysators (1. Generation).<sup>[188]</sup>



### Immobilisierung des MACMILLAN-Katalysators auf Trägermaterialien

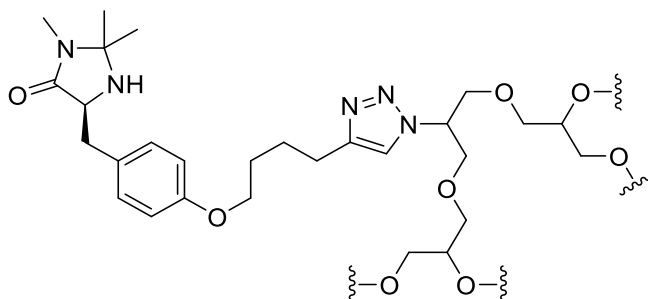
Mit der Erweiterung des durch Imidazolidinonkatalyse zugänglichen Reaktionsspektrums wurden auch diverse Immobilisierungsstrategien auf die Imidazolidinon-Katalysatoren angewandt. Während viele Systeme, basierend auf ionischen Flüssigkeiten<sup>[200–204]</sup>, magnetischen Nanopartikeln<sup>[205–207]</sup>, der *Flow*-Chemie<sup>[208,209]</sup> und Silicapartikeln<sup>[210–212]</sup>, bekannt sind, soll der Fokus im Rahmen dieser Arbeit im Folgenden auf den polymerbasierten Immobilisierungsansätzen liegen. Einer der ersten Ansätze wurde von HARAGUCHI *et al.* im Jahr 2010 veröffentlicht. Der Katalysator wurde dabei über eine Ionenaustauschreaktion an Poly(styrol)e und Poly(acrylat)e ionisch gebunden. Der Ionenaustausch erfolgte über zuvor in das Polymer eingeführte Sulfonsäureeinheiten (Schema 67). Auch wenn die Immobilisierung lediglich ionischer Natur war, konnte kein Auswaschen des Katalysators beobachtet werden und das katalysatorfunktionalisierte Polymer konnte nach der Reaktion durch Filtration abgetrennt und wiederverwendet werden.<sup>[213]</sup> Durch eine leichte Abwandlung konnte dieses System in späteren Veröffentlichungen durch HARAGUCHI *et al.* ebenfalls auf amphiphile Polymere übertragen. Diese bildeten in einem Methanol/Wasser-Gemisch Mikrokügelchen aus. Das Polymer wurde dazu zunächst analog ohne Katalysator hergestellt und die im hydrophilen Teil befindlichen Sulfonsäureeinheiten in einem weiteren Schritt über eine ähnliche Ionenaustauschreaktion mit dem Katalysator funktionalisiert. Mit beiden Systemen konnten in verschiedenen Lösungsmitteln hohe bis quantitative Ausbeuten und *ee*'s bis zu 99 Prozent in der asymmetrischen DIELS-ALDER-Reaktion erzielt werden.<sup>[214,215]</sup>



**Schema 67:** Immobilisierung eines MACMILLAN-Katalysators über eine Ionenaustauschreaktion mit sulfonsäurefunktionalisierten Polymeren nach HARAGUCHI *et al.*<sup>[213–215]</sup>

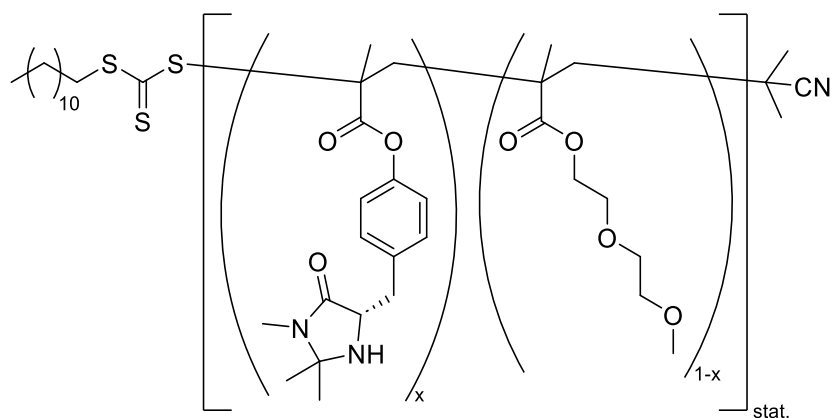
HAAG und CHRISTMANN *et al.* verwendeten ein verzweigtes Poly(glycerin) als dendrimerartiges Trägermaterial, an welches der Imidazolidinonkatalysator kovalent über eine kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition gebunden wurde (Abbildung 51). Dieses Polymer konnte erfolgreich in der asymmetrischen FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von *N*-Methylpyrrol mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran (THF) und Wasser (95:5) mit einer isolierten Ausbeute von bis zu 68 Prozent bei bis zu 78 Prozent *ee* eingesetzt werden. Die

Polymere konnten zudem durch Ausfällen in drei weiteren Durchläufen ohne signifikanten Aktivitätsverlust wiederverwendet werden.<sup>[216]</sup>



**Abbildung 51:** Poly(glycerin)-basiertes Trägermaterial für den MACMILLAN-Katalysator nach HAAG und CHRISTMANN *et al.*<sup>[216]</sup>

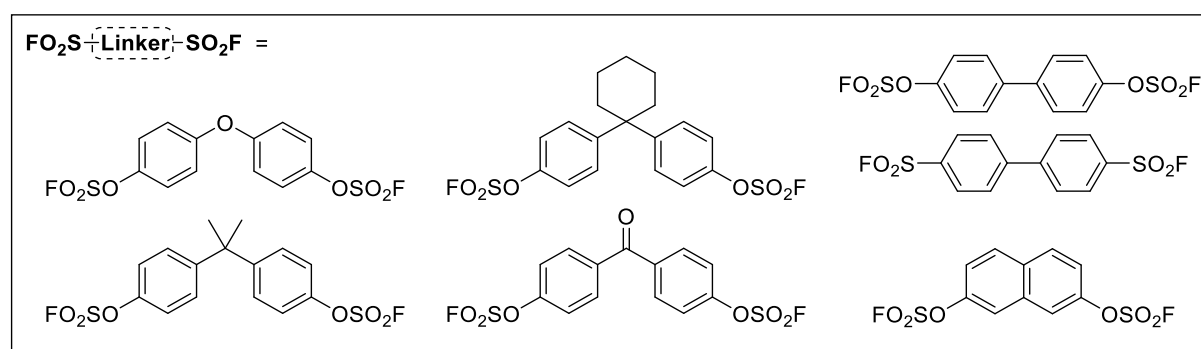
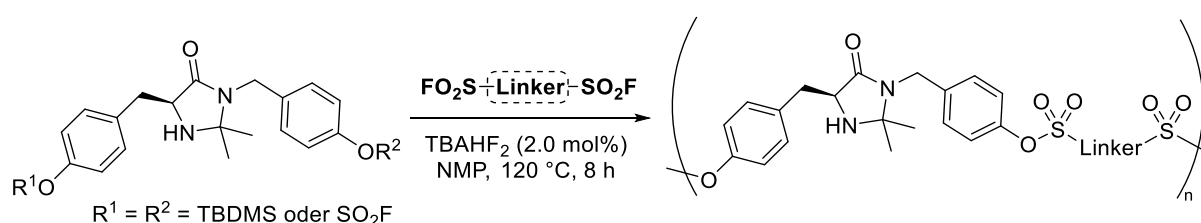
O'REILLY *et al.* veröffentlichten 2013 ein hydrophiles Copolymersystem, bestehend aus einem acrylatbasierten MACMILLAN-Katalysatormonomer und Diethylenglykolmethylethermethacrylat (DEGMA) (Abbildung 52). Diese Polymere konnten mittels RAFT-Polymerisation mit guter Kontrolle über Molmasse, Funktionalisierungsgrad und Dispersität erhalten werden. Weiterhin zeigten diese Polymere ein sogenanntes LCST-Verhalten (untere kritische Lösungstemperatur, engl.: *lower critical solution temperature*), sodass diese nur in einem bestimmten Temperaturbereich löslich sind und bei Überschreitung einer bestimmten Temperatur Phasen- oder Volumenänderungen zeigen. Dementsprechend wurde der Kristallisationspunkt (engl.: *cloud point*) der Polymere, in Abhängigkeit des Funktionalisierungsgrades, linear erhöht. Mit diesem Polymersystem konnte beispielsweise die DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Cyclopentadien und Hex-2-enal in Methanol/Wasser-Gemischen oder reinem Wasser mit Umsätzen von 70-99 Prozent, je nach Funktionalisierungsgrad, und guter Stereoselektivität katalysiert werden.<sup>[217]</sup>



**Abbildung 52:** Hydrophiles Copolymer, bestehend aus acrylatbasierten Katalysator- und DEGMA-Monomeren nach O'REILLY *et al.*<sup>[217]</sup>

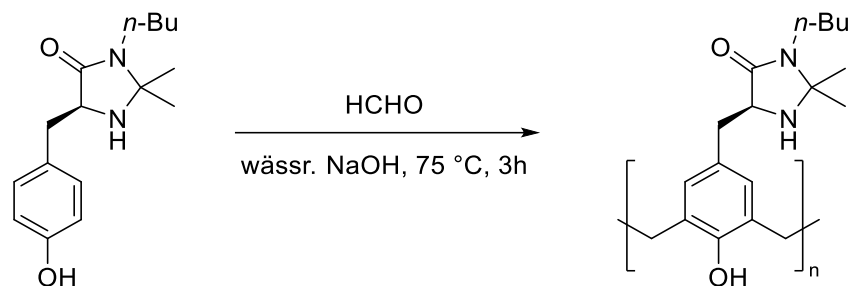
KIM *et al.* zeigten die Einführung des MACMILLAN-Katalysators durch Direktpolymerisation eines beidseitig phenolsubstituierten Monomers. Dieses wurde im Rahmen einer

Kondensationspolymerisation mit verschiedenen disulfurylfluoridfunktionalisierten Molekülen durch Schwefel-Fluorid-Austausch in Poly(sulfat)e überführt (Schema 68). Unter Verwendung von 20 mol% des Polymers konnten quantitative Ausbeuten in der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen (*E*)-Zimtaldehyd und Cyclopentadien in einem Gemisch aus *N,N*-Dimethylformamid und Wasser (95:5) und in Gegenwart von TFA oder HCl als Säurekatalysator erzielt werden.<sup>[218]</sup>



**Schema 68:** Katalysatorfunktionalisierte Poly(sulfat)e durch Polykondensation mit verschiedenen disulfurylfunktionalisierten Monomeren nach KIM *et al.*<sup>[218]</sup>

WANG *et al.* veröffentlichten 2023 ein weiteres Trägersystem, basierend auf phenolartigen, mit einem MACMILLAN-Katalysator funktionalisierten, Polymeren. Diese konnten ebenfalls durch einstufige Copolymerisation eines katalysatorfunktionalisierten Phenols mit Formaldehyd hergestellt werden (Schema 69). Im Vergleich zu anderen Trägermaterialien konnte mit diesem System eine deutlich höhere Katalysatorbeladung von bis zu 3,06 mmol·g<sup>-1</sup> erreicht werden. Das Polymersystem fand Anwendung in der DIELS-ALDER-Reaktion zwischen (*E*)-Zimtaldehyd und Cyclopentadien und lieferte in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser (95:5) Ausbeuten von bis zu 95 Prozent bei hoher Stereoselektivität. Das System ließ sich ebenfalls fünf Mal ohne signifikanten Aktivitätsverlust rezyklieren, jedoch unter leichtem Verlust der Stereoselektivität.<sup>[219]</sup>

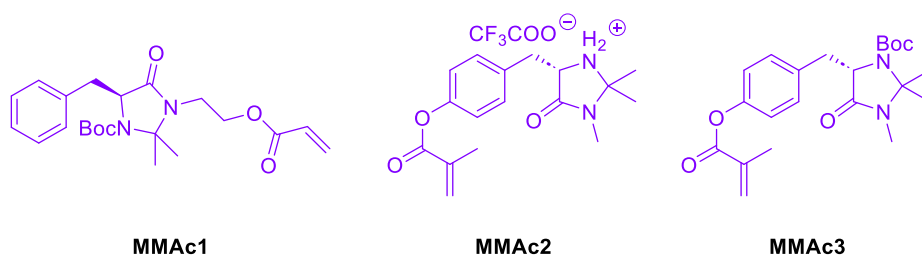


**Schema 69:** Synthese eines phenolbasierten Polymers durch Copolymerisation eines MACMILLAN-Katalysatormonomers mit Formaldehyd (HCHO) nach WANG *et al.* (*n*-Bu = *n*-Butyl).<sup>[219]</sup>

Zusammenfassend wurden in den letzten Jahren diverse Trägersysteme veröffentlicht, welche den MACMILLAN-Katalysator immobilisieren und erfolgreich in der stereoselektiven Katalyse von beispielsweise DIELS-ALDER-Reaktionen zu verwenden. Die genannten Systeme benötigen zwar in nahezu allen Fällen ein Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 95 Prozent organischem Lösungsmittel und fünf Prozent Wasser, können jedoch mehrfach zurückgewonnen und ohne signifikanten Aktivitätsverlust wiederverwendet werden.

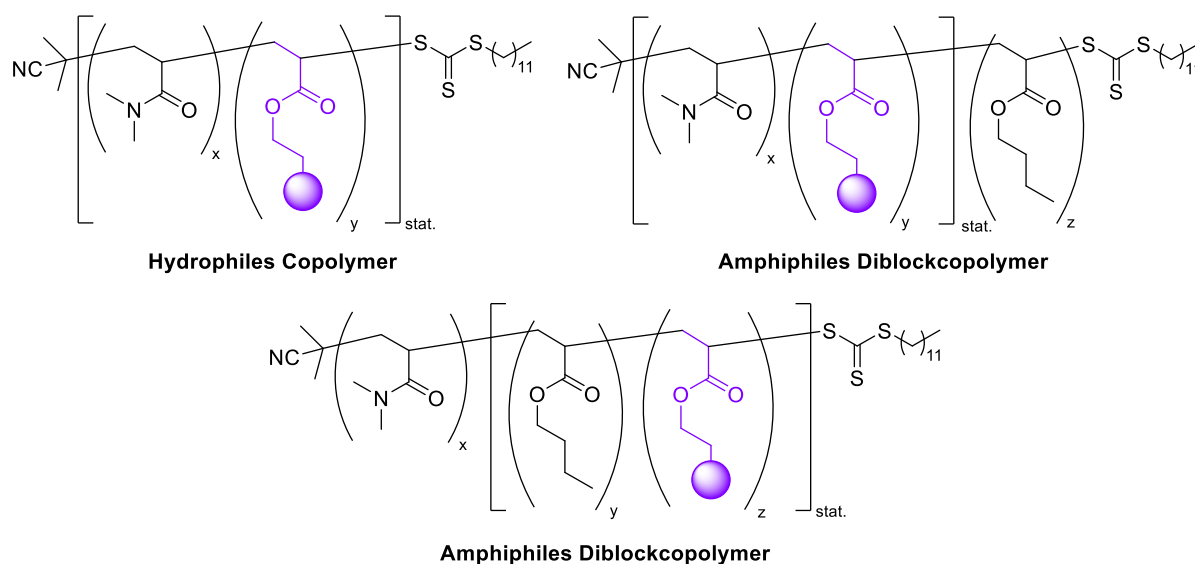
## 6.2 Zielsetzung

Ziel dieses Kapitels war zunächst die Synthese verschiedener chiraler Imidazolidinonmonomere auf Basis des MACMILLAN-Katalysators (Abbildung 53). Diese unterschieden sich allgemein in ihrer Aminschutzstrategie sowie der Position der späteren Polymeranbindung.



**Abbildung 53:** Verschiedene angestrebte Monomerstrukturen mit chiraalem Imidazolidinon- bzw. MACMILLAN-Katalysator.

Diese Monomere sollten anschließend, in Polymeren bzw. Nanopartikeln immobilisiert, als Katalysator für die DIELS-ALDER-Reaktion dienen. Es sind zwar verschiedene immobilisierbare MACMILLAN-Katalysatormonomere literaturbekannt, jedoch wird die Immobilisierung überwiegend in linearen, teils wasserlöslichen Polymeren durchgeführt. Im Gegensatz zu den amphiphilen Polymerstrukturen aus Kapitel 4 und 5, sollte der Fokus hier auf der Variation von Polymerstrukturen liegen. Dies kann zum Beispiel durch die Einführung des Katalysators in der Mizell- bzw. Nanopartikelschale statt im Kern erfolgen. Weiterhin sollten die Unterschiede der katalytischen Aktivitäten der so erhaltenen verschiedenen Polymerstrukturen untersucht werden (Abbildung 54).



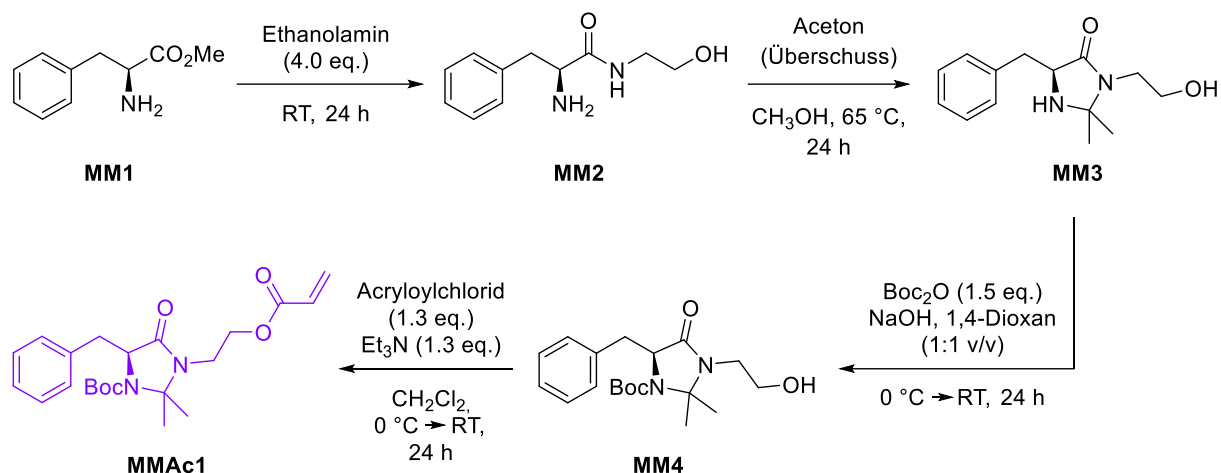
**Abbildung 54:** Angestrebte Polymerarchitekturen der mit einem MACMILLAN-Katalysator funktionalisierten Polymere.

## 6.3 Ergebnisse und Diskussion

Teile der im folgenden Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden im Rahmen der Bachelorarbeit von MARIUS KNÜTTEL erarbeitet.

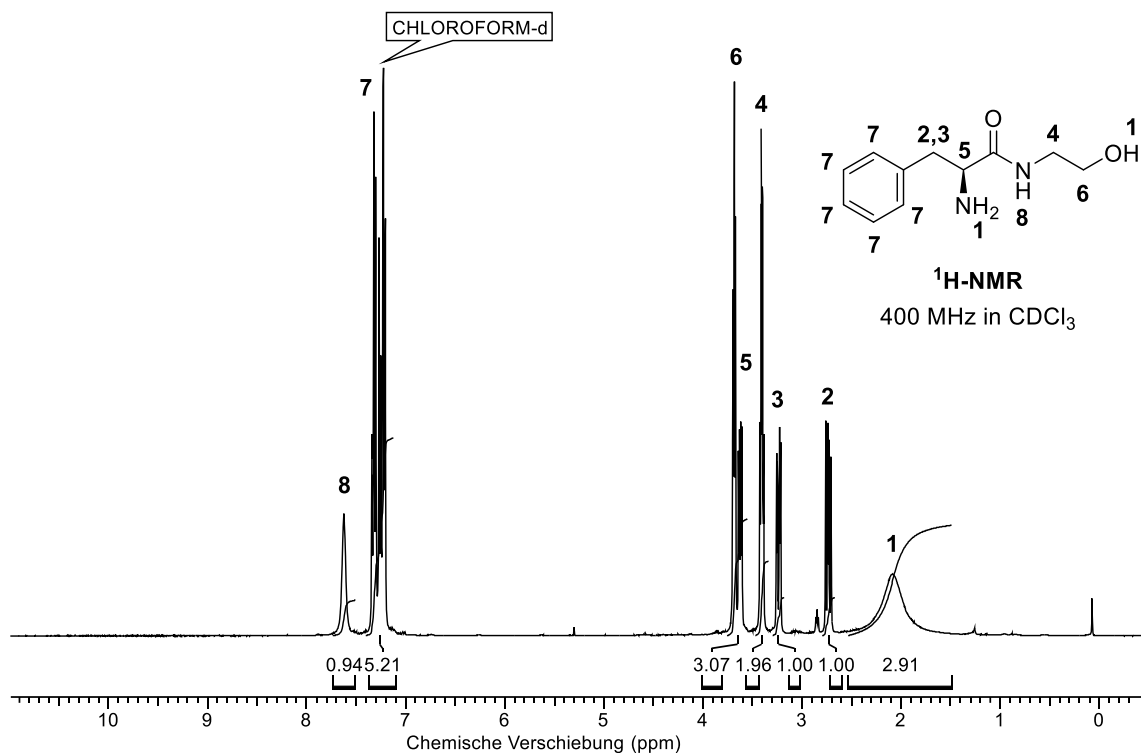
### 6.3.1 Niedermolekulare Synthesen

Die Synthesen der verschiedenen Katalysatormonomere auf Imidazolidinonbasis erfolgten in Anlehnung an die ursprüngliche Syntheseroute nach MACMILLAN *et al.*<sup>[69]</sup> Die Synthesen wurden insofern angepasst, dass eine polymerisierbare Acrylateinheit eingeführt und das sekundäre, später katalytisch aktive Amin, geschützt wurde, um eventuell auftretende Nebenreaktionen durch das freie Amin bei der *RAFT*-Polymerisation zu verhindern. Die vierstufige Syntheseroute des Monomers **MMAc1** ist in Schema 70 dargestellt.



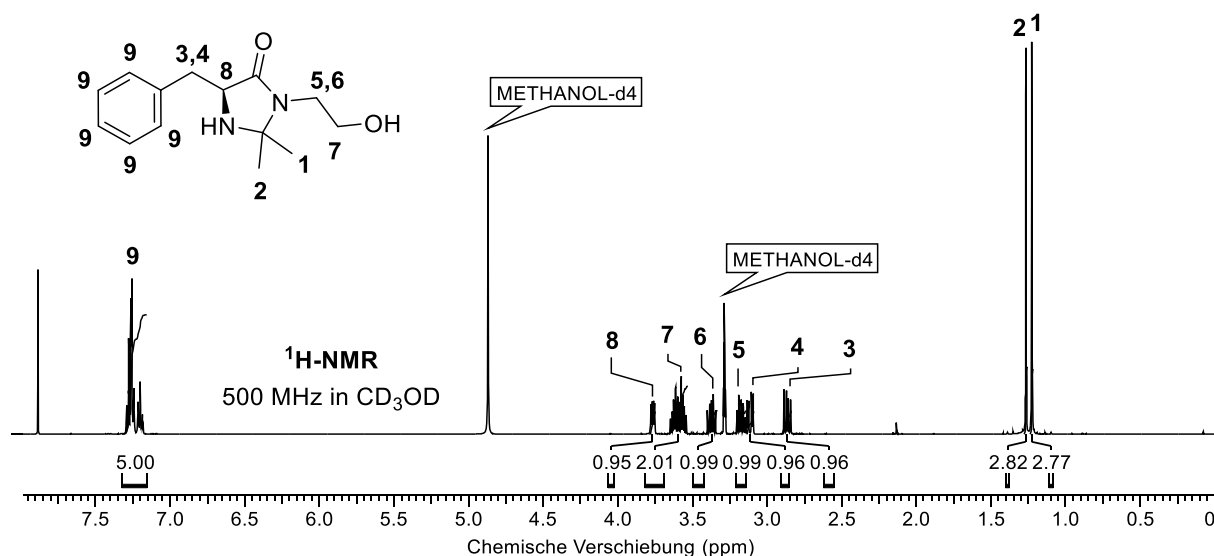
**Schema 70:** Syntheseroute des polymerisierbaren, *N*-Boc-geschützten Imidazolidinonkatalysators **MMAc1**.

L-Phenylalaninmethylester (**MM1**) wurde zunächst mit einem vierfachen Überschuss von 2-Aminoethanol unter Ausbildung einer stabilen Amidbindung und mit einer Ausbeute von 75 Prozent zu 1-(L-Phenylalanyl)aminoethan-2-ol (**MM2**) umgesetzt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **MM2** ist in Abbildung 55 dargestellt. Erwähnenswert sind hier das durch die neu gebildete Amidbindung tieffeldverschobene Signal **4** der Methylengruppe am sekundären Amin. Die Protonen **2** und **3** sind aufgrund ihrer chiralen Umgebung weiterhin in zwei Signale aufgespalten, welche ebenfalls etwas tieffeldverschobener sind. Die verbreiterten Singulett **1** und **8** sind den Alkohol- bzw. Aminprotonen zuzuordnen.



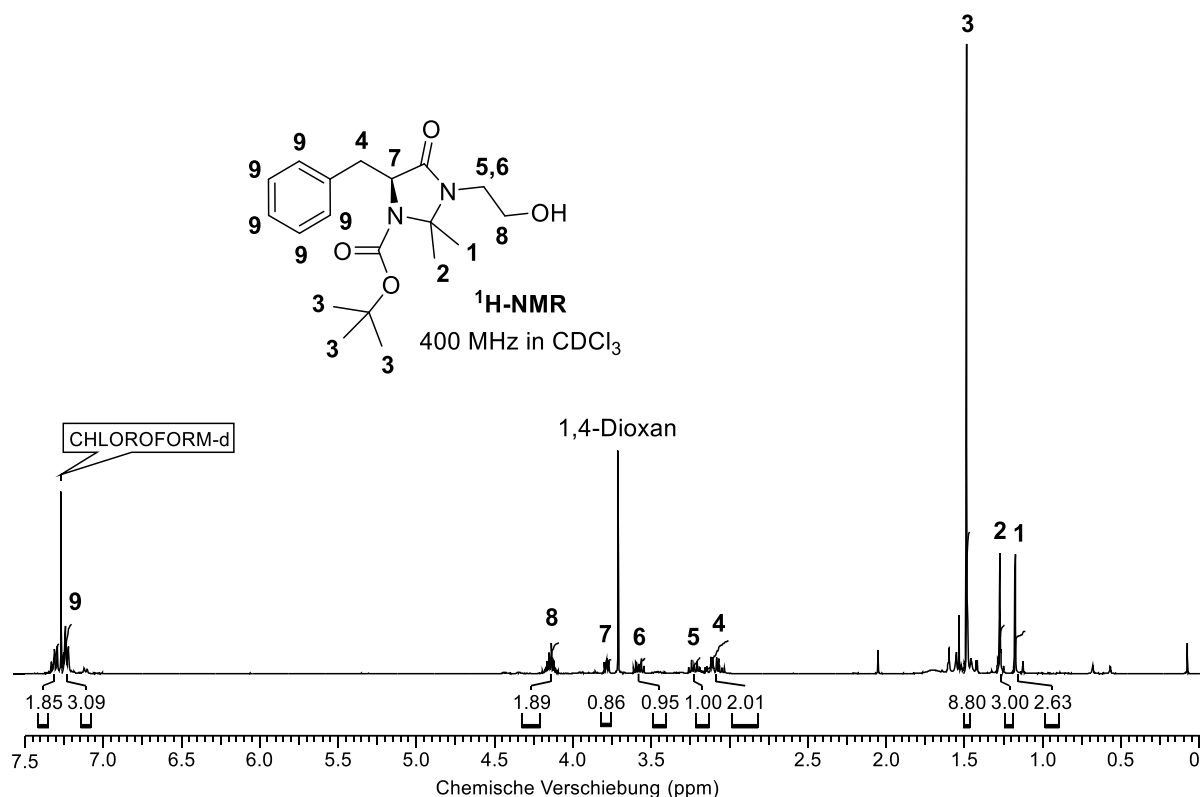
**Abbildung 55:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **MM2** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

**MM2** wurde in Gegenwart eines großen Überschusses an Aceton (als Lösungsmittel) unter Ausbildung eines fünfgliedrigen Ringes zwischen dem primären und sekundären Amin mit einer Ausbeute von 88 Prozent zum Imidazolidinon-Derivat **MM3** umgesetzt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **MM3** ist in Abbildung 56 dargestellt. Der erfolgreiche Ringschluss zum Imidazolidinon lässt sich insbesondere anhand der Signale **1** und **2** sowie der deutlichen Tieffeldverschiebung des Signals **8** erkennen. Des Weiteren zeigen die Protonen **5** und **6** nun eine Aufspaltung, da sie sich durch den Ringschluss näher am chiralen Zentrum befinden.



**Abbildung 56:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **MM3** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD).

Im nächsten Schritt wurde das freie sekundäre Amin des Imidazolidinonrings mit einer Boc-Schutzgruppe geschützt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 97 Prozent. Die erfolgreiche Schützung des freienamins ist anhand des Signals **3** der Methylgruppen der Boc-Schutzgruppe im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 57) zu erkennen. Es sind weiterhin Boc-Nebenprodukte im Bereich von ca. 1.5 ppm zu erkennen. Eine Aufreinigung erfolgte abschließend nach dem letzten Syntheseschritt.



**Abbildung 57:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **MM4** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ).

Im finalen Syntheseschritt wurde die polymerisierbare Acrylateinheit mit Hilfe der SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion und Acryloylchlorid eingeführt. Die Aufreinigung des finalen Produkts erfolgte säulenchromatographisch und **MMAC1** konnte mit einer Ausbeute von 23 Prozent isoliert werden. Die charakteristischen Protonen der Acrylat-Doppelbindung sind im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Bereich von 5.8 ppm und 6.6 ppm zu erkennen (Abbildung 58).



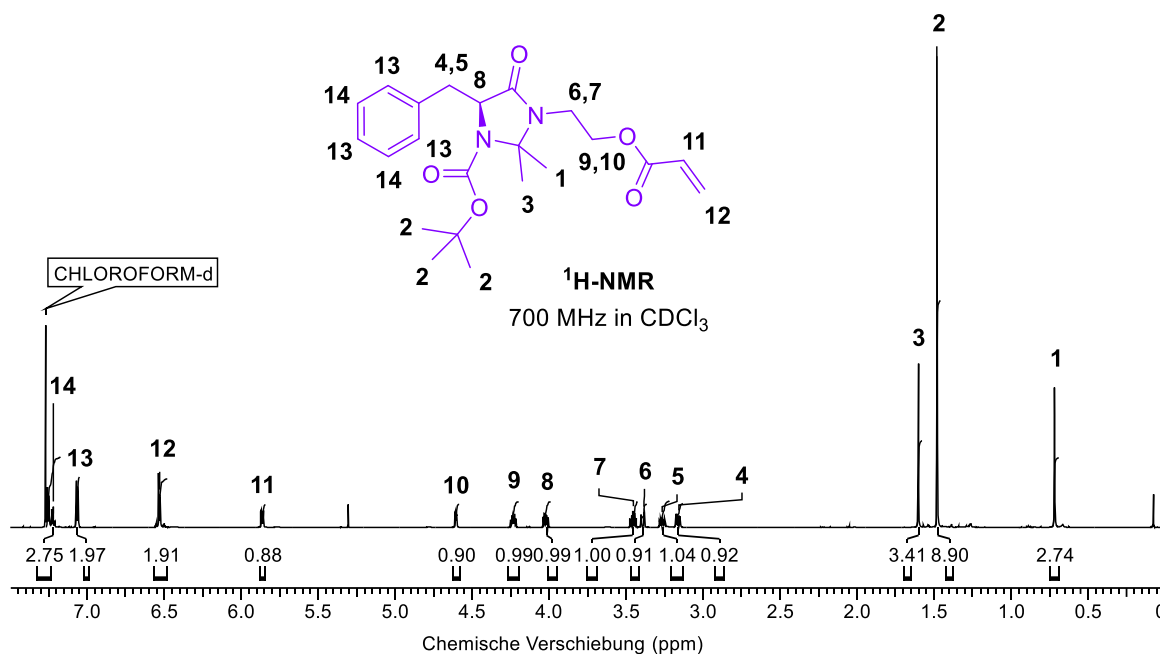
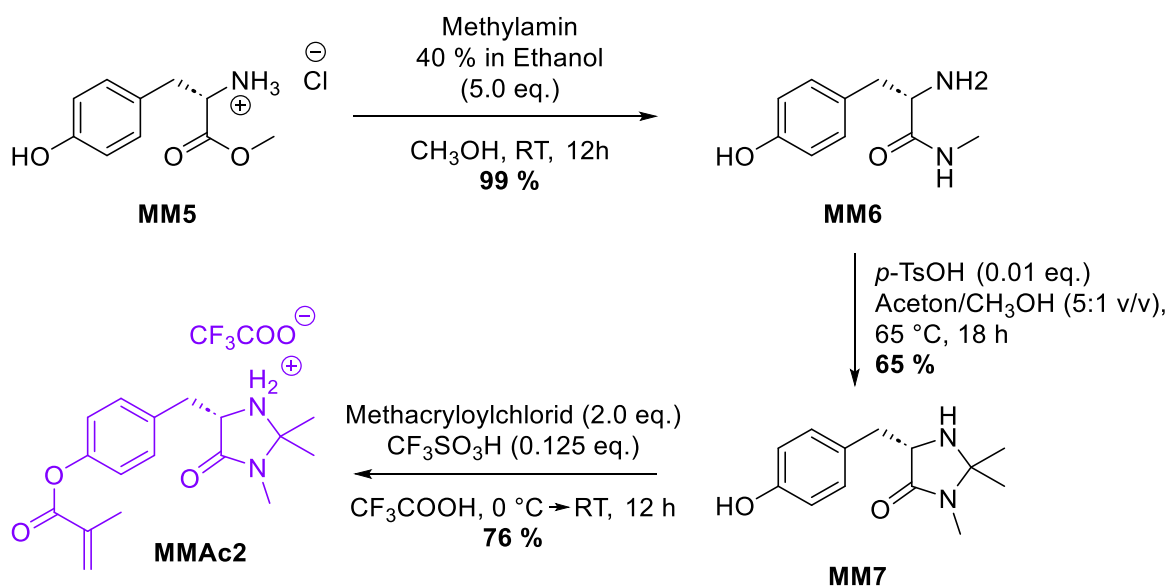


Abbildung 58:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **MMAc1** (700 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ).

Weiterhin wurde ein alternatives Katalysatormonomer nach O'REILLY *et al.* synthetisiert.<sup>[217]</sup> Die Unterschiede lagen hier in der Anbindung der polymerisierbaren Einheit von der anderen Molekülseite und somit besserer Zugänglichkeit des Katalysators im Polymer, sowie Verzicht auf eine Boc-Schützung des freienamins. Die dreistufige Syntheseroute ist in folgendem Schema dargestellt.



Schema 71: Syntheseroute des MACMILLAN-Katalysatormonomers nach O'REILLY *et al.*<sup>[70]</sup>

Im Vergleich zur vorherigen Syntheseroute wurde nun von bereits 4-Hydroxy-substituiertem L-Phenylalaninmethylester ausgegangen. Der Ringschluss zum Oxazolidinring erfolgte dabei ähnlich zur bisherigen Syntheseroute und die Acrylateinheit wurde auf der anderen

Molekülseite direkt am Aromaten eingeführt. Weiterhin wurde hier auf die Einführung einer expliziten Schutzgruppe verzichtet und stattdessen auf eine Gegenion-Strategie gesetzt, indem das Amin protoniert und mit einem Trifluoressigsäureanion als Gegenion vorliegt. Die Synthese der Zwischenstufen erfolgte ohne Aufarbeitung. **MMAc2** wurde nach abschließender säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 49 Prozent über drei Stufen erhalten und die Produktbildung und -reinheit über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen (Abbildung 59). Es sind deutlich alle vier Methylgruppen **1-4**, die Protonen **5a**, **5b** und **6** in chiraler Umgebung, sowie die Acrylat- (**7**) und Aromatensignale **8** und **9** zu erkennen.

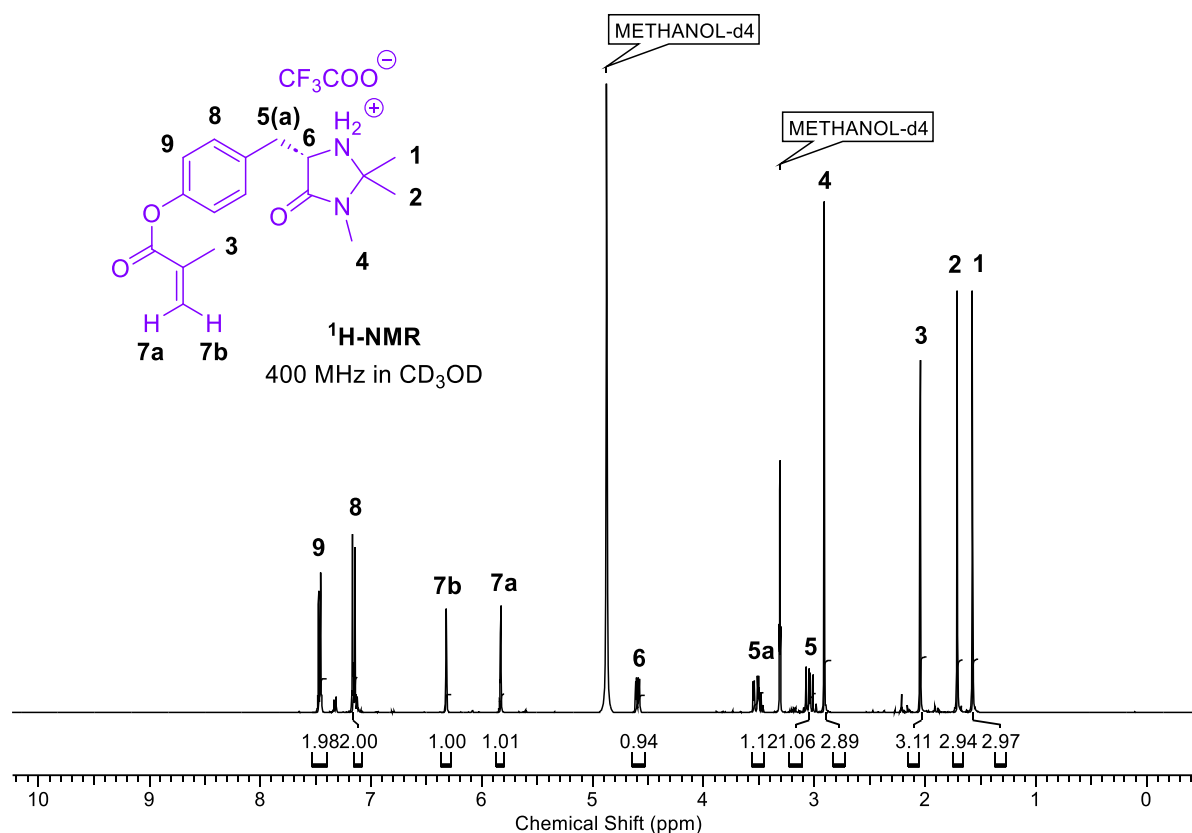
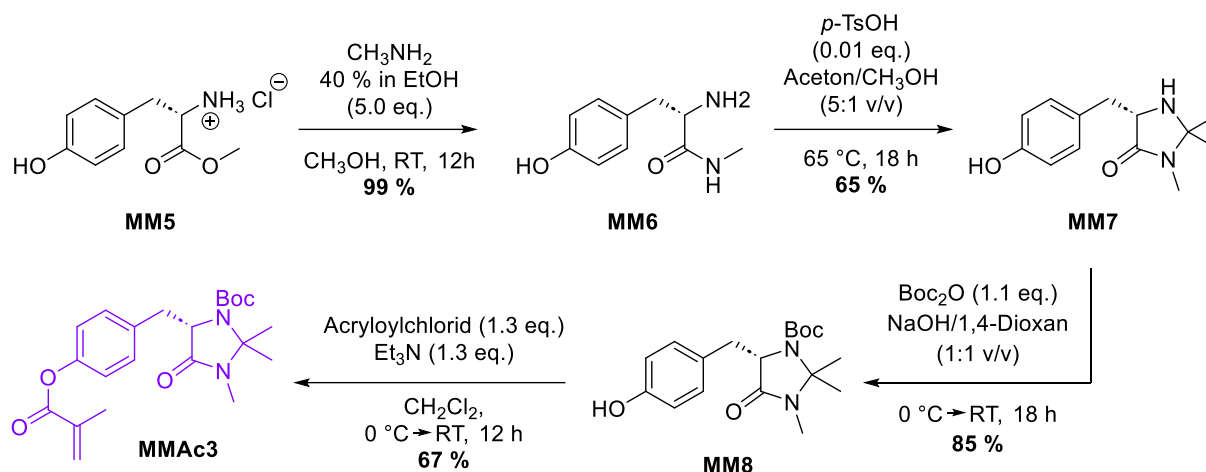


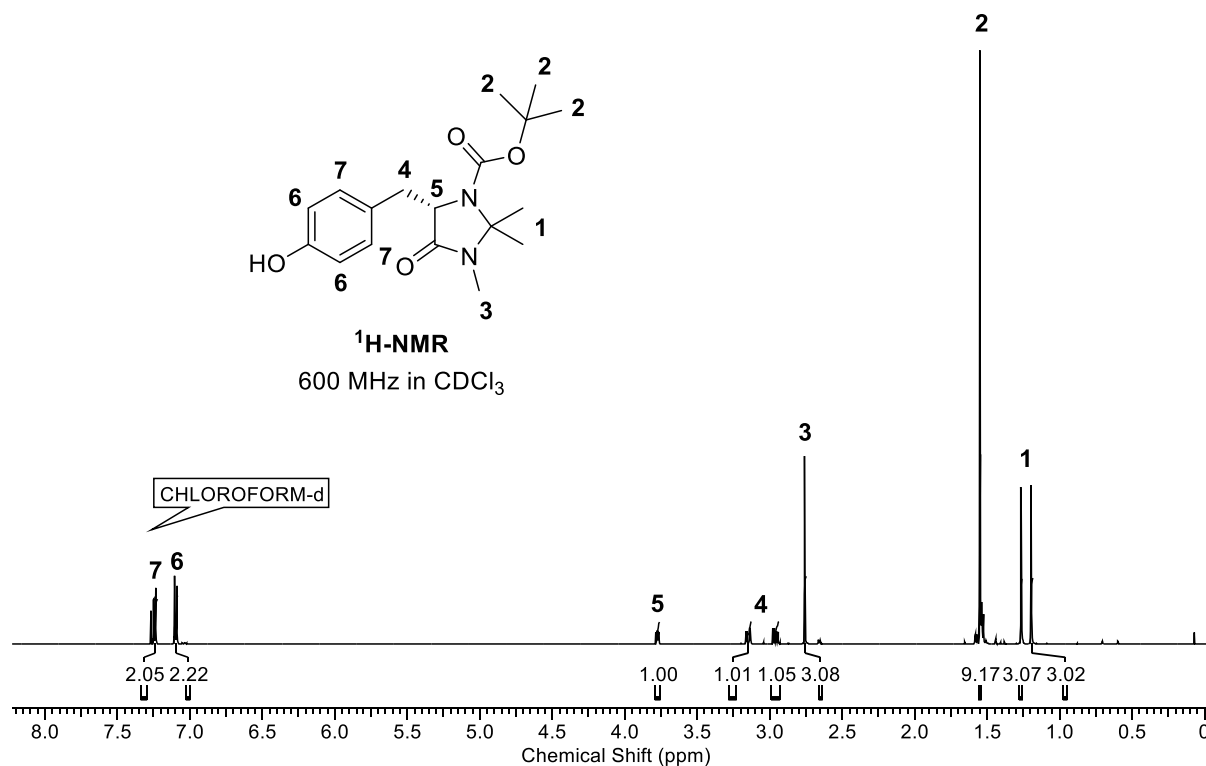
Abbildung 59:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **MMAc2** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ).

Abschließend wurde, basierend auf **MMAc2**, das *N*-Boc-geschützte Derivat **MMAc3** synthetisiert. Das Monomer wurde mit einer Gesamtausbeute von 37 Prozent über vier Stufen erhalten. Die Synthese der ersten beiden Stufen erfolgte analog zu **MMAc2**, die Boc-Schutzgruppe wurde jedoch vor der Acrylateinheit eingeführt und letztere im abschließend über eine SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion eingeführt (Schema 72).



**Schema 72:** Synthese von **MMAc3**.

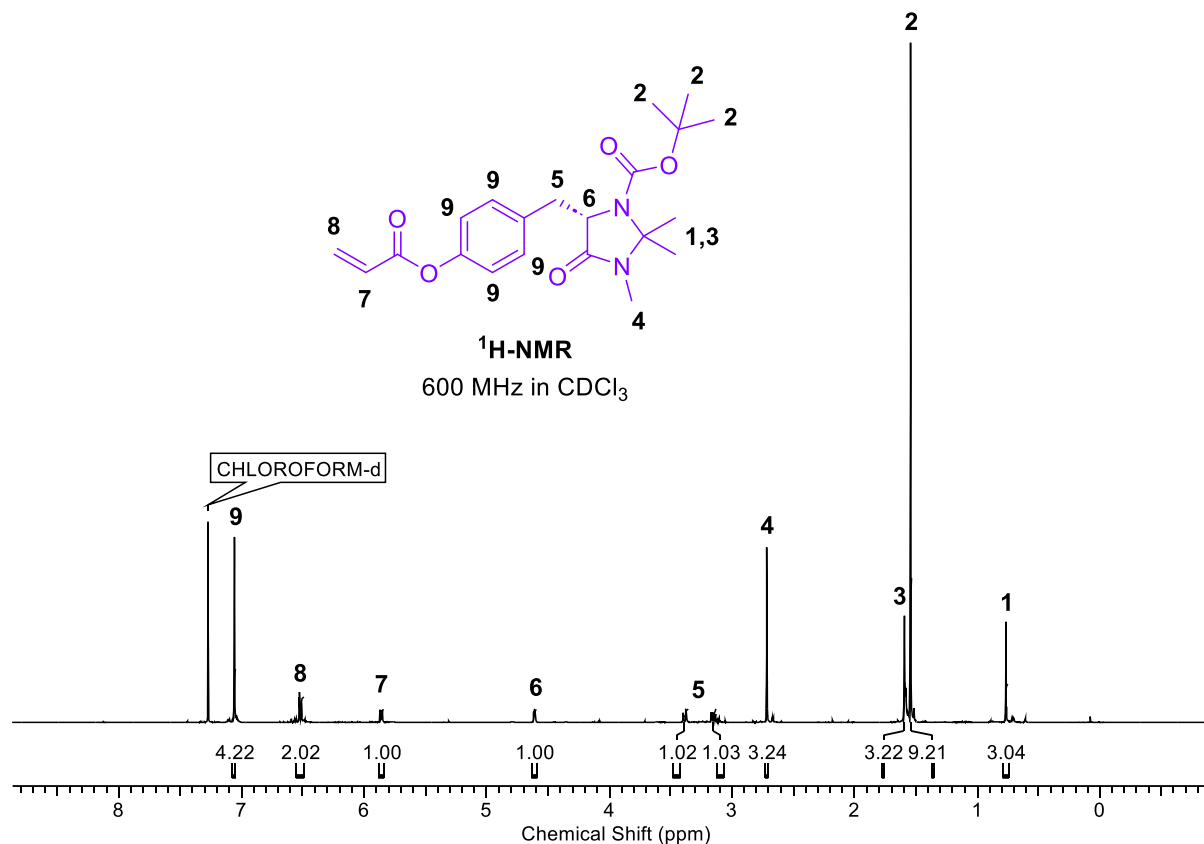
Da die Synthesen von **MM6** und **MM7** bereits gezeigt wurden, sind im Folgenden nur die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **MM8** und **MMAc3** dargestellt.



**Abbildung 60:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **MM8** (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ).

Die erfolgreiche Boc-Schützung des freien Imidazolidinon-Amins konnte anhand des Singuletts **2** im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nachgewiesen werden (Abbildung 60). Da es keine Änderungen in der chemischen Verschiebung von Signalen z.B. im Aromatenbereich bei 7.0 bis 7.5 ppm gibt, ist davon auszugehen, dass keine Reaktion der Hydroxygruppe mit dem Boc-Anhydrid als unerwünschte Nebenreaktion stattgefunden hat. Daher wurde die Hydroxygruppe im nächsten Schritt im Rahmen einer SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion mit Acryloylchlorid

verestert und das Monomer **MMAc3** erhalten. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale **7** und **8** der Acrylatgruppe im charakteristischen Bereich von 5.85 und 6.5 ppm zu erkennen (Abbildung 61).

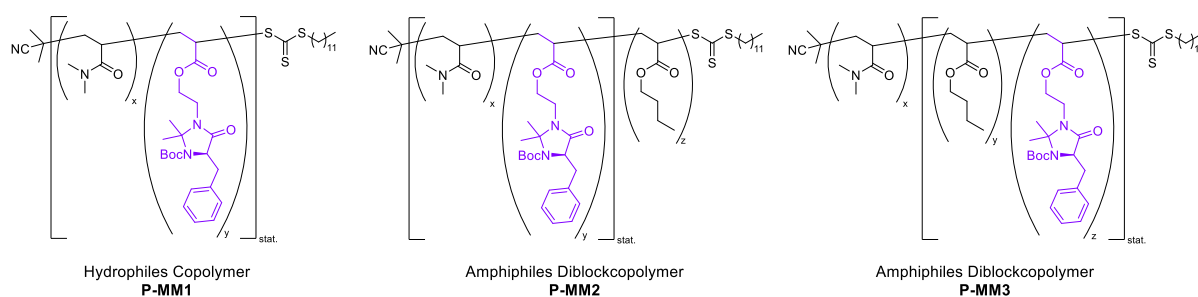


**Abbildung 61:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **MMAc3** (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ).

Zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass ein Signal der an den Imidazolidinonring gebundenen Methylgruppen **1** und **3** nach der Veresterung um ca. 1 ppm tieffeldverschoben ist. Dies ist ebenfalls bei **MMAc1** zu beobachten. Da bei diesem Reaktionsschritt jedoch keine Änderung in dessen direkter chemischer Umgebung stattgefunden hat und das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ebenfalls in deuteriertem Chloroform gemessen wurde, konnte an dieser Stelle keine plausible Erklärung dafür gefunden werden.

### 6.3.2 Polymersynthese und -analytik

Die im vorherigen Kapitel synthetisierten Katalysatormonomere wurden nun in verschiedene Polymerstrukturen eingebaut. Bei dem MACMILLAN-Katalysator handelt es sich jedoch, im Vergleich zu den zuvor gezeigten Cu<sup>I</sup>/2,2'-dpa- und L-Prolin-Systemen, um einen neuen Katalysator, dessen Verhalten in Kombination mit mizellaren bzw. Nanopartikelsystemen nur bedingt literaturbekannt ist. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Immobilisierungsstrategien in Form von ionischen Flüssigkeiten oder hydrophilen Copolymeren.<sup>[70–74]</sup> Daher wurde an dieser Stelle etwas von der bisherigen Herangehensweise für die Polymerarchitektur abgewichen und auch gezielt nicht-amphiphile oder amphiphile Polymere mit dem Katalysator im hydrophilen oder hydrophoben Teil hergestellt (Abbildung 62).



**Abbildung 62:** Angestrebte Polymerarchitekturen der Polymere **P-MM1** bis **P-MM3** mit eingebautem MACMILLAN-Katalysator.

**P-MM1** wurde durch statistische Copolymerisation von DMA und **MMAc1** synthetisiert. Das Verhältnis der beiden Monomere wurde dabei so gewählt, dass es deutlich auf der Seite des DMAs liegt. Dies diente dazu, die Hydrophilie des Blocks beizubehalten und somit möglicher Aggregatbildung vorzubeugen. Weiterhin sollte der Katalysator möglichst breit verteilt über das Polymer statistisch eingebaut werden. Eine eventuelle Beeinflussung des gleichmäßig statistischen Monomereinbaus durch  $\pi$ - $\pi$ -Stacking der Aromaten und somit bevorzugter Zweiteinbau eines weiteren Katalysatormonomers können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind insbesondere die charakteristischen Signale der Methylgruppen des DMA bei 2.89-3.11 ppm sowie die charakteristischen Signale des Katalysatormonomers, wie zum Beispiel die Aromatensignale bei 7.04-7.20 ppm oder die Boc-Schutzgruppe bei 1.46 ppm deutlich zu erkennen (Abbildung 63).

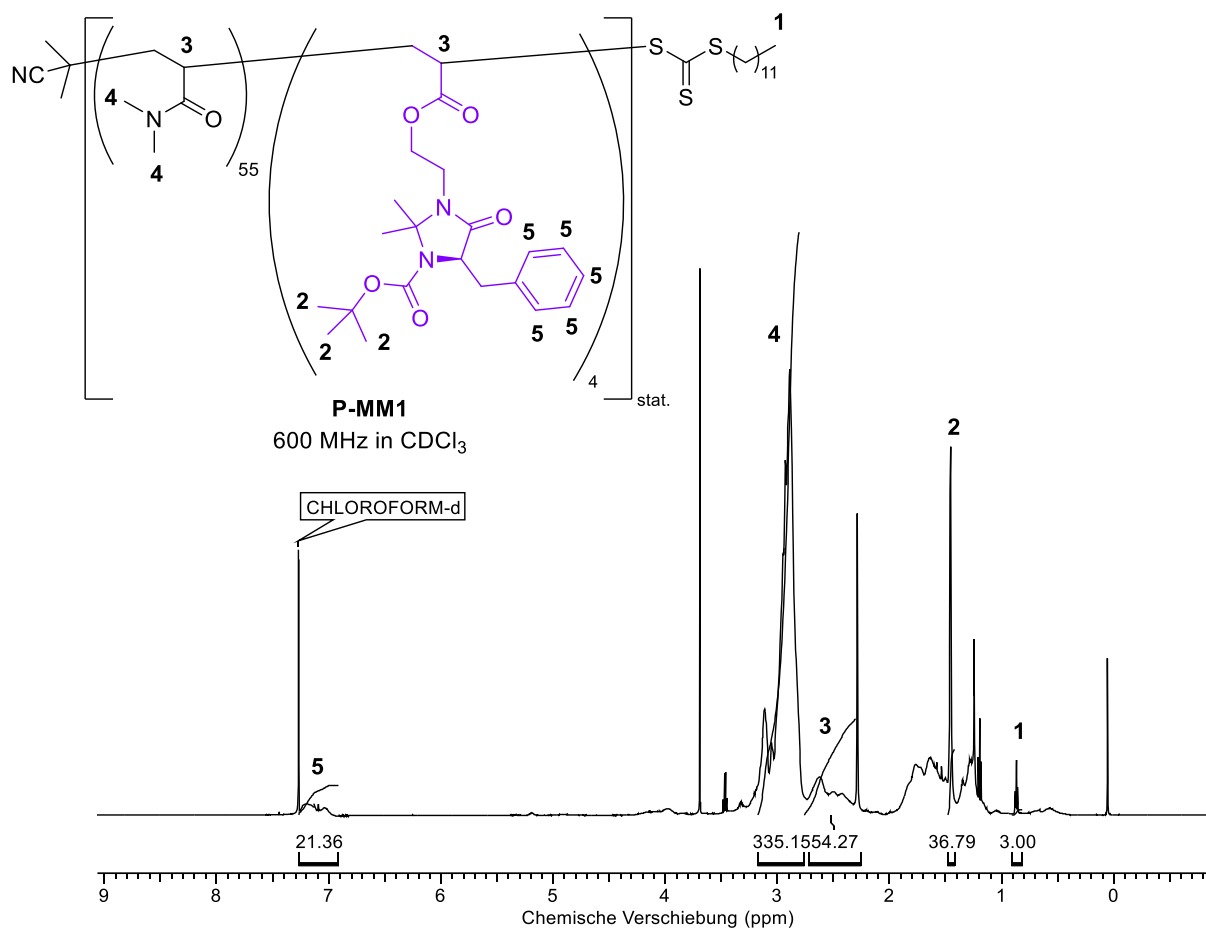


Abbildung 63: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von P-MM1 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums wurde für DMA mit einem Polymerisationsgrad von 55 nahezu der angestrebte Wert von 50 erreicht. Das MACMILLAN-Katalysatormonomer wurde mit den angestrebten vier Einheiten polymerisiert. Das so erhaltene Polymer wurde anschließend durch die Einführung eines hydrophoben Polymerblocks in Form von 15 Einheiten *n*-Butylacrylat in ein amphiphiles Polymer überführt. Leider konnte der angestrebte Polymerisationsgrad nicht erreicht werden. Der höchstmögliche Polymerisationsgrad von drei wurde mit P-MM2 erreicht. Die Ursache hierfür könnte in der Hinderung einiger aktiver RAFT-Endgruppen durch das sterisch anspruchsvolle Katalysatormonomer liegen, wodurch das aktive Polymerkettenende nur schwer für die weiteren Monomere erreichbar ist. Dies könnte ebenfalls auf die zuvor erwähnte gradientartige Polymerisation des ersten Blocks hindeuten. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bleibt weitestgehend unverändert, es kommen lediglich die Signale der Methyl- (0.92 ppm) und Methylengruppen (4.03 ppm) der *n*-Butylacrylat-Einheiten hinzu (Abbildung 64).

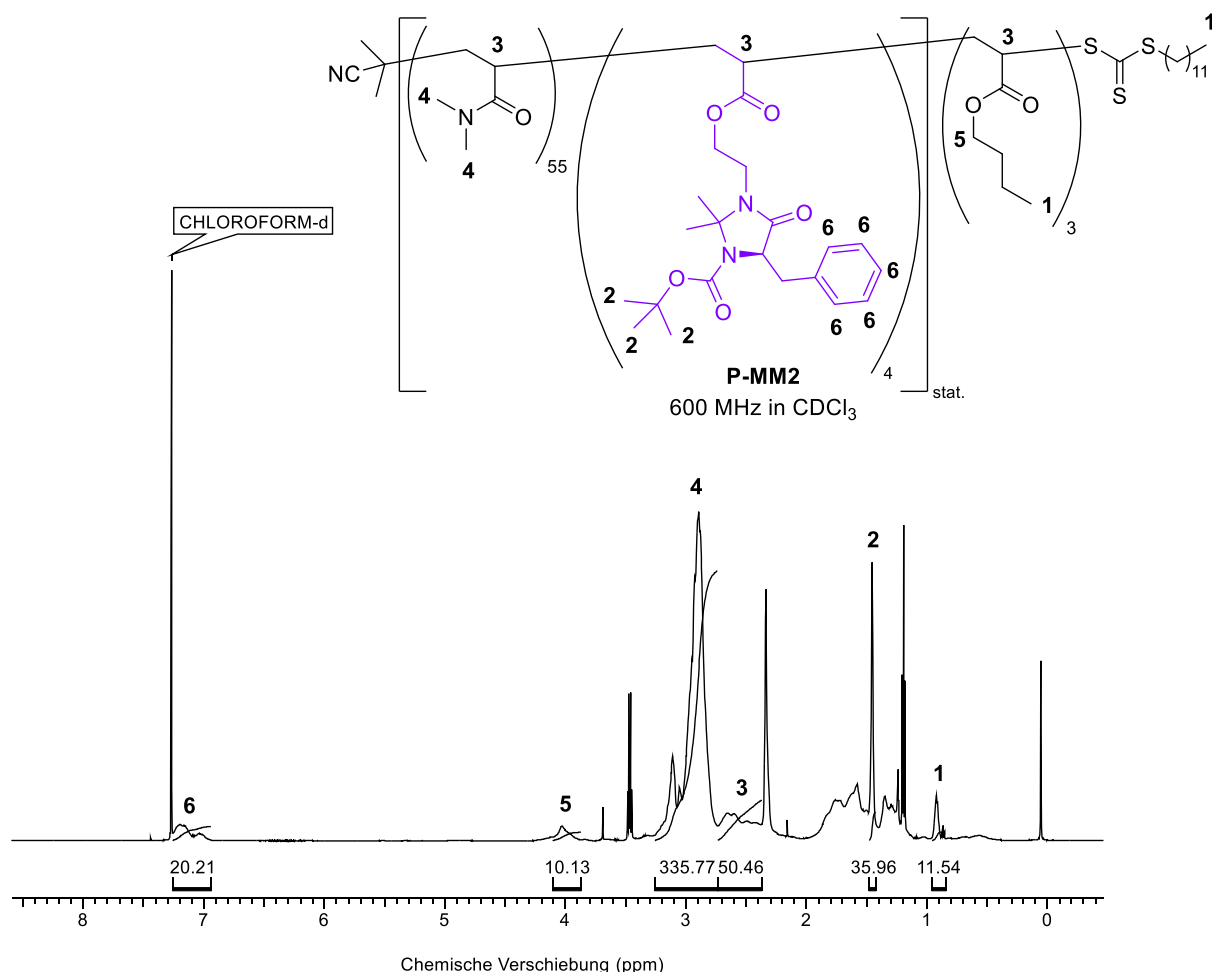


Abbildung 64: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-MM2** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Da auch weitere Versuche in verschiedenen Lösungsmitteln nicht in höheren Polymerisationsgraden resultierten, wurde an dieser Stelle zunächst die bereits in den vorherigen Kapiteln in Kombination mit anderen Katalysatoren angewandte Polymerisationsstrategie mit einem hydrophilen DMA-Block und einem hydrophoben Block bestehend aus Katalysator und *n*-Butylacrylat verfolgt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des so erhaltenen Diblockcopolymers **P-MM3** zeigt ebenfalls die charakteristischen Signale der Methylgruppen des DMA bei 2.86-3.08 ppm sowie die charakteristischen Signale des Katalysatormonomers, wie zum Beispiel die Aromatensignale bei 7.03-7.18 ppm oder die Boc-Schutzgruppe bei 1.43 ppm. Der für das *n*-Butylacrylat erreichte Polymerisationsgrad von 13 liegt mit diesem Ansatz deutlich höher, sodass die zuvor erwähnten, die Polymerisation beeinträchtigenden, Effekte hier weitestgehend vernachlässigbar sind und sowohl Katalysator als auch *n*-Butylacrylat in nahezu angestrebter Zusammensetzung in das Polymer eingebaut wurden (Abbildung 65).

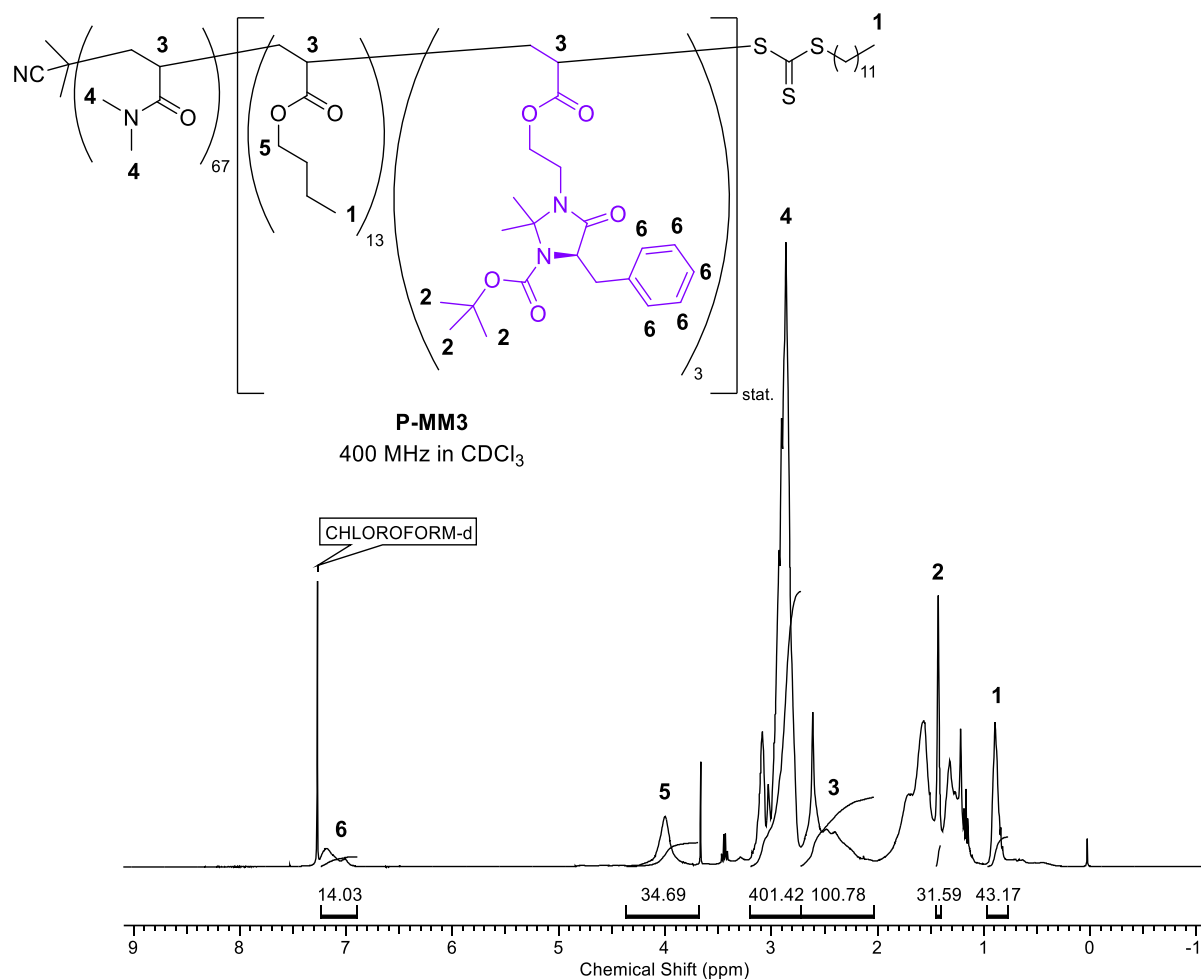


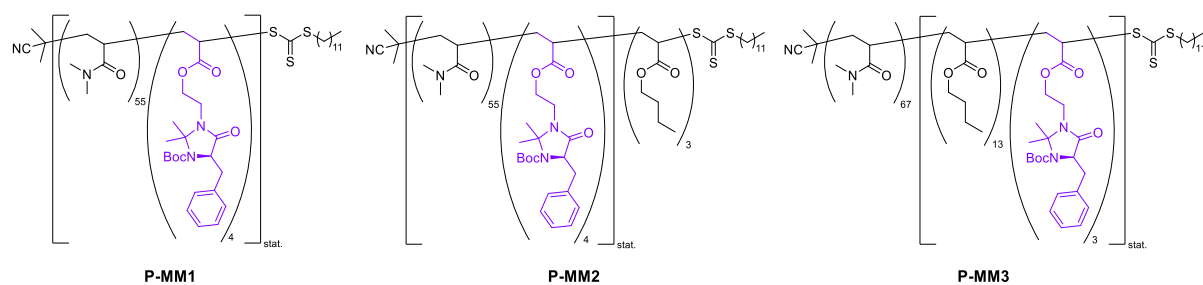
Abbildung 65: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von P-MM3 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Weiterhin wurden die Polymere **P-MM1** bis **P-MM3** inkl. Precursorpolymere per GPC- und DLS-Messungen analysiert (Tabelle 26). Die durch GPC-Messungen erhaltenen mittleren Molmassen stimmen für alle Polymere mit maximal sieben Prozent Abweichung im Vergleich zur per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelten mittleren Molmasse gut überein. Auffällig ist jedoch die signifikant abnehmende Dispersität von **P-MM1** zu **P-MM2**. Durch Einführung eines weiteren Polymerblocks wäre hier das Gegenteil zu erwarten gewesen. Hier sind zwei Möglichkeiten denkbar: Einerseits ist die vergleichbar hohe Dispersität von **P-MM1** durch die zuvor beschriebenen Gradienteneffekte und somit Bildung von reinen Homopolymeren, aber auch von Polymeren mit mehr als den mittleren vier Einheiten des Katalysators denkbar. Dies resultiert in unterschiedlichen Wechselwirkungen mit dem GPC-Säulenmaterial und folglich einer breiteren Molmassenverteilung. Andererseits ist durch das erneute Ausfällen bei der Synthese von **P-MM2** ein weiteres Auswaschen von während der Synthese des Precursorpolymers **P-MM1** gebildeten, kurzkettingeren DMA-Homopolymeren denkbar. Dies resultiert in einer engeren Molmassenverteilung auf der Seite der höhermolekularen Blockcopolymeren. Von **P-DMA<sub>67</sub>** zum Blockcopolymer **P-MM3** hingegen konnte die



erwünschte Erhöhung der mittleren Molmasse und folglich auch eine moderat erhöhte Dispersität beobachtet werden. Des Weiteren bilden die beiden amphiphilen Polymere in Wasser Aggregate von 18 bis 23 nm aus. Dies ist insbesondere für **P-MM2** überraschend, da hier lediglich drei Einheiten des *n*-Butylacrylats eingebaut werden konnten und der hydrophobe Block somit deutlich kleiner ist. Möglicherweise kann auch diese Beobachtung wieder mit dem bevorzugten Einbau des ebenfalls hydrophoben Katalysatormonomers am Ende der hydrophilen Polymerkette erklärt werden. Demzufolge sind die in Wasser ausgebildeten Aggregate des Polymers **P-MM3** mit theoretisch deutlich stärker ausgeprägtem amphiphilen Charakter auch etwas größer.

**Tabelle 26:** Analytische Daten der Polymere **P-MM1** bis **P-MM3** und der zugehörigen Precursorpolymere.

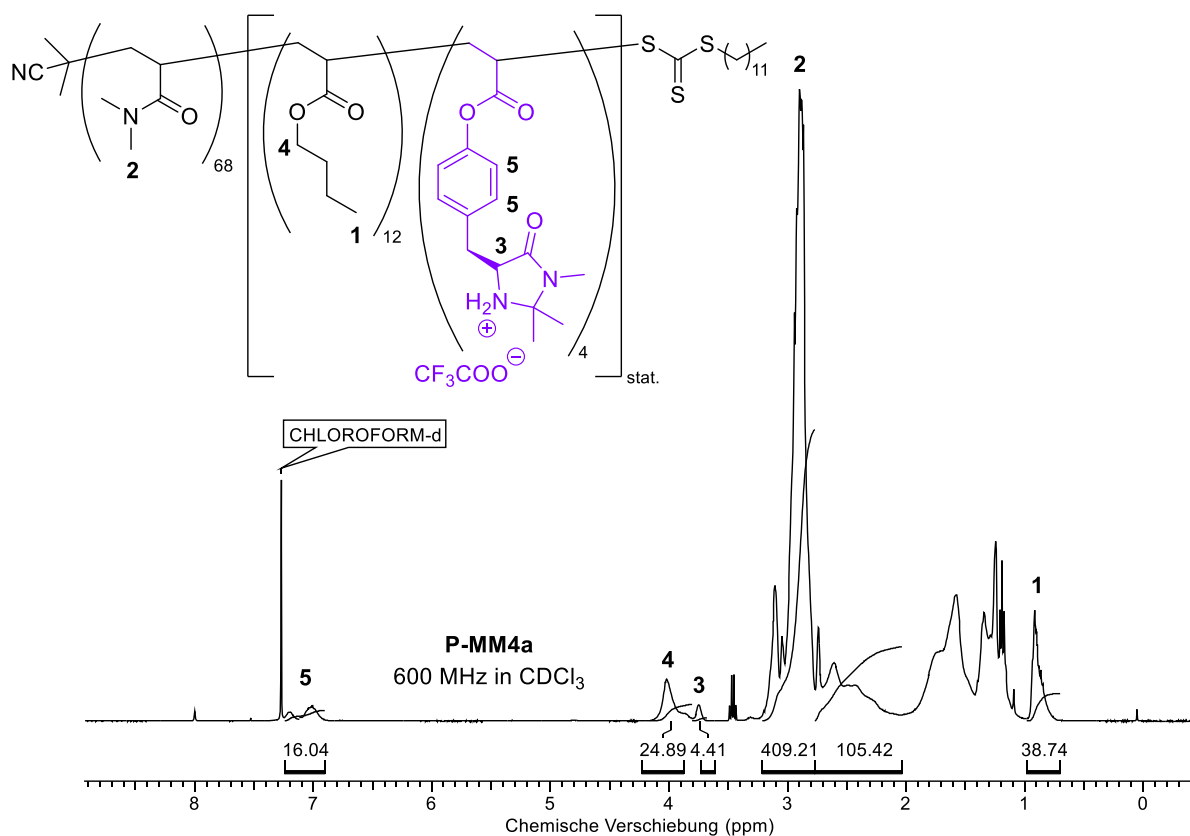


| Polymer                   | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                    | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\mathcal{D}_{\text{GPC}}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup><br>[nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> |
|---------------------------|---|---|---|--|---|---|
| <b>P-MM1</b>              | (DMA <sub>55</sub> -MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub>                  | 7407  | 6900  | 1,39                                     | -   | -   |
| <b>P-MM2</b>              | (DMA <sub>55</sub> -MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub> -Bu <sub>3</sub> | 7792  | 7600  | 1,22                                     | 18 ± 5  | 0,32 ± 0,043                                    |
| <b>P-DMA<sub>67</sub></b> | DMA <sub>67</sub>   | 6988  | 7300  | 1,13                                     | -   | -   |
| <b>P-MM3</b>              | DMA <sub>67</sub> -(Bu <sub>13</sub> MM <sub>3</sub> ) <sub>stat.</sub> | 9862  | 9600  | 1,23                                     | 23 ± 5  | 0,21 ± 0,033                                    |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

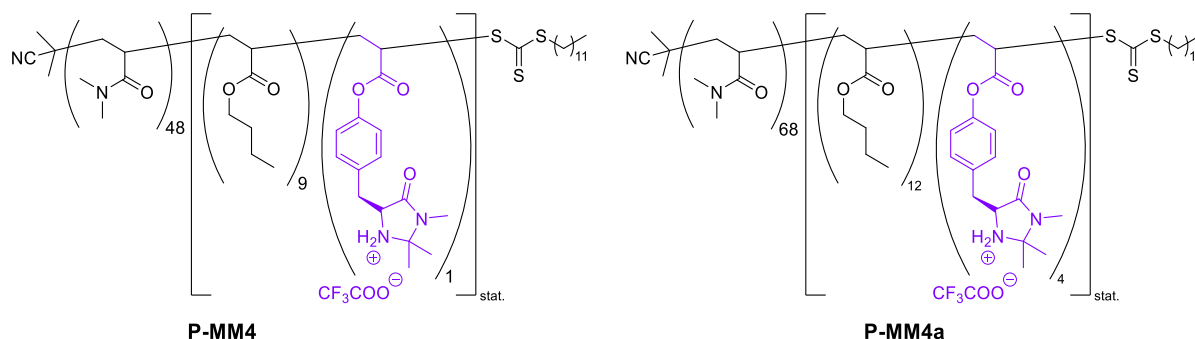
Weiterhin wurde versucht unter Verwendung des Monomers **MMAc2** Diblockcopolymere mit dem Katalysator im hydrophoben Teil herzustellen. Im Vergleich zu **MMAc1** wird an dieser Stelle auf ein Monomer mit geschütztem Amin verzichtet und das Monomer stattdessen in protonierter Form und mit einem Trifluoressigsäure-Gegenion direkt in der Polymerisation eingesetzt. Dies wurde in Form von hydrophilen Monoblockpolymeren bereits von O'REILLY *et al.* erfolgreich durchgeführt.<sup>[70]</sup> Bei Verwendung des standardmäßig verwendeten Lösungsmittels 1,4-Dioxan konnte lediglich eine von vier Einheiten des Katalysators eingebaut

werden (**P-MM4**). Da hier möglicherweise ein Löslichkeitsproblem in Kombination mit dem ionischen Monomer vorlag, wurde die Reaktion ebenfalls in Methanol durchgeführt. Dies führte zu einer besseren Löslichkeit des Monomers und das so erhaltene Polymer **P-MM4a** wies nun die angestrebte Zusammensetzung auf. An dieser Stelle ist repräsentativ das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von letzterem dargestellt (Abbildung 66).



**Abbildung 66:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P-MM4a** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Interessanterweise ist das Imidazolidinonproton in Form von Signal **3** im Vergleich zum zuvor verwendeten Monomer **MMAc1** nun auch im Polymer deutlich zu erkennen und die Polymerisation konnte trotz fehlender Schutzgruppe erfolgreich durchgeführt werden. Die Qualität der Polymerisation wurde des Weiteren noch per GPC- und DLS-Messungen untersucht (Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Analytische Daten der Polymere **P-MM4** und **P-MM4a** und der zugehörigen Precursorpolymere.

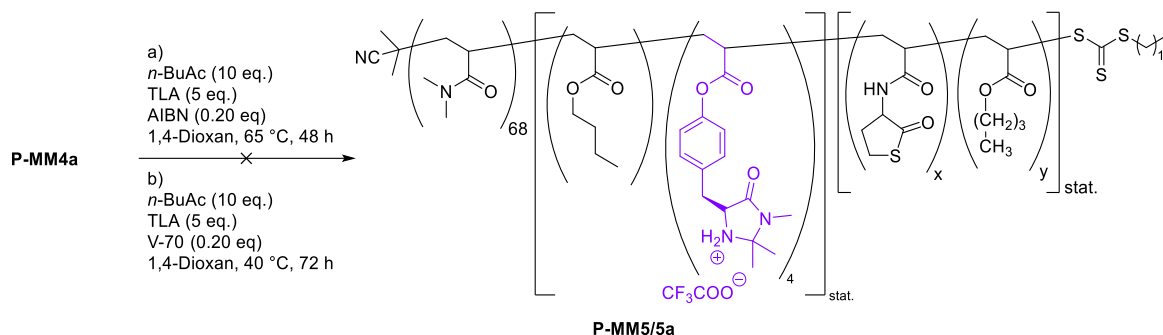
| Polymer                   | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                    | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}_{\text{GPC}}$ <sup>b)</sup> | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup><br>[nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}$ <sup>c)</sup> |
|---------------------------|---|---|---|--------------------------------------|---|---|
| <b>P-DMA<sub>48</sub></b> | DMA <sub>48</sub>   | 5105  | 4740  | 1,15                                 | -   | -   |
| <b>P-MM4</b>              | DMA <sub>48</sub> -(Bu <sub>9</sub> MM <sub>1</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 6674  | 5570  | 1,21                                 | 19 ± 2  | 0,37 ± 0,059                                    |
| <b>P-DMA<sub>68</sub></b> | DMA <sub>68</sub>   | 7087  | 6920  | 1,17                                 | -   | -   |
| <b>P-MM4a</b>             | DMA <sub>68</sub> -(Bu <sub>12</sub> MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub> | 10291   | 7800  | 1,47                                 | 27 ± 4  | 0,19 ± 0,007                                    |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die per GPC-Messungen erhaltenen mittleren Molmassen stimmen für die Precursorpolymere und **P-MM4** recht gut mit den per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie erhaltenen Werten überein. Lediglich für **P-MM4a** liegen diese etwas niedriger und die Dispersität ist mit 1,47 ebenfalls etwas höher. Dies kann einerseits durch das hohe Molekulargewicht des Katalysators und der stark vom verwendeten PMMA-Standard abweichenden Struktur des Katalysators erklärt werden. Andererseits kann hier auch der ionische Charakter der Polymere einen Einfluss auf die Retentionszeit haben. Beide Polymere bilden in Wasser Mizellen aus, während **P-MM4a** aufgrund der längeren Polymerkette und vierfachem Katalysatorgehalt ca. 30 Prozent größere Aggregate ausbildet.

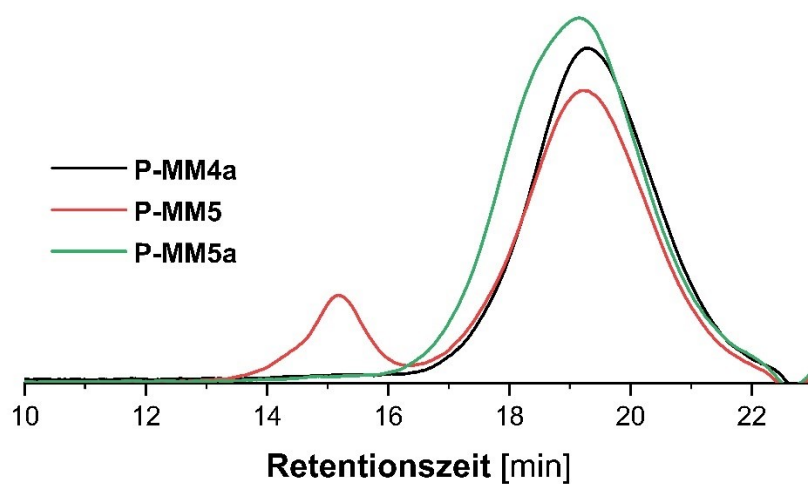
Die so erhaltenen Polymere sollten ebenfalls in Form von vernetzten Nanopartikeln eingesetzt werden. Daher war die Einführung von vernetzbaren Thiolactoneinheiten in Form eines weiteren Blocks nötig. Da die unter Immobilisierung des Monomers **MMAc1** erhaltenen Polymere **P-MM1** bis **P-MM3** im Folgenden deutlich schlechtere Aktivitäten in der Katalyse zeigten, wurde an dieser Stelle nur mit **P-MM4a** weitergearbeitet (siehe Kapitel 6.3.3). Die

Polymerisation eines Thiolactonblocks an **P-MM4a** konnte unter den Standardbedingungen jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 73).



**Schema 73:** Synthese von **P-MM5/P-MM5a**.

Es stellte sich heraus, dass bereits während der Polymerisation Vernetzungsnebenreaktionen, vermutlich hervorgerufen durch bereits geöffnete Thiolactonmonomere, stattfinden. Dies lässt sich sehr gut anhand des GPC-Elugramms des so erhaltenen Polymers **P-MM5** nachvollziehen (Abbildung 67). Während das Signal des Precursorpolymers nahezu unverändert bleibt, bildet sich stattdessen eine zweite, deutlich höhermolekulare, Polymerspezies bei ca. 15 min Retentionszeit. Diese weist eine geschätzte mittlere Molmasse von knapp 150.000 g/mol auf. Da die Polymere während der Polymerisation im nicht-selektiven Lösungsmittel keine Aggregate ausbilden sollten, findet hier vermutlich eine unkontrollierte Vernetzung linearer Polymere statt. Diese unerwünschte Nebenreaktion scheint zudem deutlich schneller abzulaufen, als die eigentliche Polymerisation. Um dies zu unterbinden, wurde daher versucht bei einer deutlich niedrigeren Reaktionstemperatur von 40 statt 65 °C und in Kombination mit dem für solche Temperaturen geeigneteren Initiator 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitril) (V-70) und einer von 48 auf 72 h verlängerten Reaktionszeit polymerisiert. Unter diesen Bedingungen wurde das Polymer **P-MM5a** erhalten und diese Nebenreaktion konnte nicht beobachtet werden. Die GPC-Kurve des so erhaltenen Polymers zeigt jedoch nur eine im Vergleich zu **P-MM4a** hinzugekommene, höhermolekulare Schulter. Die Blockierung des freien Amins durch das Gegenion scheint somit im Allgemeinen für die RAFT-Polymerisation zu funktionieren, reicht jedoch nicht aus, um eine vorzeitige Öffnung der Thiolactone zu unterbinden. Polymerisationen unter Verwendung des Boc-geschützten Monomers **MMAc3** konnten aus Zeitgründen nicht weiter realisiert werden.

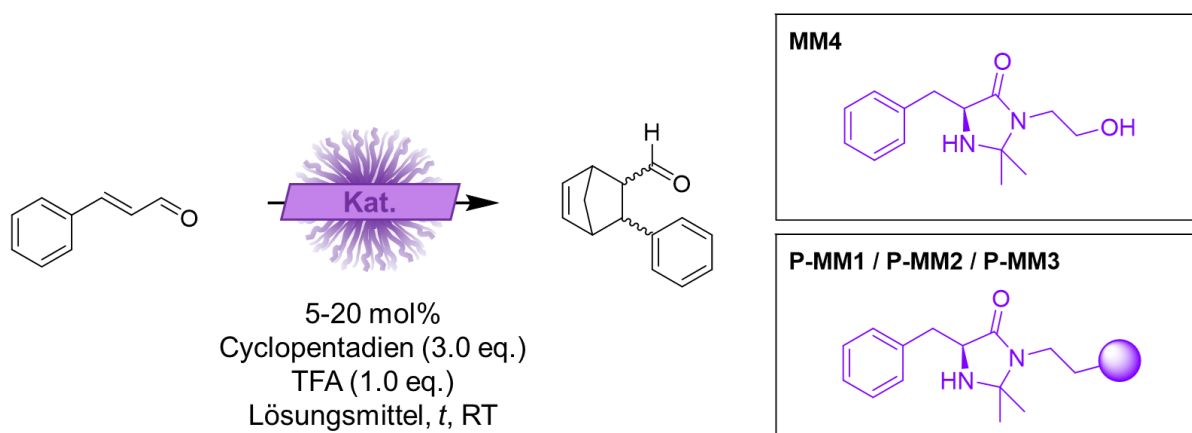


**Abbildung 67:** GPC-Eluogramme von **P-MM4a**, **P-MM5** und **P-MM5a** (3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr)).

## 6.3.3 Anwendung MACMILLAN-Katalysator-funktionalisierter Polymere in der Katalyse

Zur Untersuchung der katalytischen Aktivität der immobilisierten MACMILLAN-Katalysatoren in der DIELS-ALDER-Reaktion wurden zunächst die Polymere **P-MM1** bis **P-MM3** im Vergleich zur niedermolekularen Monomervorstufe **MM4** in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht (Tabelle 28). Das finale Katalysatormonomer wurde an dieser Stelle nicht verwendet, um eventuelle Nebenreaktionen mit der Acrylatgruppe im Rahmen der DIELS-ALDER-Reaktion zu auszuschließen.

**Tabelle 28:** DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch **MM4**, **P-MM1**, **P-MM2** und **P-MM3**, in Wasser oder im wässrigen Medium.



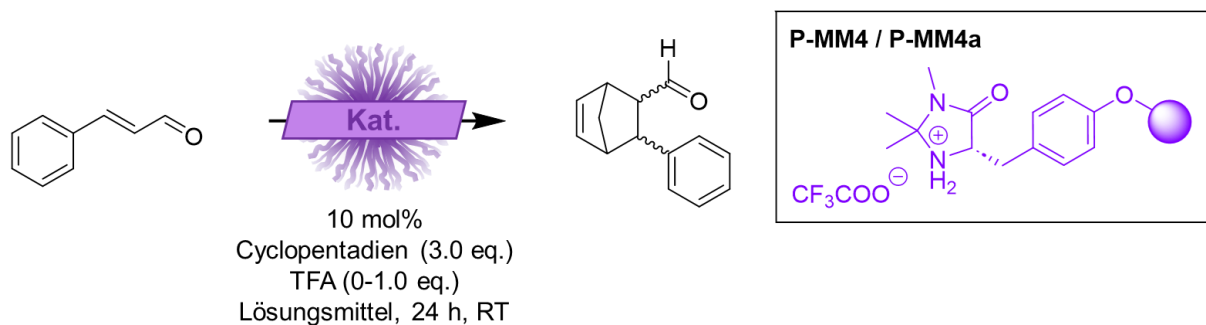
| Eintrag | Katalysator            | Lösungsmittel                             | t [h] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> | exo:endo <sup>a)</sup> |
|---------|------------------------|---|-------|--------------------------|------------------------|
| 1       | <b>MM4</b> (5 mol%)    | H <sub>2</sub> O                          | 24    | <b>75</b>                | 1,00 : 1,14            |
| 2       |                        | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 24    | <b>87</b>                | 1,00 : 1,12            |
| 3       | <b>P-MM1</b> (5 mol%)  | H <sub>2</sub> O                          | 24    | <b>14</b>                | 1,00 : 1,51            |
| 4       | <b>P-MM1</b> (20 mol%) | H <sub>2</sub> O                          | 24    | <b>21</b>                | 1,00 : 1,46            |
| 5       | <b>P-MM2</b> (5 mol%)  | H <sub>2</sub> O                          | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 6       |                        | H <sub>2</sub> O                          | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 7       | <b>P-MM3</b> (5 mol%)  | CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (9:1) | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 8       |                        | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung; Cyclopentadien wurde unmittelbar vor jeder Reaktion durch *Cracking* von Dicyclopentadien erhalten.

Die besten Umsätze wurden unter Verwendung von **MM4** als Katalysator erhalten. Dabei waren die Umsätze in einem Gemisch aus Methanol und Wasser (9:1 v/v) mit 87 Prozent nochmal über zehn Prozent besser als in reinem Wasser (Tabelle 28, Eintrag 1-2). Dies lässt

sich mit der besseren Löslichkeit von Katalysator und Substraten in Methanol erklären. Durch diese Voruntersuchungen konnte die grundsätzliche Aktivität des Katalysators sichergestellt werden. Im nächsten Schritt wurde das wasserlösliche Copolymer **P-MM1**, bestehend aus DMA und **MMAc1**, eingesetzt. Erwartet wurde hier eine ähnliche Aktivität im Vergleich zur niedermolekularen Variante. Es wurden jedoch lediglich 14 Prozent Umsatz in Wasser erhalten. Da die Vermutung nahe lag, dass durch die Immobilisierung des Katalysators die Zugänglichkeit und Diffusion der Substrate zum Katalysator eingeschränkt ist, wurde die Katalysatorkonzentration vervierfacht. Dadurch konnte der Umsatz zwar leicht gesteigert werden, jedoch mit 21 Prozent nicht im erhofften Ausmaß. Auffällig ist zudem, dass das Diastereomerenverhältnis etwas mehr auf der Seite des *endo*-Produkts lag (Tabelle 28, Eintrag 3-4). Da es an dieser Stelle jedoch in erster Linie um die allgemeine Aktivität der Katalysatoren ging, wurde diese Beobachtung hier nicht weiter berücksichtigt. Weiterhin wurde **P-MM2** als amphiphiles Diblockcopolymer mit Katalysator im hydrophilen Teil eingesetzt. Jedoch konnte hier kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 28, Eintrag 5). Da die Katalysatoren durch die Mizellbildung auf der Mizelloberfläche bzw. -schale vorliegen und somit bezüglich ihrer katalytischen Aktivität vergleichbar zu **P-MM1** sein sollten, entspricht dieses Ergebnis nicht den Erwartungen. Die verdoppelte Reaktionszeit schien ebenfalls keine Auswirkungen zu haben. An dieser Stelle soll jedoch nochmal erwähnt werden, dass der hydrophobe Block hier nicht im angestrebten Polymerisationsgrad erhalten wurde und somit möglicherweise die Mizellbildung beeinträchtigt wird. Dies gilt ebenfalls für **P-MM3** mit ähnlichem Aufbau, aber mit Katalysator im hydrophoben Teil. Hier konnte ebenfalls, auch nach verdoppelter Reaktionszeit, kein Umsatz festgestellt werden. Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol und Wasser (9:1 v/v) oder Acetonitril und Wasser (9:1 v/v) zur Unterbindung der Mizellbildung und besserer Zugänglichkeit des Katalysators führte ebenfalls nicht zu einer Verbesserung (Tabelle 28, Eintrag 6-8). Möglicherweise ist die gewählte Katalysatorstruktur bei Anbindung an das Polymerrückgrat nicht mehr optimal zugänglich. Weiterhin wäre ebenfalls denkbar, dass die polymeranaloge Entschützungsreaktion bei den amphiphilen Polymeren nicht so effektiv war, wie beim nicht-amphiphilen Copolymer.

Um diese Hypothesen zu untersuchen, wurden im Folgenden die amphiphilen Diblockcopolymere **P-MM4** und **P-MM4a** auf Basis des Monomers **MMAc2**, welches sowohl eine bessere Zugänglichkeit des aktiven Zentrums aufweist als auch auf die Einführung einer Schutzgruppe verzichtet, verwendet (Tabelle 29).

**Tabelle 29:** DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch **P-MM4** und **P-MM4a**, in Wasser oder im wässrigen Medium.

| Eintrag | Katalysator   | Lösungsmittel                             | TFA     | Umsatz [%] <sup>a)</sup> | exo:endo <sup>a)</sup> |
|---------|---------------|---|---------|--------------------------|------------------------|
| 1       |               | H <sub>2</sub> O                          | 1.0 eq. | 46                       | 1,00 : 1,01            |
| 2       | <b>P-MM4</b>  | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1.0 eq. | 0                        | n.b.                   |
| 3       |               | H <sub>2</sub> O                          | -       | 2                        | n.b.                   |
| 4       | <b>P-MM4a</b> | H <sub>2</sub> O                          | 1.0 eq. | 56                       | 1,00 : 0,96            |
| 5       |               | H <sub>2</sub> O                          | -       | 6                        | n.b.                   |

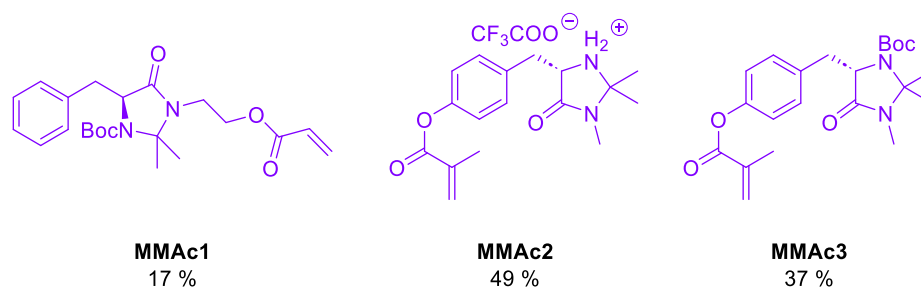
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalysatlösung; Cyclopentadien wurde unmittelbar vor jeder Reaktion durch *Cracking* von Dicyclopentadien erhalten.

Unter Verwendung von **P-MM4** konnte im Vergleich zu den vorherigen Ergebnissen unter mizellarer Katalyse ein Umsatz von 46 Prozent erhalten werden. Durch den Wechsel des Lösungsmittels zu Methanol und Wasser (9:1 v/v) und somit weitestgehend unterbundener Mizellbildung konnte kein Umsatz erreicht werden (Tabelle 29, Eintrag 1-2). Dies spricht dafür, dass die mizellare Katalysatorumgebung in Kombination mit der geänderten Katalysatorstruktur zwingend nötig ist. Weiterhin wurde untersucht, ob durch das bereits vorhandene TFA-Anion als Gegenion auf den Zusatz von TFA als Cokatalysator verzichtet werden kann. Diese Vermutung konnte nicht bestätigt werden, da so nur ein Umsatz von zwei Prozent erreicht wurde (Tabelle 29, Eintrag 3). Des Weiteren wurde **P-MM4a**, strukturell ähnlich zu **P-MM4**, jedoch mit tendenziell höherem Polymerisationsgrad und vier Mal mehr immobilisierten Katalysatoreinheiten eingesetzt. Dadurch konnte der Umsatz um weitere zehn Prozent erhöht werden (Tabelle 29, Eintrag 4). Der Umsatz ohne Zusatz von TFA als Cokatalysator konnte ebenfalls verdreifacht werden, liegt jedoch mit sechs Prozent weiterhin deutlich unter den Erwartungen, sodass der Verzicht auf TFA an dieser Stelle nur durch deutlich längere Reaktionszeiten kompensierbar scheint.



## 6.4 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel konnten erfolgreich die Imidazolidinon-basierten Acrylatmonomere **MMAc1-3** in mehrstufigen Synthesen mit Gesamtausbeuten von 17 bis 49 Prozent und in sehr guter Reinheit erhalten werden. Die Monomere unterschieden sich sowohl in der Position der polymerisierbaren Acrylateinheit als auch in der Schutzstrategie des freien Amins (Schema 74).

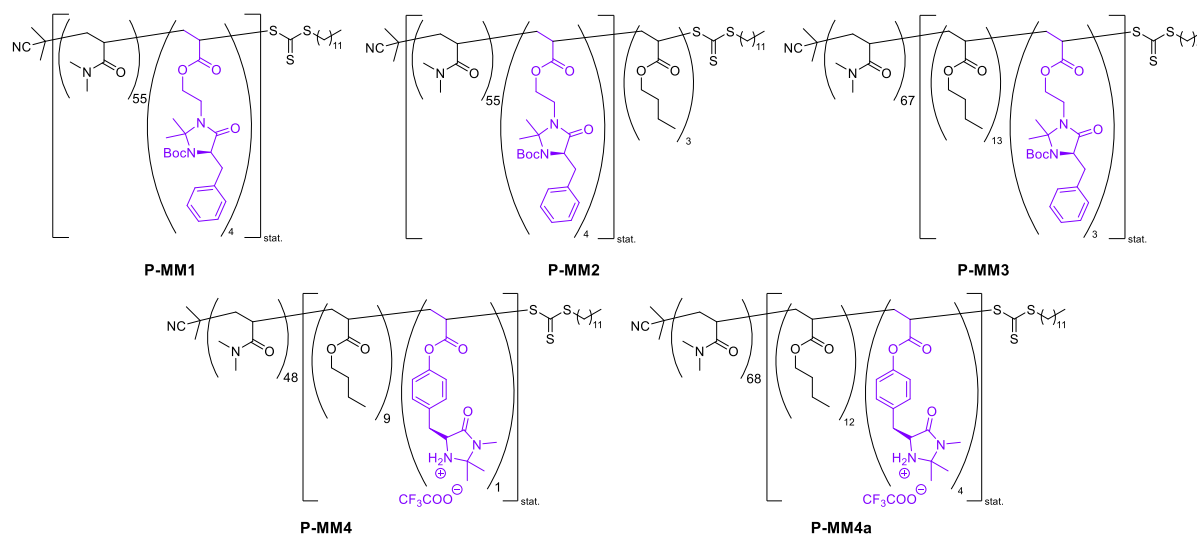


**Schema 74:** Imidazolidinon-basierte Acrylatmonomere **MMAc1-3**.

Durch (konsequente) *RAFT*-Polymerisationen mit den so erhaltenen Monomeren, konnten erfolgreich die Polymere **P-MM1-4a** erhalten werden (Tabelle 30). Die Polymere unterschieden sich dabei nicht nur in dem verwendeten Imidazolidinon-Monomer, sondern auch in ihrer Architektur. Für die Polymere **P-MM1** bis **P-MM3** wurde das Monomer **MMAc1** verwendet. Dieses konnte erfolgreich mit dem angestrebten Polymerisationsgrad eingebaut werden. Es konnte das hydrophile Diblockcopolymer **P-MM1**, bestehend aus DMA und ca. sieben Prozent Katalysatormonomer erfolgreich synthetisiert werden. Weiterhin wurde versucht, dieses Polymer durch eine weitere *RAFT*-Polymerisation mit *n*-Butylacrylat in ein amphiphiles Polymer zu überführen. Es konnten jedoch in mehreren Versuchen nur bis zu drei Einheiten des *n*-Butylacrylats polymerisiert werden. Da dies jedoch bereits ausreichend war, um Mizellare Aggregate mit einem hydrodynamischen Durchmesser von ca. 18 nm in Wasser zu bilden, wurde dieses Polymer trotzdem verwendet. Möglicherweise findet hier im vorherigen Schritt eine gradientartige Polymerisation statt, sodass das sterisch anspruchsvollere Monomer zuletzt eingebaut wird und somit einerseits zur Amphiphilie des Polymers beiträgt, aber andererseits auch das aktive *RAFT*-Kettenende für weitere Monomere blockieren könnte. **P-MM3** konnte hingegen, mit der bereits in den vorherigen Kapiteln etablierten Polymerarchitektur, erfolgreich synthetisiert werden. Die Polymere **P-MM4** und **P-MM4a** wurden mit dem Monomer **MMAc2** synthetisiert und unterscheiden sich nur in ihrem gesamten Polymerisationsgrad bzw. in der Anzahl immobilisierter Katalysatoreinheiten. Alle Polymere konnten mit geringer bis moderater Dispersität erhalten werden und die amphiphilen Polymere bildeten in Wasser Aggregate mit hydrodynamischen Durchmessern im Bereich von 18 bis

27 nm aus. Die Größe der Aggregate in Wasser stand dabei in guter Korrelation mit dem Polymerisationsgrad bzw. mit der Länge des hydrophoben Polymerblocks.

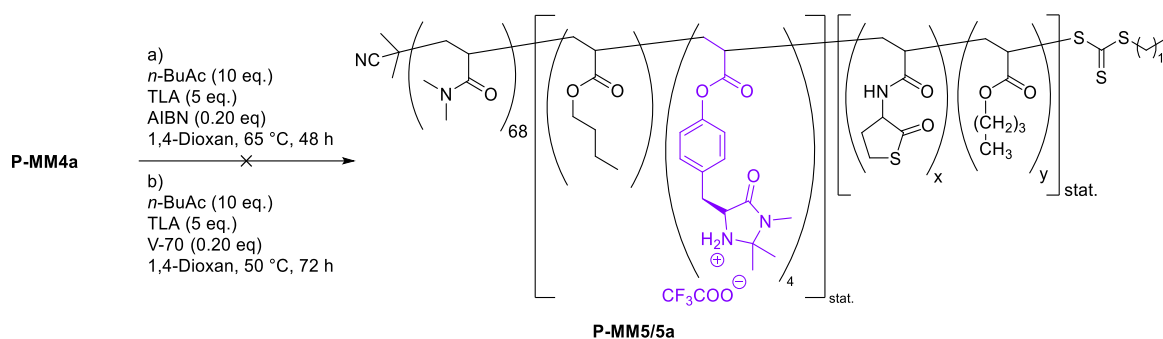
**Tabelle 30:** Analytische Daten der Polymere **P-MM1** bis **P-MM4a**.



| Polymer       | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                    | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------|---|---|---|-------------------------------|--|---|
| <b>P-MM1</b>  | (DMA <sub>55</sub> -MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub>                  | 7407  | 6900  | 1,39                          | -  | -   |
| <b>P-MM2</b>  | (DMA <sub>55</sub> -MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub> -Bu <sub>3</sub> | 7792  | 7600  | 1,22                          | 18 ± 5   | 0,32 ± 0,043                                |
| <b>P-MM3</b>  | DMA <sub>67</sub> -(Bu <sub>13</sub> MM <sub>3</sub> ) <sub>stat.</sub> | 9862  | 9600  | 1,23                          | 23 ± 5   | 0,21 ± 0,033                                |
| <b>P-MM4</b>  | DMA <sub>48</sub> -(Bu <sub>9</sub> MM <sub>1</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 6674  | 5570  | 1,21                          | 19 ± 2   | 0,37 ± 0,059                                |
| <b>P-MM4a</b> | DMA <sub>68</sub> -(Bu <sub>12</sub> MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub> | 10291   | 7800  | 1,47                          | 27 ± 4   | 0,19 ± 0,007                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

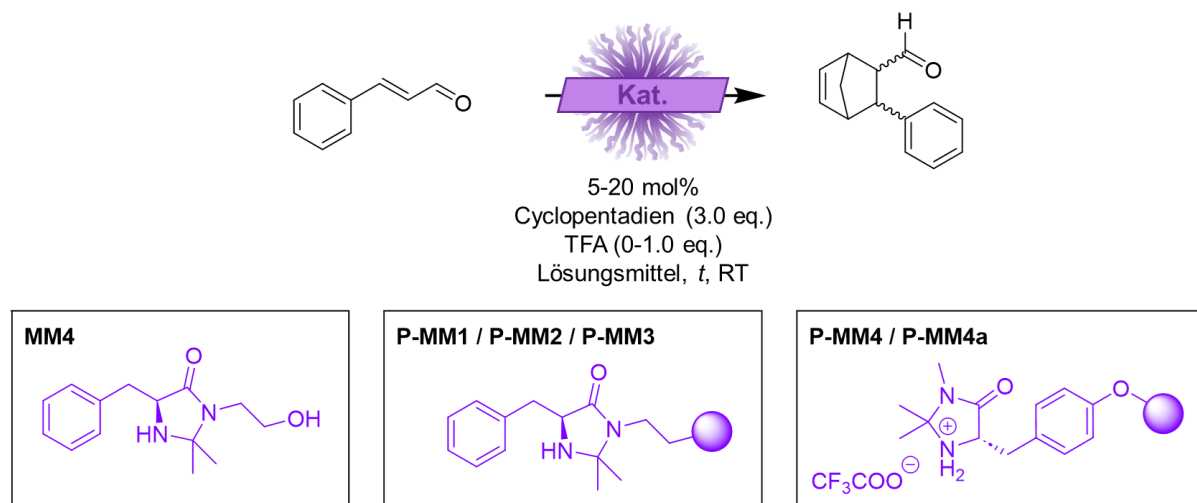
Eine weitere Funktionalisierung mit einem hydrophoben Block, bestehend aus *n*-Butylacrylat und dem Thiolactonmonomer, für die spätere Vernetzbarkeit zu Nanopartikeln, konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 75). Unter Verwendung von AIBN bei 65 °C traten Nebenreaktionen auf, welche in einer zweiten, deutlich höhermolekularen, Polymerspezies resultierten. Wurde die Polymerisation bei niedrigerer Temperatur und unter Verwendung des Initiators V-70 durchgeführt, traten diese Nebenreaktionen nicht auf. Die für das Polymer P-MM5a erhaltene GPC-Kurve zeigte jedoch nicht die erwünschte höhermolekulare und unimodale Kurve, sondern lediglich eine höhermolekulare Schulter im Vergleich zu **P-MM4a**.



**Schema 75:** Synthese von **P-MM5/P-MM5a**.

Zusammenfassend lässt sich das Gegenion-geschützte Monomer durchaus im Rahmen einer *RAFT*-Polymerisation ohne Wechselwirkungen mit der Trithiocarbonatgruppe verwenden, eine vorzeitige Öffnung der Thiolactone durch das freie Amin kann jedoch dadurch nicht ausgeschlossen werden. Weitere Polymerisationen unter Verwendung des Boc-geschützten Monomers **MMAc3** konnten aus Zeitgründen nicht mehr realisiert werden. Stattdessen wurden die Polymere hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität in der *DIELS-ALDER*-Reaktion unter mizellarer Katalyse untersucht.

Es wurden die Polymere **P-MM1** bis **P-MM4a** und die niedermolekulare Katalysatorvorstufe **MM4** zum Vergleich verwendet. Das finale Katalysatormonomer wurde an dieser Stelle nicht verwendet, um eventuelle Nebenreaktionen mit der Acrylatgruppe im Rahmen der *DIELS-Alder*-Reaktion zu auszuschließen (Tabelle 31).

**Tabelle 31:** DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch **MM4** und **P-MM1** bis **P-MM4a**, in Wasser oder im wässrigen Medium.

| Eintrag | Katalysator                | Lösungsmittel                             | TFA [eq.] | t [h] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> | exo:endo <sup>a)</sup> |
|---------|----------------------------|---|-----------|-------|--------------------------|------------------------|
| 1       | <b>MM4</b> (5 mol%)        | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>75</b>                | 1,00 : 1,14            |
| 2       |                            | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 24    | <b>87</b>                | 1,00 : 1,12            |
| 3       | <b>P-MM1</b> (5 mol%)      | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>14</b>                | 1,00 : 1,51            |
| 4       | <b>P-MM1</b> (20 mol%)     | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>21</b>                | 1,00 : 1,46            |
| 5       | <b>P-MM2</b> (5 mol%)      | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 6       | <b>P-MM3</b><br>(5 mol%)   | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 7       |                            | CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 8       |                            | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 9       | <b>P-MM4</b><br>(10 mol%)  | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>46</b>                | 1,00 : 1,01            |
| 10      |                            | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 24    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 11      |                            | H <sub>2</sub> O                          | -         | 24    | <b>2</b>                 | n.b.                   |
| 12      | <b>P-MM4a</b><br>(10 mol%) | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>56</b>                | 1,00 : 0,96            |
| 13      |                            | H <sub>2</sub> O                          | -         | 24    | <b>6</b>                 | n.b.                   |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung; Cyclopentadien wurde unmittelbar vor jeder Reaktion durch *Cracking* von Dicyclopentadien erhalten.

Die allgemeine katalytische Aktivität des synthetisierten Katalysators wurde in Form von **MM4** und Umsätzen von 75 bis 87 Prozent, je nach verwendetem Lösungsmittel, verifiziert. Das hydrophile Diblockcopolymer **P-MM1** führte lediglich zu Umsätzen von 14 bis 21 Prozent. Eine

Vervierfachung der Katalysatorbeladung wirkte sich hier nur minimal auf den Umsatz aus. Dies ist hier möglicherweise auf die Katalysatorarchitektur zurückzuführen, bei welcher das aktive Zentrum des Katalysators zu nah am Polymerrückgrat liegt und zusätzlich durch den Aromaten sterisch gehindert ist. Unter Verwendung der amphiphilen Polymere **P-MM2** und **P-MM3** konnten keine Umsätze festgestellt werden. Erst ein Wechsel zu **MMAc2** als Katalysatormonomer in den Polymeren **P-MM4** und **P-MM4a** führte zu Umsätzen von bis zu 56 Prozent in Wasser. Dies spricht für die Hypothese der nun besseren Katalysatorzugänglichkeit. Für eine Anwendung der Polymere in Form von Nanopartikeln in einer Tandemkatalyse wurde weiterhin der Verzicht auf TFA als Cokatalysator untersucht. Dies führte jedoch für beide Polymere zu signifikantem Umsatzverlust, sodass nur noch zehn Prozent des Umsatzes unter Verwendung von TFA erreicht wurden.

Zusammenfassend konnte ein polymerbasiertes Imidazolidinon-Katalysatorsystem etabliert werden, welches in Wasser Aktivitäten von bis zu 56 Prozent liefert. Der Verzicht auf TFA als Cokatalysator kann zukünftig möglicherweise durch die Verwendung anderer Additive oder durch Immobilisierung von TFA-Einheiten kompensiert werden. Letzteres hätte jedoch einen Einfluss auf die Mizellbildung und die Säureeinheiten müssten ggfs. nach der Reaktion durch einen Ionentauscher reaktiviert werden. Für eine erfolgreiche Nanopartikelsynthese in Kombination mit dem Imidazolidinonkatalysator müssen zudem weitere Untersuchungen zur Polymerisation von Thiolactoneinheiten vorgenommen werden. Möglicherweise ist hier bereits eine statistische Polymerisation von beiden Monomeren in Form eines statistischen Blocks zielführend. Andernfalls wäre auch eine polymeranaloge Funktionalisierung oder eine alternative Vernetzungsstrategie denkbar.

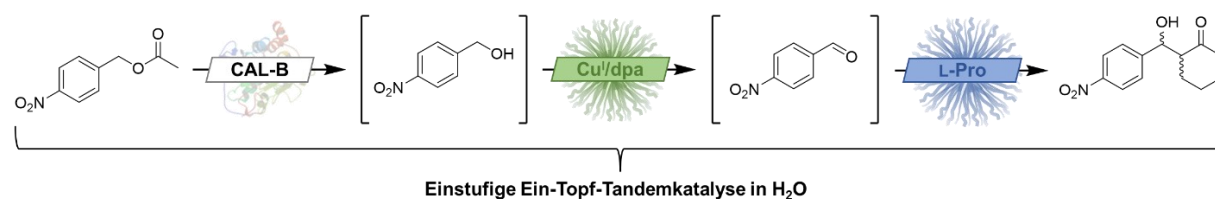


## 7 Tandemkatalytische Reaktionen

Eine detaillierte Einführung in das Thema der tandemkatalytischen Reaktionen ist in Abschnitt 1.2 und 1.3 zu finden und der Fokus soll im Folgenden auf den im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse in diesem Bereich liegen.

### 7.1 Zielsetzung

Die in den vorherigen Kapiteln vorgestellten Katalysatorsysteme sollten im Folgenden Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen finden. Aus zeitlichen Gründen konnte der in Kapitel 6 untersuchte Imidazolidinonkatalysator in diesem Kapitel nicht eingesetzt werden. Der Fokus sollte daher auf dem Einsatz des in Kapitel 4.3 dargestellten Cu/*N*-Oxyl-Katalysatorsystems und des in Kapitel 5.3 dargestellten L-Prolin-Katalysatorsystems liegen. Diese sollten mit dem auf Mikropartikeln immobilisierten Enzym CAL-B im Rahmen einer dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktion untersucht werden (Schema 76).



**Schema 76:** Dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion unter Einsatz des Mikropartikel-immobilisierten Enzyms CAL-B und der in dieser Arbeit vorgestellten Nanopartikel-basierten Cu/*N*-Oxyl- und L-Prolin-Katalysatorsysteme.

Um die Notwendigkeit der Kompartimentierung der Katalysatorsysteme und somit räumlichen Separation zu demonstrieren, standen den tandemkatalytischen Reaktionen Inhibierungsexperimente voran. Die Inkompatibilität der einzelnen Katalysatorsysteme sollte unter Zugabe des jeweils anderen Katalysators und dessen Cokatalysatoren, Additiven und Substraten untersucht werden. Die Reaktionssequenz beginnt mit einem deaktivierten Benzylester, welcher durch das immobilisierte Enzym CAL-B hydrolysiert wird und intermediär zum Alkohol umgesetzt wird. Dabei wird die entsprechende Säure als Nebenprodukt gebildet, welche notwendigerweise neutralisiert werden muss. Um dies *in-situ* und ohne äußeren Eingriff zu ermöglichen, sollte ein Basenscreening durchgeführt werden. Das Alkoholsubstrat wird in einem weiteren Schritt durch das Cu/*N*-Oxyl-Katalysatorsystem zum Aldehyd oxidiert, welcher im letzten Schritt in einer asymmetrischen Aldolreaktion unter Zugabe von Cyclohexanon als Reaktionspartner zum finalen Aldolprodukt umgesetzt wird.

## 7.2 Ergebnisse und Diskussion

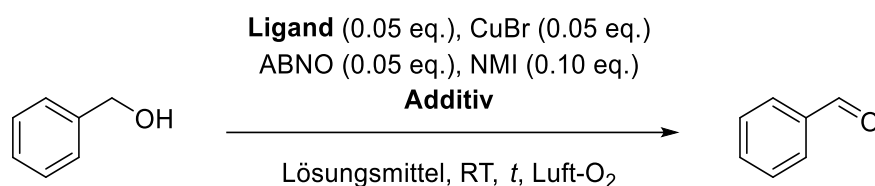
### 7.2.1 Voruntersuchungen zur Katalysator(in)kompatibilität

Alle Katalysatoren wurden für den Einsatz in tandemkatalytischen Reaktionen durch Immobilisierung in Mikro- (CAL-B) und Nanopartikeln (Cu<sup>I</sup>/dpa, L-Pro) räumlich voneinander separiert. Die Notwendigkeit dieser räumlichen Trennung wurde durch Inhibierungsexperimente untersucht, in welchen die eigentlichen Katalysatoren aber auch verschiedene niedermolekulare bzw. polymere Additive der Katalysatorsysteme miteinander kombiniert wurden.

Dies wurde zunächst für die Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierte Oxidation des Standardsubstrats Benzylalkohol durchgeführt (Tabelle 32). Zur Überprüfung allgemeiner Inkompatibilitäten wurden die Reaktionen im organischen Lösungsmittel Acetonitril unter Verwendung des niedermolekularen Katalysatorsystems (CuBr/2,2-dpa) und unter Zugabe der entsprechenden Additive durchgeführt. Weiterhin wurde die Reaktion niedermolekular in Wasser durchgeführt, um die Notwendigkeit der mizellaren Nanopartikel zu bestätigen. Um eventuelle Einflüsse des mikroheterogenen Zweiphasensystems auf die katalytische Aktivität zu untersuchen, wurde die Reaktion zusätzlich unter Katalyse mit dpa-funktionalisierten Nanopartikeln und Zugabe der entsprechenden Additive im wässrigen Medium durchgeführt. Weiterhin wurde der Einfluss einer äquimolaren Menge L-Prolin-funktionalisierten Polymers **P-Pro2** auf die mizellare Oxidationsreaktion mit dem dpa-funktionalisierten Polymer **P-dpa1** untersucht. Diese sollten Mischmizellen ausbilden und die immobilisierten Katalysatoren sich so gegenseitig inhibieren und die Notwendigkeit der räumlichen Separation verdeutlichen. Die Reaktionszeiten für die niedermolekularen Reaktionen lagen bei 60 Minuten und für die mizellaren bzw. Nanopartikel-katalysierten Reaktionen bei 180 Minuten.



**Tabelle 32:** Einfluss verschiedener Additive auf die Cu/I/N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des Liganden 2,2'-dpa in Acetonitril und unter Verwendung von **NP/P-dpa1** im wässrigen Medium.



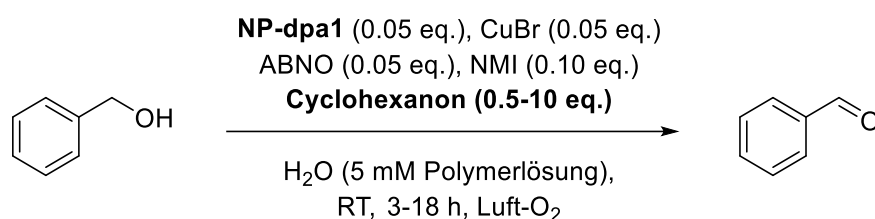
| Eintrag | Additiv                  | Ligand         | Lösungsmittel           | t [min] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> |
|---------|--------------------------|----------------|-------------------------|---------|--------------------------|
| 1       |                          | 2,2'-dpa       | CH <sub>3</sub> CN      | 60      | 99                       |
| 2       | -                        | 2,2'-dpa       | H <sub>2</sub> O        | 180     | 2                        |
| 3       |                          | <b>NP-dpa1</b> | H <sub>2</sub> O (5 mM) | 180     | 99                       |
| 4       | <i>trans</i> -4-Hydroxy- | 2,2'-dpa       | CH <sub>3</sub> CN      | 60      | 5                        |
| 5       | L-Prolin (0.1 eq.)       | <b>NP-dpa1</b> | H <sub>2</sub> O (5 mM) | 180     | 1                        |
| 6       | Cyclohexanon             | 2,2'-dpa       | CH <sub>3</sub> CN      | 60      | 1                        |
| 7       | (10.0 eq.)               | <b>NP-dpa1</b> | H <sub>2</sub> O (5 mM) | 180     | 8                        |
| 8       | Trifluoressigsäure       | 2,2'-dpa       | CH <sub>3</sub> CN      | 60      | 0                        |
| 9       | (1.0 eq.)                | <b>NP-dpa1</b> | H <sub>2</sub> O (5 mM) | 180     | 0                        |
| 10      | <b>P-Pro2</b> (0.1 eq.)  | <b>P-dpa1</b>  | H <sub>2</sub> O (5 mM) | 180     | 0                        |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung.

Unter den optimierten Bedingungen ohne Additive konnten sowohl niedermolekular im organischen Lösungsmittel als auch im wässrigen Medium unter Nanopartikelkatalyse sehr gute bis quantitative Umsätze erhalten werden. Lediglich bei Durchführung der niedermolekularen Katalyse in Wasser wurden nur minimale Umsätze festgestellt. Unter Zugabe des Katalysators *trans*-4-Hydroxy-L-Prolin in äquimolaren Mengen, bezogen auf den Kupferkatalysator, konnten ebenfalls nur sehr geringe Umsätze erhalten werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass L-Prolin ein konkurrierender Ligand für den Kupferkatalysator ist und somit ein Ligandenaustausch stattfinden kann.<sup>[75]</sup> Entgegen der Erwartungen, wurden unter Zusatz von Cyclohexanon nur minimale Umsätze erhalten. Dies lässt sich vermutlich auf den großen Überschuss zurückführen, welcher zu einer Sättigung des Nanopartikels oder der Reaktionslösung führt und somit die Diffusion der Substrate zum katalytisch aktiven Zentrum hindert. Die Säurelabilität des Kupferkatalysators zeigte sich unter Zugabe von Trifluoressigsäure. Sowohl niedermolekular als auch unter Nanopartikelkatalyse erfolgte keine

Produktbildung. Daher wurden die in der Tandemkatalyse eingesetzten, L-Prolin-funktionalisierten Polymere nach der Entschützung neutralisiert, um potenziell vorhandene Reste der Trifluoressigsäure zu entfernen. Die Kombination von 2,2'-dpa- und L-Prolin-funktionalisierten Polymeren in Form von Mischmizellen führte den Erwartungen entsprechend nicht zu feststellbaren Umsätzen und bestätigt die Notwendigkeit einer räumlichen Separation beider Katalysatoren während der Tandemkatalyse. Zusammenfassend stellt lediglich die Zugabe von Cyclohexanon ein Problem für die Tandemkatalyse dar und wurde daher im Folgenden genauer untersucht.

**Tabelle 33:** Einfluss unterschiedlicher Äquivalente Cyclohexanon auf die Cu/*N*-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung von **NP-dpa1** im wässrigen Medium.



| Eintrag | Cyclohexanon [eq.] | t [h] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> |
|---------|--------------------|-------|--------------------------|
| 1       | 0,5                | 3     | 3                        |
| 2       |                    | 18    | 99                       |
| 3       | 1                  | 3     | 6                        |
| 4       |                    | 18    | 99                       |
| 5       | 5                  | 3     | 10                       |
| 6       |                    | 18    | 99                       |
| 7       | 10                 | 3     | 8                        |
| 8       |                    | 18    | 99                       |

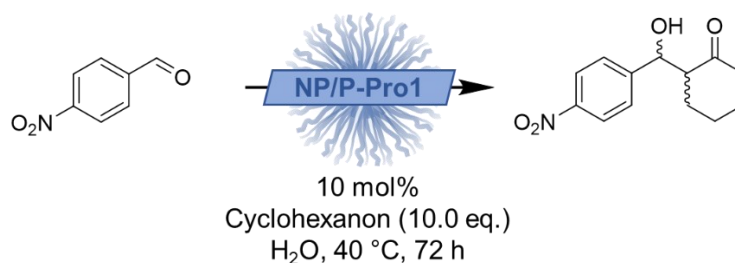
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung.

Da der Einfluss von Cyclohexanon in Kombination mit **NP-dpa1** im Vergleich zur niedermolekularen Variante etwas geringer ausfiel, wurde untersucht, ob die Reaktion durch den großen Überschuss lediglich verlangsamt wird oder ob tatsächlich eine Inhibierung stattfindet. Dazu wurden 0.5-10 Äquivalente Cyclohexanon zugegeben und der Umsatz nach drei bzw. 18 Stunden bestimmt (Tabelle 33). Es wurde angenommen, dass eventuell der große Überschuss von zehn Äquivalenten zur Sättigung der Mizelle führt und somit die Zugänglichkeit des Katalysators einschränkt, was folglich die Reaktion verlangsamt. Es stellte sich jedoch heraus, dass ebenfalls bei 0.5 Äquivalenten Cyclohexanon vergleichbar geringe Umsätze erhalten wurden. Nach einer Reaktionszeit von 18 Stunden konnte jedoch kein

negativer Einfluss mehr festgestellt werden und es wurden quantitative Umsätze erhalten. Möglicherweise findet hier zunächst bevorzugt eine Koordination vom Cyclohexanon an den Kupferkatalysator statt, bevor die eigentliche Oxidationsreaktion stattfindet. Zusammenfassend wirkt sich die Zugabe von Cyclohexanon unabhängig von der eingesetzten Menge also nur verlangsamen auf die Reaktion aus, inhibiert diese aber nicht. Für möglichst hohe Umsätze in den folgenden tandemkatalytischen Reaktionen könnte Cyclohexanon erst nach abgeschlossener Oxidationsreaktion zugegeben werden. Für die Gesamtreaktionsdauer von 72 Stunden dürfte dieser Einfluss jedoch eher gering ausfallen und dennoch eine einstufige tandemkatalytische Reaktion mit Zugabe von Substraten, Katalysatoren und Cokatalysatoren von Beginn an ermöglichen.

Die Einflüsse verschiedener Additive auf das L-Prolin-System wurden unter ähnlicher Herangehensweise anhand der Modellaldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon untersucht. Neben dem Umsatz wurden hier zudem auch eventuelle Einflüsse auf das Diastereomerenverhältnis der Produkte untersucht. Als Additive wurden hier ebenfalls die während der tandemkatalytischen Reaktion verwendeten (Co-)Katalysatoren der Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierten Oxidationsreaktion gewählt. Weiterhin wurde hier ebenfalls die Kombination der nicht-vernetzten Polymere eingesetzt, um die Notwendigkeit der Vernetzung zu Nanopartikeln zu untersuchen (Tabelle 34).

**Tabelle 34:** Einfluss verschiedener Additive auf die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon unter Verwendung von **NP/P-Pro2** im wässrigen Medium.



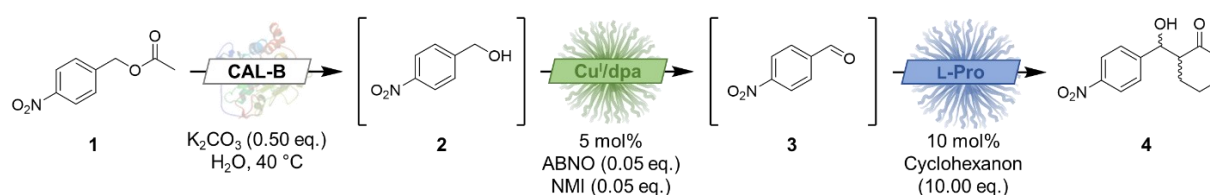
| Eintrag | Additiv                 | Katalysator    | Umsatz [%] <sup>a)</sup> | dr [syn/anti] <sup>a)</sup> |
|---------|-------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1       | -                       | <b>NP-Pro2</b> | <b>95</b>                | 9/91                        |
| 2       | CuBr (0.05 eq.)         | <b>NP-Pro2</b> | <b>64</b>                | 21/79                       |
| 3       | 2,2'-dpa (0.05 eq.)     | <b>NP-Pro2</b> | <b>42</b>                | 45/55                       |
| 4       | NMI (0.1 eq.)           | <b>NP-Pro2</b> | <b>99</b>                | 49/51                       |
| 5       | ABNO (0.05 eq.)         | <b>NP-Pro2</b> | <b>85</b>                | 19/81                       |
| 6       | <b>P-dpa1</b> (0.1 eq.) | <b>P-Pro2</b>  | <b>0</b>                 | -                           |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung.

Die Ergebnisse fallen im Vergleich zum Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl System unterschiedlich aus, sodass die Additive einen größeren Einfluss auf das Diastereomerenverhältnis als auf den Umsatz haben. Durch die Zugabe von Kupfer(I)bromid wird ein Umsatz von nur 64 Prozent erhalten, was dadurch erklärt werden kann, dass hier eine Komplexierung durch das L-Prolin stattfindet und dadurch das katalytisch aktive Zentrum blockiert wird. Das Diastereomerenverhältnis verschlechtert sich ebenfalls, da hier vermutlich ebenfalls durch die Koordination zwischen Kupfer und L-Prolin der ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustand, welcher maßgeblich für die asymmetrische Induktion verantwortlich ist, gestört wird. Dasselbe gilt für den Liganden 2,2'-Dipyridylamin, wobei hier zu erwähnen ist, dass der später im Polymer eingesetzte Ligand kein freies sekundäres Amin mehr aufweist und daher hier zu vernachlässigen ist. Ein weiteres Amin, welches potenziell einen negativen Einfluss haben könnte, ist NMI, welches zwar zu einem quantitativen Umsatz führt, jedoch unter Verlust der Stereoselektivität. Wie bereits in Kapitel 4.3.5 gezeigt werden konnte, kann auf diesen Cokatalysator verzichtet werden, da dieser die Reaktion zwar beschleunigt, jedoch nicht zwingend benötigt wird. In Anbetracht der längeren Reaktionszeit bei der tandemkatalytischen Reaktion ist dieser Faktor daher zu vernachlässigen. Als letztes Additiv wurde ABNO untersucht, hier konnte jedoch nur ein minimaler Einfluss auf Umsatz und Diastereomerenverhältnis festgestellt werden. Analog zum Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-System wurde abschließend ebenfalls die Kombination beider Systeme in mizellarer unverbundener Form untersucht. Dabei konnte kein Umsatz festgestellt werden, was auch hier an der Ausbildung von Mischmizellen und der daraus folgenden gegenseitigen Deaktivierung beider Katalysatoren liegt.

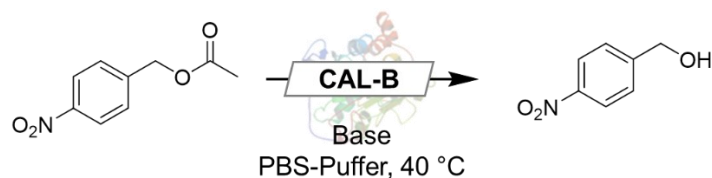
## 7.2.2 Enzymatische Esterhydrolyse und aerobe Alkoholoxidation

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 4 und 5 erhaltenen Ergebnisse und unter Verwendung der Cu<sup>I</sup>/dpa- und L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikel wurde im Folgenden eine dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion angestrebt, bestehend aus der enzymkatalysierten Esterspaltung, der darauf folgenden aeroben Cu<sup>I</sup>/dpa-katalysierten Oxidation des gebildeten Alkohols und der L-Prolin-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion im letzten Schritt. Als Ausgangssubstrat wurde 4-Nitrobenzylacetat gewählt, da der im zweiten Schritt gebildete 4-Nitrobenzaldehyd als Standardsubstrat die besten Umsätze bei der L-Prolin-katalysierten Aldolreaktion zeigt. (Schema 77).



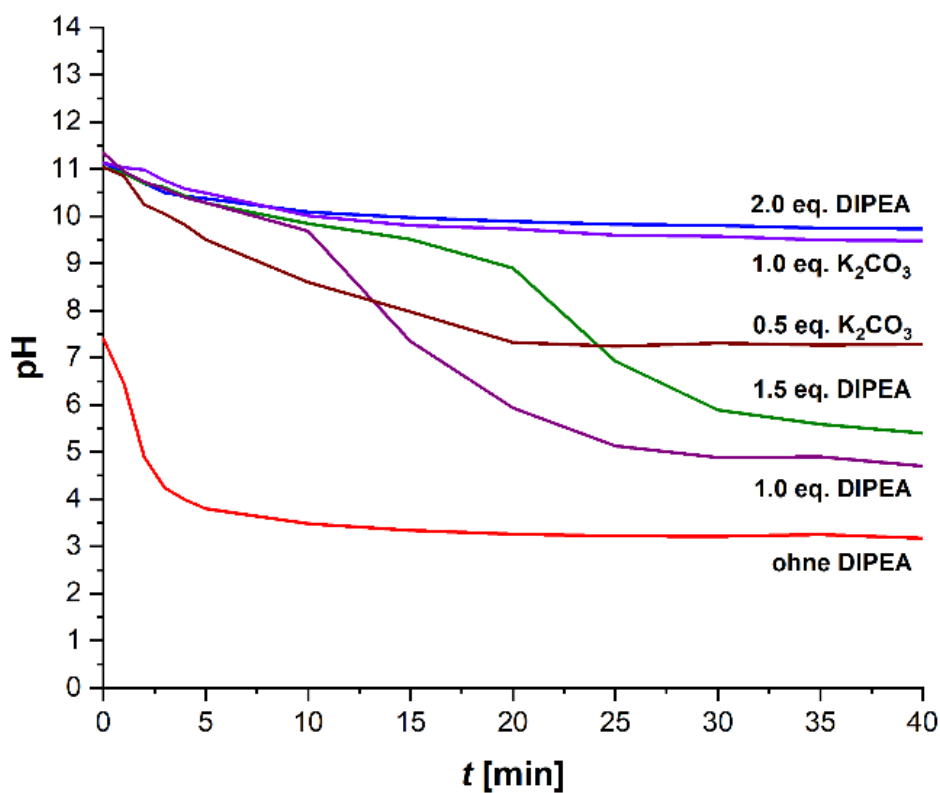
**Schema 77:** Dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion mit dem Enzym CAL-B und den Cu<sup>I</sup>/dpa- und L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikeln.

Zur Optimierung wurden zunächst die einzelnen tandemkatalytischen Reaktionen von **1** zu **3** und **2** zu **4** separat untersucht. Bei der ersten tandemkatalytischen Reaktion handelt es sich um eine in ähnlicher Form bereits in der Arbeitsgruppe durchgeführte und veröffentlichte Reaktion.<sup>[76]</sup> Es handelt sich dabei jedoch um eine Eintopf-Reaktion, welche zwar in einem Reaktionsgefäß, aber in zwei Schritten durchgeführt wurde. Beide Reaktionen konnten somit nur nacheinander und mit Hilfe einer Neutralisationsreaktion vor Zugabe der Cu<sup>I</sup>/bpy-Nanopartikel durchgeführt werden. Dies lag darin begründet, dass bei der Esterhydrolyse saure Nebenprodukte gebildet wurden, welche zu einer Deaktivierung des Kupferkatalysators führten. Um dieses Problem zu umgehen und die tandemkatalytische Eintopf-Reaktion in einem Schritt ohne äußeren Eingriff durchführen zu können, wurden im Folgenden verschiedene Basen bereits zu Beginn der Reaktion zugegeben (Abbildung 68). Diese sollten eventuell auftretende saure Nebenprodukte direkt *in-situ* neutralisieren, bevor diese über das wässrige Medium zum Kupferkatalysator diffundieren können. Eine weitere Anforderung an die Base war, dass das Reaktionsmedium nach Neutralisation der sauren Nebenprodukte einen möglichst neutralen pH-Wert aufweist.

**Abbildung 68 und Tabelle 35:** CAL-B katalysierte Esterhydrolyse von Benzylacetat unter Verwendung verschiedener Basen.

| Eintrag | Base                           | [eq.] | t [min] | pH <sup>a)</sup> | Umsatz [%] <sup>b)</sup> |
|---------|--------------------------------|-------|---------|------------------|--------------------------|
| 1       | -                              | -     | 20      | 3,2              | 87                       |
| 2       |                                | 2,0   | 40      | 9,7              | 92                       |
| 3       | DIPEA                          | 1,5   | 40      | 5,4              | 96                       |
| 4       |                                | 1,0   | 40      | 4,7              | 89                       |
| 5       |                                | 1,0   | 40      | 11,1             | 5 <sup>c)</sup>          |
| 6       |                                | 1,0   | 40      | 9,5              | 97                       |
| 7       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 0,5   | 40      | 7,3              | 95                       |
| 8       |                                | 0,5   | 40      | 10,6             | 3 <sup>c)</sup>          |

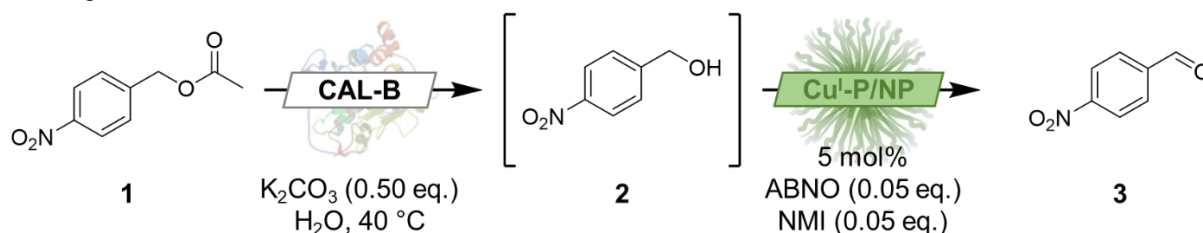
a) bestimmt nach Ablauf der Reaktionszeit; b) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung; c) Reaktion ohne CAL-B.



Es wurde *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) als organische Base und Kaliumcarbonat als anorganische Base in verschiedenen Äquivalenten bezogen auf das Substrat gewählt und zu Beginn zeitgleich mit Substrat und immobilisiertem Enzym zu der wässrigen Reaktionslösung gegeben. Zum Vergleich wurde die Reaktion zunächst ohne Zugabe einer Base durchgeführt. Es konnte ein Umsatz von 87 Prozent und ein pH-Wert von 3,2 nach 20 Minuten erzielt werden. Der niedrige pH-Wert verdeutlicht nochmals die Notwendigkeit einer Base. Bei Zugabe einer Base von Beginn an verdoppelt sich die Reaktionszeit, da hier durch den hohen pH-Wert eine gewisse Inkubationszeit nötig ist, welche sich auch anhand der pH-Wert-Verläufe erkennen lässt. Dies stellt in Anbetracht der später nötigen Reaktionszeit von 72 Stunden jedoch kein Problem dar. Unter Verwendung von DIPEA konnten bei allen eingesetzten Äquivalenten sehr gute Umsätze von 89 bis 96 Prozent erzielt werden. Bei Betrachtung der pH-Verläufe fällt jedoch auf, dass sich der pH-Wert hier nicht zuverlässig stabilisieren lässt und nach der Reaktion entweder zu hoch oder zu niedrig liegt. Mit Kaliumcarbonat als anorganische Base konnten zielführende Ergebnisse erhalten werden. Mit 0,5 Äquivalenten konnte ein konstant neutraler pH-Wert gehalten werden, welcher nach der Reaktion bei 7,3 lag. Es konnten dabei gleichbleibend sehr gute Umsätze erzielt werden. Ebenfalls ist die Empfindlichkeit weniger abhängig von den eingesetzten Äquivalenten, als bei Verwendung von DIPEA. Eine Erklärung für diese signifikanten Unterschiede könnte darin liegen, dass DIPEA aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit leicht in die hydrophoben Kavitäten der Mikropartikel diffundiert. Kaliumcarbonat als wasserlösliche anorganische Base sollte hingegen gleichmäßig im wässrigen Reaktionsmedium gelöst bleiben. Dies gilt ebenfalls für die spätere Kombination mit Nanopartikeln, welche aufgrund ihres hydrophoben Kerns ebenfalls einen Großteil DIPEA aufnehmen können. Um dies zu verhindern und mögliche saure Nebenprodukte direkt bei Verlassen des Enzyms auf dem Mikropartikel zu neutralisieren, wurden im Folgenden 0,5 Äquivalente Kaliumcarbonat zur *in-situ*-Neutralisation eingesetzt. Ein weiterer Vorteil der anorganischen Base gegenüber der aminbasierten organischen Base liegt darin, dass diese nicht im letzten Schritt mit dem chiralen Aminkatalysator konkurriert. Es handelt sich bei DIPEA zwar um ein sterisch gehindertes Amin, dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese, ähnlich wie NMI, als Katalysator agiert und die Stereoselektivität negativ beeinflusst.

Mit diesen Erkenntnissen wurde nun eine dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion mit dem immobilisierten Enzym CAL-B und den Cu<sup>I</sup>-funktionalisierten Blockcopolymeren **P-dpa1** und Nanopartikeln **NP-dpa1** aus Kapitel 4.3 durchgeführt (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Einstufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion, bestehend aus CAL-B-katalysierter Esterhydrolyse von Benzylacetat und Cu<sup>I</sup>/2,2'dpa-katalysierter aerober Oxidation von Benzylalkohol im wässrigen Medium.



| Eintrag | Vernetzung | Cu <sup>I</sup> -P/NP | 1 → 2 [%] <sup>a</sup> | 2 → 3 [%] <sup>a</sup> |
|---------|------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 1       | -          | P-dpa1                | quant.                 | 0 ± 0                  |
| 2       | Thiol-En   | NP-dpa1               | quant.                 | 99 ± 1                 |
| 3       | RAFT       | NP-dpa1.1             | quant.                 | 17 ± 15                |

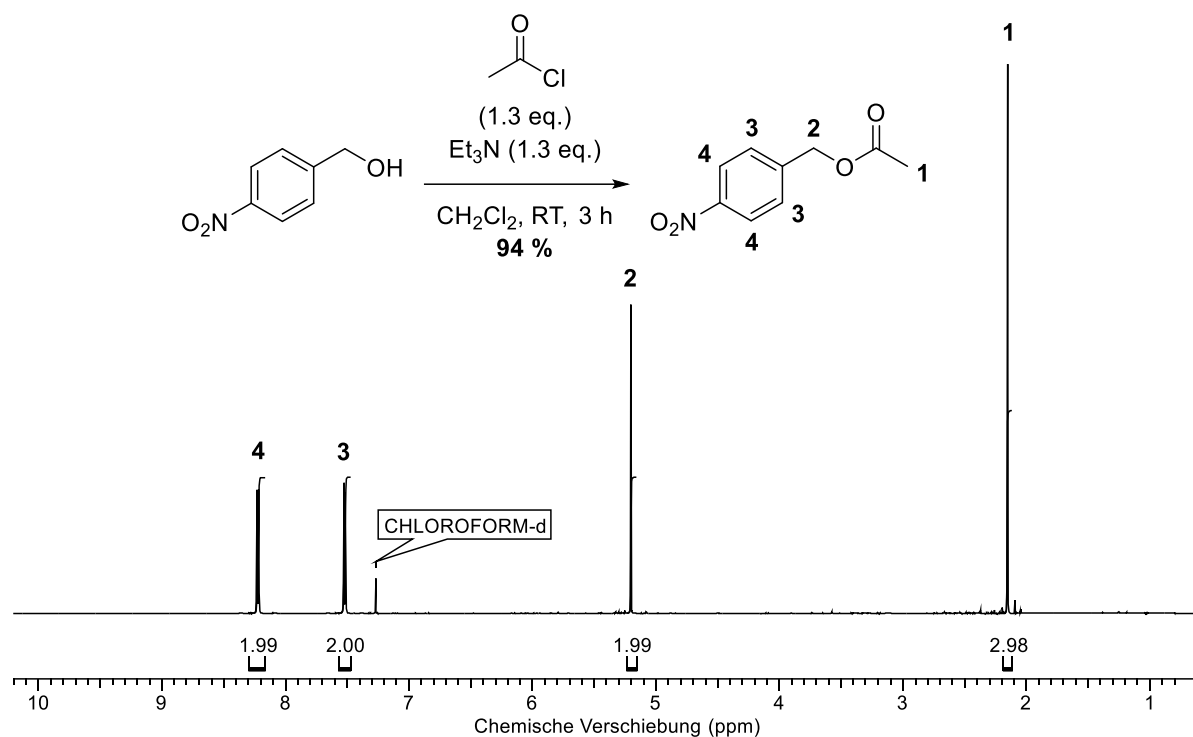
<sup>a</sup> gemittelter Umsatz von drei identischen Katalysen bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Aufarbeitung.

Die Esterhydrolyse lief in allen Fällen quantitativ ab, sodass hier keine Aktivitätsverluste durch freie Polymerketten oder den Kupferkatalysator feststellbar waren. Bei Verwendung des unvernetzten Blockcopolymers **P-dpa1** konnte kein weiterer Umsatz zum Alkohol festgestellt werden. Bei Verwendung der Thiol-En-vernetzten Nanopartikel **NP-dpa1** hingegen konnte ein Umsatz von 99 Prozent nach 6 Stunden bei 40 °C erreicht werden. Dieselbe Katalysatorlösung ließ sich weitere drei Male rezyklieren, sodass lediglich weitere Substratzugabe nötig war. Auch hier konnte ein gleichbleibend sehr guter Umsatz von 95 bis 96 Prozent ohne signifikanten Aktivitätsverlust des Katalysators erzielt werden. Zusätzlich wurde die Reaktion mit den mittels RAFT-Methode vernetzten Nanopartikeln **NP-dpa1.1** durchgeführt. Während der erste Schritt auch hier quantitativ ablief, konnten im zweiten Schritt nur 17 Prozent Umsatz erreicht werden. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit von möglichst hoch vernetzten Nanopartikeln gegenüber freien mizellaren Blockcopolymeren. Theoretisch sollte die Kombination aus Mikropartikel und Mizellen kein Problem darstellen, da beide Systeme parallel zueinander vorliegen und es nicht zu einem Austausch oder Beeinträchtigung der katalytisch aktiven Zentren kommen sollte. Es wurde jedoch das Gegenteil festgestellt, was vermutlich für eine gehinderte Mizellbildung aufgrund der Mikropartikel oder der freien Base in der wässrigen Lösung hindeutet. Möglicherweise lagern sich die Blockcopolymere auch um die Mikropartikel herum an. Da dieses Problem durch die Verwendung der vernetzten Nanopartikel umgangen werden konnte und diese letztendlich für die tandemkatalytische Reaktion nötig sind, wurden hier keine weiteren Untersuchungen vorgenommen.

Da für die spätere asymmetrische Aldolreaktion ein möglichst deaktiviertes Substrat nötig war, wurde 4-Nitrobenzylacetat als Modellsubstrat gewählt. Dieses wurde durch Veresterung von

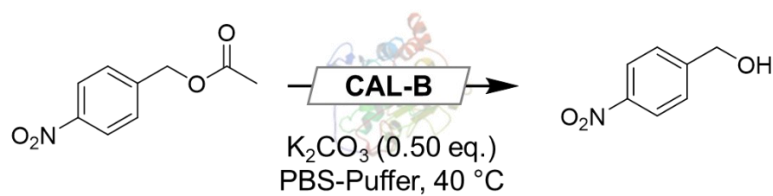


4-Nitrobenzylalkohol in sehr guter Ausbeute und Reinheit erhalten. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in folgender Abbildung dargestellt.



**Abbildung 69:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Nitrobenzylacetat (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

4-Nitrobenzylacetat wurde im Folgenden mit und ohne Zugabe der Base enzymkatalysiert umgesetzt und die Ergebnisse in Tabelle 37 dargestellt. Aufgrund der deutlich schlechteren Reaktivität des deaktivierten Substrats wurde direkt mit einer Reaktionszeit von 40 Minuten begonnen, nach welcher ein Umsatz von lediglich 47 Prozent erreicht wurde. Ein weiteres Problem liegt darin, dass 4-Nitrobenzylacetat im Vergleich zum Standardsubstrat Benzylacetat ein Feststoff ist und die Löslichkeit im wässrigen Medium bzw. im Mizell-/Nanopartikelkern somit deutlich beeinträchtigt ist. Eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 120 Minuten führte hier jedoch zu quantitativem Umsatz. Auch die Zugabe von 0,5 Äquivalenten Kaliumcarbonat zu Beginn führte nach 120 Minuten zu einem Umsatz von 97 Prozent.

**Tabelle 37:** CAL-B katalysierte Esterhydrolyse von 4-Nitrobenzylacetat im wässrigen Medium.

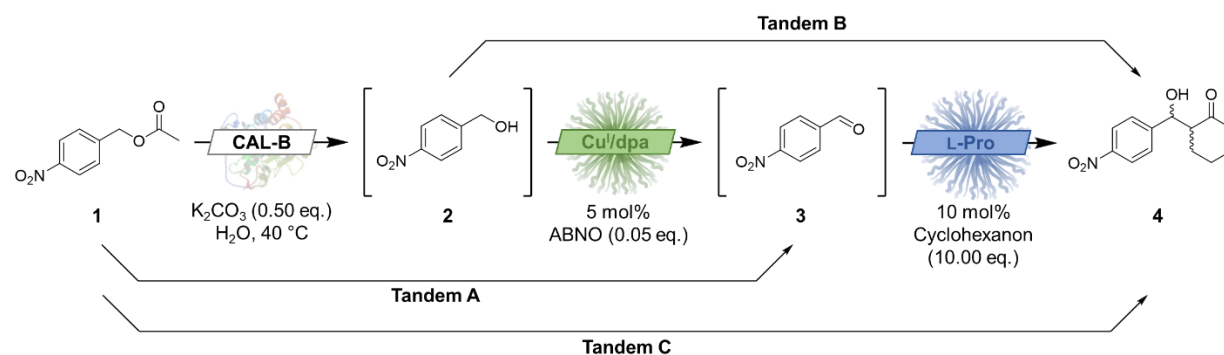
| Eintrag | Base                                     | t [min] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> |
|---------|--|---------|--------------------------|
| 1       | -  | 40      | 47                       |
| 2       | -  | 120     | 99                       |
| 3       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5 eq.) | 120     | 97                       |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung.

## 7.2.3 Dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion

Unter Berücksichtigung der im vorherigen Kapitel optimierten Reaktionsbedingungen wurde die zweistufige tandemkatalytische Reaktion um den dritten Reaktionsschritt der L-Prolin-katalysierten asymmetrischen Aldolreaktion erweitert. Die Reaktion wurde dabei weiterhin als einstufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion durchgeführt, sodass Substrate, Base und Katalysatoren gleichzeitig zu Beginn im Reaktionsgefäß vorlagen. Weiterhin wurde hier, wie bereits erwähnt, auf den Einsatz des Cokatalysators NMI verzichtet, um einen negativen Einfluss auf die stereoselektive Aldolreaktion auszuschließen. Die Ergebnisse der dreistufigen tandemkatalytischen Reaktion wurden in Tabelle 38 mit den Ergebnissen der Einzel- und zweistufigen tandemkatalytischen Reaktionen zusammengefasst.

**Tabelle 38:** Umsätze der Einzelreaktionen, zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen unter Verwendung von CAL-B, NP-dpa1 und NP-Pro2.



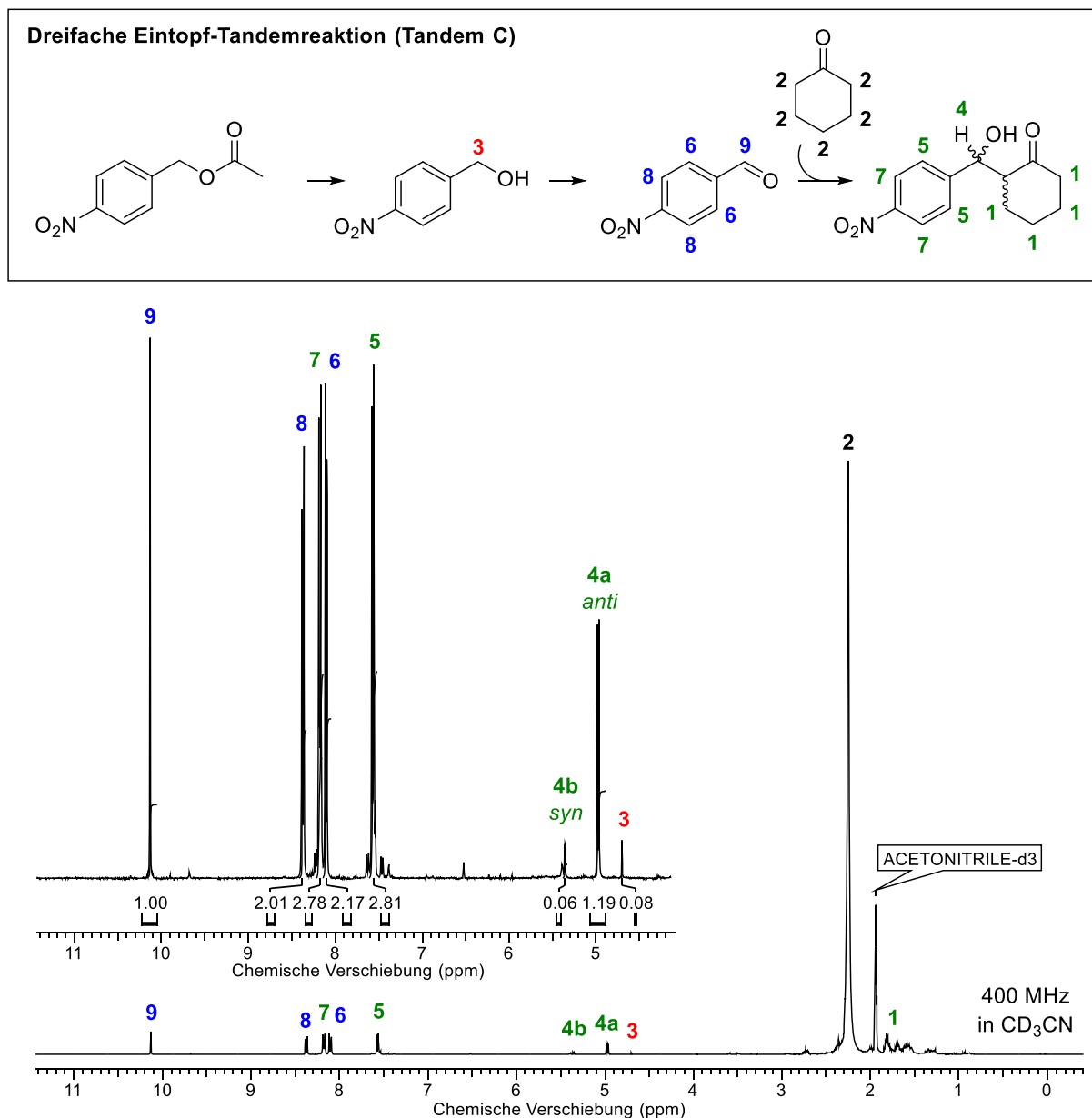
|   | Reaktion | Katalysator(en)       | T [°C] | t [h] | 1 → 2<br>[%] <sup>a)</sup> | 2 → 3<br>[%] <sup>a)</sup> | 3 → 4<br>[%] <sup>a)</sup> | Gesamt<br>[%] <sup>a)</sup> |
|---|----------|-----------------------|--------|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 1 → 2    | CAL-B                 | 40     | 1     | 99                         | -                          | -                          | 99                          |
| 2 | 2 → 3    | NP-dpa1               | 40     | 6     | -                          | 97                         | -                          | 97                          |
| 3 | 3 → 4    | NP-Pro2               | 40     | 72    | -                          | -                          | 89                         | 89                          |
| 4 | Tandem A | CAL-B/NP-dpa1         | 40     | 6     | 99                         | 99                         | -                          | 98                          |
| 5 | Tandem B | NP-dpa1/NP-Pro2       | 40     | 72    | -                          | 99                         | 71                         | 70                          |
| 6 | Tandem C | CAL-B/NP-dpa1/NP-Pro2 | 40     | 72    | 99                         | 99                         | 61                         | 59                          |

a) Umsatz bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Als Modellsubstrat wurde das durch sowohl negative elektronische als auch negative mesomere Effekte stark deaktivierte 4-Nitrobenzylacetat gewählt, welches nach Umwandlung zum 4-Nitrobenzaldehyd somit das Standardsubstrat für die L-Prolin-katalysierte Aldolreaktion

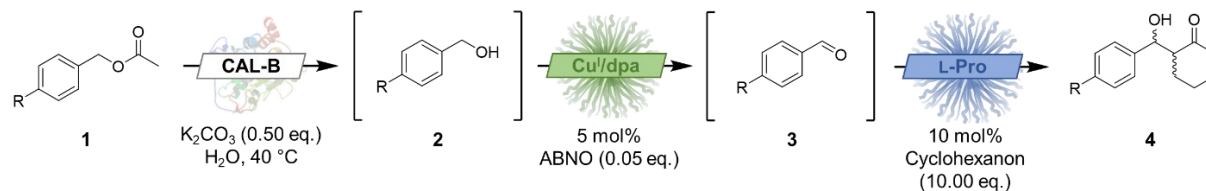
darstellt. Da dieses für die ersten beiden Reaktionsschritte jedoch kein ideales Substrat darstellt, wurde die Temperatur für alle Reaktionen auf 40 °C und die Reaktionszeit auf jeweils eine, sechs oder 72 Stunden erhöht. Wie bereits in den vorherigen Kapiteln gezeigt wurde, verlaufen sowohl die enzymkatalysierte Esterhydrolyse als auch die Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierte aerobe Alkoholorxidation quantitativ ab (Tabelle 38, Eintrag 1 und 2). Bei Kombination dieser Katalysatoren in einer zweistufigen tandemkatalytischen Reaktion konnten nach sechs Stunden ebenfalls quantitative Umsätze ohne gegenseitige Beeinträchtigung der Katalysatoren erreicht werden (Tabelle 38, Eintrag 4). Bei Kombination des Cu<sup>I</sup>-Katalysators mit dem L-Prolin-Katalysator wurden unter Berücksichtigung des Verzichts auf den Cokatalysator NMI keine negativen Auswirkungen erwartet. Dies ließ sich durch einen Gesamtumsatz von 70 Prozent in der zweistufigen tandemkatalytischen Reaktion bestätigen (Tabelle 38, Eintrag 5). Der leichte Umsatzverlust im Vergleich zur Einzelreaktion lässt sich hier einerseits durch die erhöhte Komplexität des Systems und somit Beeinflussung der Diffusion in der Reaktionslösung und andererseits durch die effektiv leicht verkürzte Reaktionszeit erklären. Nach Optimierung aller Einzel- und zweistufigen tandemkatalytischen Reaktionen wurde nun die dreifache tandemkatalytische Reaktion durchgeführt (Tabelle 38, Eintrag 6). Während auch hier die ersten beiden Reaktionsschritte quantitativ abliefen und der umsatzbestimmende Schritt ebenfalls die asymmetrische Aldolreaktion war, konnte ein Gesamtumsatz von 59 Prozent über drei Stufen erreicht werden. An dieser Stelle treten vermutlich ebenfalls die Diffusion beeinträchtigende Effekte durch den Zusatz der Mikropartikel auf. Weiterhin wurde nun auch Kaliumcarbonat als Base eingesetzt, um die Reaktion einstufig durchführen zu können. Diese könnte möglicherweise ebenfalls einen leichten Einfluss auf den L-Prolinkatalysator haben.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Aufarbeitung der dreistufigen tandemkatalytischen Eintopfreaktion, ausgehend von 4-Nitrobenzylacetat, ist beispielhaft in Abbildung 70 dargestellt. Da das Edukt im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nicht und der 4-Nitrobenzylalkohol nur in Spuren (Signal **3**) detektiert werden konnte, wurde der Umsatz an dieser Stelle direkt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt. Die weiteren Signale **6**, **8** und **9** konnten dem 4-Nitrobenzaldehyd zugeordnet werden. Bei den Signalen **4**, **5** und **7** handelt es sich um die Signale des Aldolprodukts. Insbesondere die Signale **4a** und **4b** entsprechen dabei dem *anti*- bzw. *syn*-Produkt. Demnach wurde das *anti*-Produkt im Verhältnis von 95/5 bevorzugt gebildet.



**Abbildung 70:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der aufgearbeiteten, dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktion, ausgehend von dem Modellsubstrat 4-Nitrobenzylacetat nach 72 h (400 MHz in CD<sub>3</sub>CN).

Um die Anwendbarkeit auf Substrate abseits des Standardsubstrats 4-Nitrobenzylacetat zu untersuchen, wurde ein kleines Substratscreening mit unterschiedlichen Substitutionsmustern sowie einem chloresubstituierten Substrat durchgeführt. Zusätzlich zur reinen Umsatzbestimmung wurden auch die Ausbeute, das Diastereomeren- bzw. syn/anti-Verhältnis und der Enantiomerenüberschuss (*ee*) durch Isolierung der Endprodukte bestimmt (Tabelle 39).

**Tabelle 39:** Substratscreening der einstufigen, dreifachen tandemkatalytischen Reaktion, katalysiert durch CAL-B, **NP1** und **NP2.1**.

| Eintrag | R                 | $t_{\text{ges}}$ [h] | 1 $\rightarrow$ 2<br>[%] <sup>a)</sup> | 2 $\rightarrow$ 3<br>[%] <sup>a)</sup> | 3 $\rightarrow$ 4<br>[%] <sup>a)</sup> | Ausbeute<br>[%] <sup>b)</sup> | <i>dr</i><br>[ <i>syn:anti</i> ] <sup>a)</sup> | <i>ee</i> <sup>c)</sup> |
|---------|-------------------|----------------------|--|--|--|-------------------------------|--|-------------------------|
| 1       | 4-NO <sub>2</sub> | 72                   | 99                                     | 99                                     | 56 $\pm$ 8                             | 51 $\pm$ 1                    | 5:95   | 92                      |
| 2       | 3-NO <sub>2</sub> | 72                   | 99                                     | 99                                     | 64 $\pm$ 0                             | 57 $\pm$ 3                    | 18:82  | -                       |
| 3       | 2-NO <sub>2</sub> | 72                   | 99                                     | 99                                     | 46 $\pm$ 2                             | 41 $\pm$ 3                    | 3:97   | -                       |
| 4       | 4-Cl              | 72                   | 99                                     | 99                                     | 30 $\pm$ 3                             | 24 $\pm$ 2 <sup>d)</sup>      | 13:87  | -                       |

a) mittlerer Umsatz von zwei identisch durchgeführten Katalysen, bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) isolierte Ausbeuten der säulenchromatografisch aufgereinigten Endprodukte (Ethylacetat:Cyclohexanon 2:1); c) Enantiomerenüberschuss bestimmt über chirale HPLC (*n*-Heptan:2-Propanol 9:1 v/v); d) das Endprodukt konnte nicht in vergleichbarer Reinheit isoliert werden;  $t_{\text{ges}}$  = Gesamtreaktionszeit; *dr* = Diastereomerenverhältnis; *ee* = Enantiomerenüberschuss.

Die zuvor gezeigten Ergebnisse der dreifachen tandemkatalytischen Reaktion mit dem Standardsubstrat 4-Nitrobenzylacetat konnten reproduziert werden und das Endprodukt mit einer Ausbeute von 51 Prozent isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis ist mit 95 Prozent auf der Seite des *anti*-Produkts und somit vergleichbar mit den Ergebnissen der Einzelreaktion aus Kapitel 5.3. Bei Variation der Substitutionsposition an Position drei wurden vergleichbare bis etwas höhere Umsätze und Ausbeuten, jedoch ein etwas schlechteres Diastereomerenverhältnis erhalten. Eine Beeinträchtigung des ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustands wurde jedoch eher für die Substitution an Position zwei erwartet, für welche jedoch ein sehr gutes Diastereomerenverhältnis und *ee* erhalten wurde. Andererseits waren sowohl Umsätze als auch Ausbeuten hier signifikant niedriger. Abschließend wurde als weiteres aromatisch deaktiviertes Substrat 4-Chlorbenzylacetat eingesetzt. Es wurde zwar das gewünschte Produkt gebildet, jedoch lagen die Umsätze und isolierten Ausbeuten mit 30 bzw. 24 Prozent deutlich niedriger, als die mit Nitrogruppen substituierten Substrate und das Endprodukt konnte nicht in vergleichbarer Reinheit isoliert werden. Ebenfalls wurde hier ein etwas schlechteres Diastereomerenverhältnis erhalten. Möglicherweise treten hier zudem Nebenreaktionen in Form von Substitutionsreaktionen an der Chlorgruppe und folglich schlechterer Reaktivität des aromatischen Substrats auf. Im Allgemeinen lässt sich die Reaktion jedoch trotz der Komplexität auf andere Substrate übertragen und ist nicht auf das Modellsubstrat limitiert.

### 7.3 Zusammenfassung und Ausblick

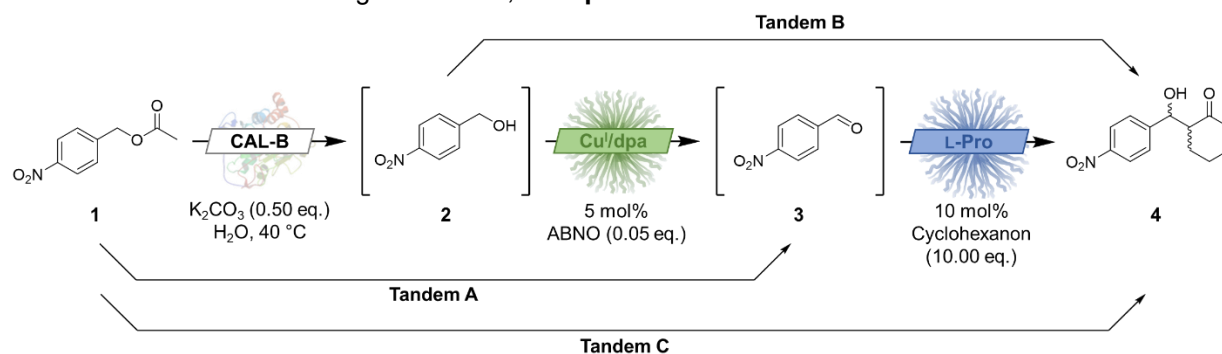
In diesem Kapitel konnten erfolgreich verschiedene tandemkatalytische Reaktionen unter Verwendung der in vorherigen Kapiteln beschriebenen katalysatorfunktionalisierten Nanopartikel durchgeführt werden. Die Notwendigkeit der Kompartimentierung der verschiedenen Katalysatoren konnte durch Inhibierungsexperimente belegt werden. Die Voruntersuchungen zur Katalysator(in)kompatibilität des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems in Kombination mit Komponenten des L-Prolin-Systems ergab, dass sowohl unter Verwendung der Nanopartikel als auch des niedermolekularen Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Katalysatorsystems eine starke Inhibierung des Systems auftrat. Dies konnte in Gegenwart von L-Prolin, aber auch durch Zugabe der Cokatalysatoren und Reagenzien beobachtet werden. Die Zugabe des in der asymmetrischen Aldolreaktion verwendeten Reaktionspartners Cyclohexanon in Mengen von 0,5 bis 10 Äquivalenten führte zwar ebenfalls zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Aktivität, dies konnte jedoch durch höhere Reaktionszeiten kompensiert werden. Hier tritt besonders in größeren Mengen möglicherweise eine Sättigung des Nanopartikelkerns auf, welche die Diffusion der zu oxidierenden Edukte beeinträchtigt oder die Ketonstruktur des Cyclohexanons geht aktiv eine Bindung mit dem Kupferkatalysator ein. Durch eine Erhöhung von drei auf 18 Stunden konnte jedoch in allen Fällen ein quantitativer Umsatz erzielt werden. Im Hinblick auf die Gesamtreaktionszeit der angestrebten tandemkatalytischen Reaktion von 72 Stunden ist dies daher vernachlässigbar. Alternativ wäre auch eine zeitversetzte Zugabe des Cyclohexanons denkbar. Das L-Prolin-System wurde ebenfalls auf eventuelle Inkompatibilitäten mit dem Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Katalysatorsystem untersucht. Es stellte sich heraus, dass die zugesetzten Komponenten des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Katalysatorsystems einen deutlich weniger ausgeprägten Einfluss auf den Umsatz der Reaktion hatten. Diese wirkten sich jedoch auf die Stereoselektivität der Reaktion aus. Beispielsweise wurde sowohl durch Zugabe des 2,2'-dpa-Liganden, als auch durch Zugabe des Cokatalysators NMI ein nahezu *syn/anti*-Verhältnis von nahezu 1:1 erzielt. Um dies zu verhindern, ist die Trägerung des Liganden und Kompartimentierung zwingend nötig und weiterhin auf NMI als Cokatalysator zu verzichten. Wie bereits in Kapitel 4.3.5 gezeigt, ist dies möglich, führt jedoch zu längeren Reaktionszeiten. Dies stellt jedoch ebenfalls im Hinblick auf die verlängerte Reaktionszeit bei der Tandemkatalyse kein Problem dar. Alternativ wäre eine Trägerung des Cokatalysators NMI zukünftig denkbar. Die Zugabe des Katalysators Kupfer(I)bromid wirkte sich leicht auf die Stereoselektivität aus, möglicherweise agiert L-Prolin hier ebenfalls als Ligand und komplexiert den Kupferkatalysator. Da 2,2'-dpa jedoch als stärkerer Ligand bekannt ist, kann dies durch die Trägerung des Kupferkatalysators vor der Reaktion weitestgehend unterbunden werden. Die Kombination von Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl- und L-Prolin-funktionalisierten unvernetzten Polymeren in

Form von Mischmizellen zeigte die bereits beobachtete Inhibierung, sodass keine der Reaktionen mizellar in Gegenwart des anderen katalysatorfunktionalisierten Polymers durchgeführt werden konnte.

Weiterhin konnte die Reaktion durch Zugabe einer Base von Beginn an in einem Schritt ohne andernfalls nötigen Neutralisierungsschritt durchgeführt werden. Die als Nebenprodukt entstehende Säure führt zur Deaktivierung des Kupferkatalysators und zu einem allgemein niedrigen pH-Wert der Reaktionslösung. In einem Basenscreening stellte sich der Einsatz von 0,5 Äquivalenten Kaliumcarbonat als zielführend heraus. Unter diesen Bedingungen konnte ein konstant neutraler pH-Wert gewährleistet werden, welcher nach der Esterhydrolyse bei 7,3 lag. Kaliumcarbonat bietet als anorganische Base, im Vergleich zu organischen und aminbasierten Basen, den Vorteil, dass sie überwiegend in der wässrigen Phase vorliegt und nicht zu einer Sättigung der Partikelkerne führt. Weiterhin kann somit das Risiko der Beeinträchtigung der asymmetrischen Aldolreaktion im letzten Schritt durch den Einsatz von potenziell als konkurrierende Aminkatalysatoren agierende Aminbasen umgangen werden.

Die Cu/*N*-Oxyl- und L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikel und das immobilisierte Enzym CAL-B konnten somit, unter Berücksichtigung der zuvor genannten Voruntersuchungen, erfolgreich im Rahmen von zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen eingesetzt werden (Tabelle 40).

**Tabelle 40:** Umsätze der Einzelreaktionen, zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen unter Verwendung von CAL-B, NP-dpa1 und NP-Pro2.



| Reaktion | Katalysator(en)                   | $T$ [°C] | $t$ [h] | 1 → 2 [%] <sup>a)</sup> | 2 → 3 [%] <sup>a)</sup> | 3 → 4 [%] <sup>a)</sup> | Gesamt [%] <sup>a)</sup> |
|----------|-----------------------------------|----------|---------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 1        | Tandem A<br>CAL-B/NP-dpa1         | 40       | 6       | 99                      | 99                      | -                       | 98                       |
| 2        | Tandem B<br>NP-dpa1/NP-Pro2       | 40       | 72      | -                       | 99                      | 71                      | 70                       |
| 3        | Tandem C<br>CAL-B/NP-dpa1/NP-Pro2 | 40       | 72      | 99                      | 99                      | 61                      | 59                       |

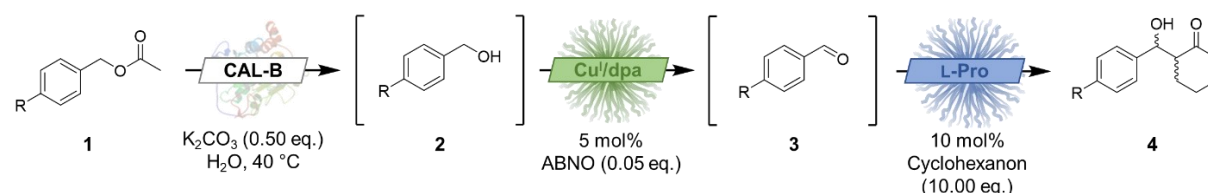
a) Umsatz bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.



Während die CAL-B-katalysierte Esterhydrolyse und die Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierte Alkoholoxidation stets quantitative Umsätze lieferten, stellte sich die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion als limitierender Faktor heraus. Die zweistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion zwischen dem Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl- und L-Prolin-System konnte mit einem Gesamtumsatz von 70 Prozent durchgeführt werden. Bei der dreistufigen Tandemreaktion lag der Umsatz der asymmetrischen Aldolreaktion nochmal zehn Prozent niedriger. Im Vergleich zur Einzelreaktion liegt hier zwar ein signifikanter Umsatzverlust vor, dieser relativiert sich jedoch unter Berücksichtigung der erhöhten Komplexität des Systems und der effektiv verringerten Reaktionszeit. Weiterhin wurde in der dreistufigen Reaktion Kaliumcarbonat als Base eingesetzt, welche möglicherweise ebenfalls die Diffusion der Substrate zwischen den Nanopartikeln beeinflusst oder sich negativ auf die Aktivität des L-Prolinkatalysators ausgewirkt haben könnte.

Die Anwendung der dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktion auf weitere deaktivierte Substrate im Rahmen eines kleinen Substratscreenings mit Doppelbestimmung zeigte quantitative Umsätze für die ersten beiden Teilschritte, sodass die Intermediate **2** und **3** nur in Spuren detektiert werden konnten (Tabelle 41).

**Tabelle 41:** Substratscreening der einstufigen, dreifachen tandemkatalytischen Reaktion, katalysiert durch CAL-B, NP1 und NP2.1.



| Eintrag | R                 | $t_{\text{ges}}$ [h] | 1 → 2<br>[%] <sup>a)</sup> | 2 → 3<br>[%] <sup>a)</sup> | 3 → 4<br>[%] <sup>a)</sup> | Ausbeute<br>[%] <sup>b)</sup> | $dr$<br>[syn:anti] <sup>a)</sup> | ee <sup>c)</sup> |
|---------|-------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------|
| 1       | 4-NO <sub>2</sub> | 72                   | 99                         | 99                         | 56 ± 8                     | 51 ± 1                        | 5:95                             | 92               |
| 2       | 3-NO <sub>2</sub> | 72                   | 99                         | 99                         | 64 ± 0                     | 57 ± 3                        | 18:82                            | -                |
| 3       | 2-NO <sub>2</sub> | 72                   | 99                         | 99                         | 46 ± 2                     | 41 ± 3                        | 3:97                             | -                |
| 4       | 4-Cl              | 72                   | 99                         | 99                         | 30 ± 3                     | 24 ± 2 <sup>d)</sup>          | 13:87                            | -                |

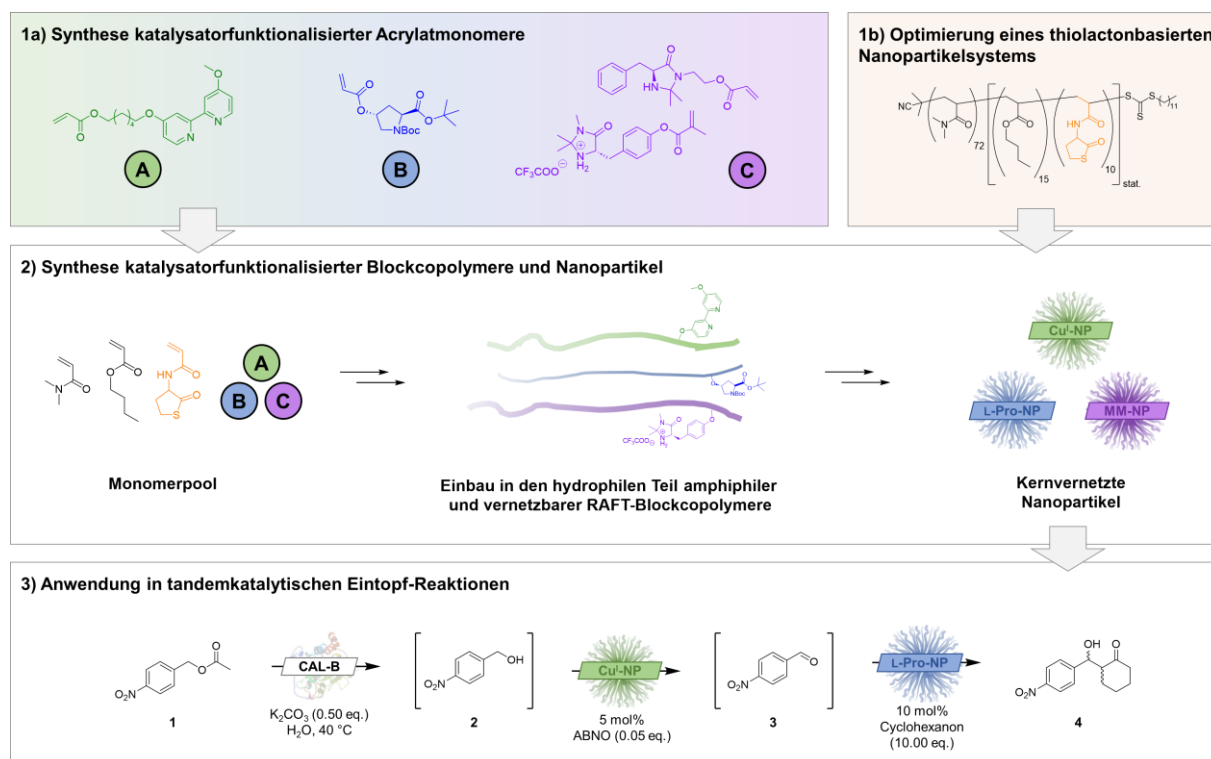
a) mittlerer Umsatz von zwei identisch durchgeführten Katalysen, bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) isolierte Ausbeuten der säulenchromatografisch aufgereinigten Endprodukte (Ethylacetat:Cyclohexan 2:1); c) Enantiomerenüberschuss bestimmt über chirale HPLC (*n*-Heptan:2-Propanol 9:1 v/v); d) das Endprodukt konnte nicht in vergleichbarer Reinheit isoliert werden;  $t_{\text{ges}}$  = Gesamtreaktionszeit;  $dr$  = Diastereomerenverhältnis; ee = Enantiomerenüberschuss.

Der umsatzbestimmende Schritt war auch hier die asymmetrische Aldolreaktion im letzten Schritt. Bei dieser wurde ein vergleichbar hoher Umsatz für das 3-NO<sub>2</sub>-Substrat und geringere Umsätze für das 2-NO<sub>2</sub>-Substrat erzielt. Für das 4-Cl-Substrat konnte zwar ein Umsatz von 30 Prozent in der Aldolreaktion festgestellt werden, das Produkt konnte jedoch nicht in

ausreichender Reinheit isoliert werden. Diese geringe Aktivität ist substratabhängig und literaturbekannt.<sup>[184]</sup> Das Substratscreening zeigt jedoch, dass die Diastereoselektivität in Form des *syn/anti*-Verhältnisses für alle Substrate weiterhin hoch ist und durch die erhöhte Komplexität des Systems nicht beeinflusst wird. Für die Modellreaktion unter Verwendung des Modellsubstrats 4-Nitrobenzylacetat (Tabelle 41, Eintrag 1) konnte zudem ein, im Vergleich zum niedermolekularen System geringerer, aber dennoch sehr guter *ee*-Wert von 92 ermittelt werden.

## 8 Zusammenfassung und Ausblick

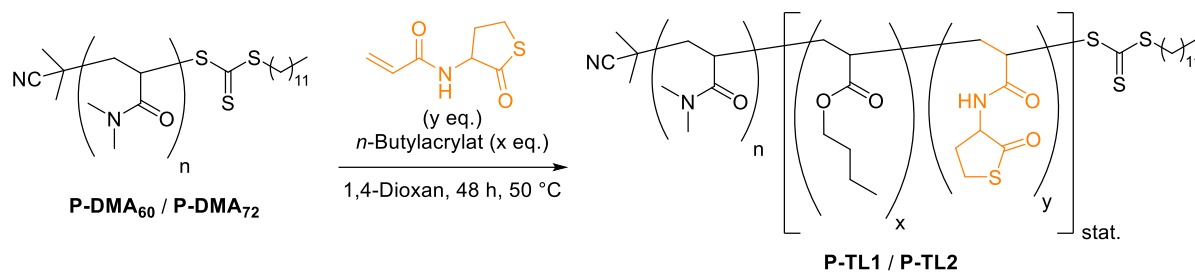
Im Rahmen dieser Dissertation konnte ein universelles Nanopartikelsystem mit hohen Vernetzungseffizienzen zur Immobilisation von Katalysatorsystemen etabliert werden, welches sich durch einfache Modifikation auch auf andere Katalysatoren übertragen lässt. Die katalysatorfunktionalisierten Nanopartikel wiesen Vernetzungseffizienzen von bis zu 84 Prozent auf und konnten zudem erfolgreich in einem vergleichsweise großen Maßstab von bis zu 500 mg hergestellt werden. Die Nanopartikel konnten erfolgreich in bis zu dreistufigen tandemkatalytischen Reaktionen in Wasser eingesetzt werden (Schema 78).



**Schema 78:** Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit.

### Synthese kernvernetzter Nanopartikel durch Thiolacton-Diamin/Thiol-En-Vernetzung

Die Grundlage zur Durchführung einer solchen Tandemreaktion bildete ein thiolactonbasiertes Nanopartikelsystem, welches so weit optimiert wurde, dass das System an sich und die Vernetzungsbedingungen kompatibel mit den einzusetzenden Katalysatoren sind und die Nanopartikel eine möglichst hohe Vernetzungseffizienz aufweisen. Die Vernetzungsstellen wurden durch RAFT-Direktpolymerisation eines Thiolactonmonomers in den hydrophoben Teil amphiphiler Polymere, bestehend aus *N,N*-Dimethylacrylamid und *n*-Butylacrylat, eingeführt und die Polymere **P-TL1/2** erhalten (Tabelle 42).

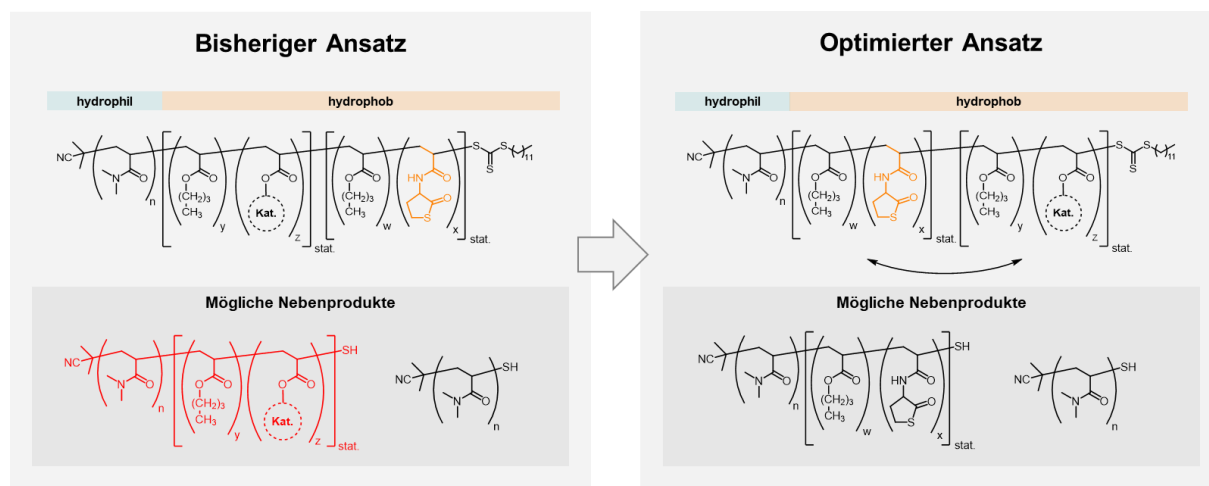
**Tabelle 42:** Analytische Daten der thiolactonfunktionalisierten Polymere **P-TL1** und **P-TL2**.

| Polymer      | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                      | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\mathcal{D}_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|--------------|---|---|---|-----------------------------------|--|---|
| <b>P-TL1</b> | DMA <sub>60</sub> -(Bu <sub>7</sub> TLA <sub>8</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 8555  | 6800  | 1,20                              | 22 ± 1   | 0,31 ± 0,020                                |
| <b>P-TL2</b> | DMA <sub>72</sub> -(Bu <sub>15</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub> | 11118   | 10800   | 1,19                              | 62 ± 8   | 0,32 ± 0,022                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die amphiphilen Blockcopolymere konnten, nach Selbstaggregation zu Mizellen in Wasser, mittels einer Thiol-En-Reaktion kernvernetzt werden. Die angestrebte direkte Vernetzung über Diaminvernetzer konnte nicht verwendet werden, da diese zu freien Aminen nach der Vernetzung führt. Dies stellte sich als problematisch heraus, da diese Vernetzungsmethode auch auf L-Prolin-funktionalisierte Polymere angewendet werden sollte und die freien Amine als konkurrierende, nicht-stereoselektive, Organokatalysatoren hohe Aktivität zeigten. Um dies zu umgehen, wurde eine alternative Vernetzungsmethode verwendet. Dazu wurden die Polymere zunächst mit einem Monoamin geöffnet und die dadurch *in-situ* gebildeten Thiole mit einem Diacrylat in einer Thiol-En-Reaktion vernetzt. Beide Methoden lieferten eine vergleichbar hohe Vernetzungseffizienz von bis zu 78 Prozent. Durch Parameteroptimierung konnte diese bei einer gleichermaßen engen Molmassenverteilung auf 80 Prozent erhöht werden. Das optimierte Nanopartikelsystem wurde im Folgenden auf die katalysatorfunktionalisierten Polymere übertragen. Zur Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen und somit Erweiterung der obigen Polymere um einen hydrophoben Polymerblock mit immobilisiertem Katalysator waren zwei Möglichkeiten der Positionierung im Polymer denkbar (Schema 79). Im Rahmen mehrerer konsekutiver RAFT-Polymerisationen kann die Aktivität der Trithiocarbonat-Endgruppe teilweise abnehmen, was folglich zu inaktiven und nicht weiter polymerisierbaren Nebenprodukten führt. Dies kann für die spätere Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen problematisch sein, da die Kompartimentierung der Katalysatoren entscheidend ist. Wird der thiolactonhaltige Polymerblock zuerst polymerisiert, bietet dies den Vorteil, dass die möglicherweise entstehenden polymeren Nebenprodukte weiterhin vernetzbar, aber nicht katalytisch aktiv sind. Andernfalls würden katalytisch aktive,

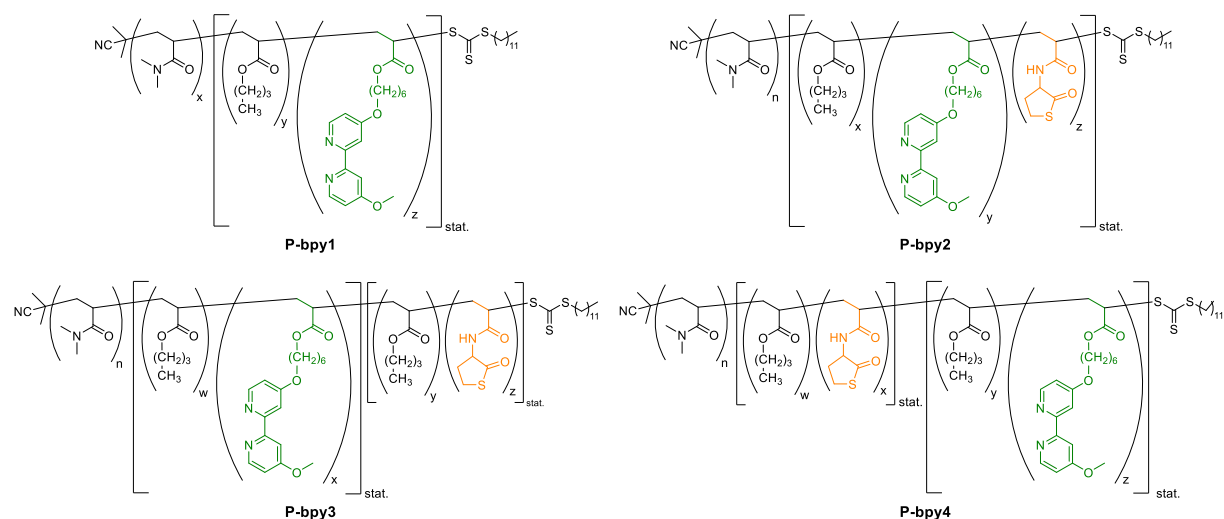
nicht-vernetzbar Nebenprodukte entstehen. Diese können nicht ohne weiteres abgetrennt werden und sind somit potenziell in der Lage, in die anderen katalysatorfunktionalisierten Nanopartikel einzudringen und diese zu deaktivieren. Es konnte somit ein vielversprechendes Nanopartikelsystem etabliert werden, welches im Folgenden auf katalysatorfunktionalisierte Polymere übertragen wurde.



**Schema 79:** Mögliche Nebenprodukte bei der Vernetzung ausgehend von verschiedenen Triblockcopolymerarchitekturen.

### Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Alkoholen

Bei dem ersten untersuchten Katalysatorsystem handelte es sich um ein Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-System zur aeroben Oxidation von Alkoholen. Nach erfolgreicher Synthese des polymerisierbaren Bipyridinliganden **bpyAc** mit einer Gesamtausbeute von 41 Prozent über drei Stufen wurde dieser in die amphiphilen Polymere **P-bpy1** bis **P-bpy3** mit unterschiedlicher Architektur, mittlerer Molmasse und Ligandenbeladung eingebaut (Tabelle 43). Es wurden auch die für die Tandemkatalyse ungeeigneten Architekturen und ein Diblockcopolymer mit Katalysator- und Thiolactonmonomer in einem hydrophoben Block synthetisiert. Bei Anwendung der Polymere in Wasser stellte sich jedoch eine unerwünschte Wechselwirkung zwischen dem Cu<sup>I</sup>-Katalysator und der Trithiocarbonatgruppe des RAFT-Polymers heraus. Diese wurde auf eine möglicherweise zum Bipyridinliganden konkurrierende Koordination der RAFT-Endgruppe an den Katalysator zurückgeführt und wirkte sich negativ auf die Mizellbildung in Wasser und somit auch auf die katalytische Aktivität aus. Die RAFT-Endgruppe wurde daher auf zwei verschiedene Arten abgespalten und es konnte in beiden Fällen nach Abspaltung die angestrebte katalytische Aktivität festgestellt werden. Wurden die Polymere mit der Absicht hergestellt, sie zu Nanopartikeln zu vernetzen, fiel dieser Schritt weg, da die RAFT-Endgruppe unter den Vernetzungsbedingungen ohnehin abgespalten wurde.

**Tabelle 43:** Analytische Daten der Polymere **P-bpy1a-b**, **P-bpy2** und **P-bpy3**.

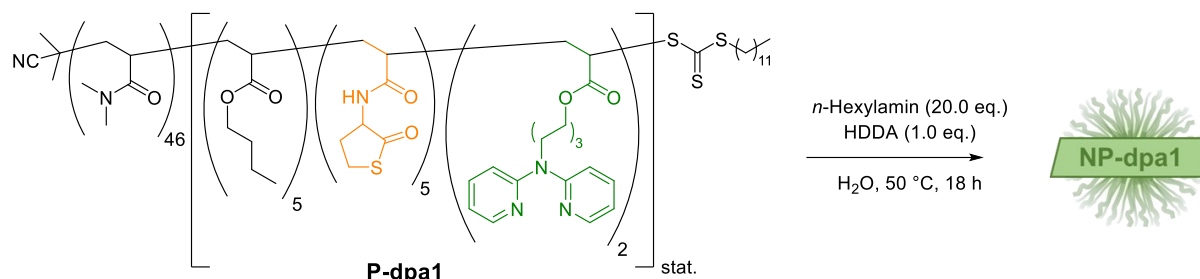
| Polymer        | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>  | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>a)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>a)</sup> |
|----------------|---|---|---|-------------------------|--|---|
| <b>P-bpy1</b>  | DMA <sub>60</sub> (Bu <sub>10</sub> Bpy <sub>5</sub> ) <sub>stat.</sub>   | 9354  | 7700  | 1,25                    | 30 ± 5   | 0,26 ± 0,001                                |
| <b>P-bpy1a</b> | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 8173  | 7700  | 1,34                    | 17 ± 2   | 0,21 ± 0,031                                |
| <b>P-bpy1b</b> | DMA <sub>70</sub> (Bu <sub>9</sub> Bpy <sub>1</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 8746  | 10230   | 1,11                    | 14 ± 1   | 0,23 ± 0,041                                |
| <b>P-bpy2</b>  | DMA <sub>70</sub> (Bu <sub>10</sub> Bpy <sub>5</sub> TLA <sub>10</sub> ) <sub>stat.</sub>                                   | 12054   | 10620   | 1,22                    | 30 ± 4   | 0,28 ± 0,007                                |
| <b>P-bpy3</b>  | DMA <sub>64</sub> (Bu <sub>6</sub> Bpy <sub>2</sub> ) <sub>stat.</sub> (Bu <sub>8</sub> TLA <sub>8</sub> ) <sub>stat.</sub> | 10568   | 14570   | 1,86                    | 37 ± 9   | 0,31 ± 0,020                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Auf dieser Grundlage wurde anschließend ein alternatives Katalysatorsystem, basierend auf einem 2,2-dpa-Liganden und Kupferiodid untersucht. Die Vorteile dieses Systems sind eine erhöhte Hydrolysestabilität und die Möglichkeit, auf NMI als Cokatalysator verzichten zu können. Diese Faktoren sind von besonderem Wert für die Anwendung in der Tandemkatalyse, da NMI, wie zuvor erwähnt, ebenfalls als konkurrierender, nicht-chiraler Organokatalysator für die Aldolreaktion dienen kann und weiterhin bei der Tandemreaktion in Wasser mit verlängerter Reaktionszeit möglichst keine Hydrolyse des Katalysators stattfinden sollte. Dies wurde anhand von niedermolekularen Katalysen verschiedener Kombinationen von Katalysatoren und Liganden untersucht. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Kombination von 2,2'-Dipyridylamin und Kupferbromid die besten Ergebnisse lieferte und eine vergleichbar hohe Aktivität wie das ursprüngliche Bipyridinsystem zeigte. Weiterhin war die Synthese des Monomers **dpaAc** mit einer Gesamtausbeute von 79 Prozent über zwei Stufen im Vergleich zu **bpyAc** deutlich effizienter und der Einbau in das Blockcopolymer **P-dpa1** und

die Vernetzung zu **NP-dpa1** mit einer Vernetzungseffizienz von bis zu 84 Prozent erfolgreich (Tabelle 44).

**Tabelle 44:** Synthese und analytische Daten der 2,2'-dpa-funktionalisierten Nanopartikel **NP-dpa1** und des zugehörigen Precursorpolymer **P-dpa1**.



| P/NP           | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP [%] <sup>c</sup> | NP <sub>ref</sub> [%] <sup>d</sup> |
|----------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>P-dpa1</b>  | 19 ± 3               | 0,21 ± 0,034   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-dpa1</b> | 46 ± 18              | 0,22 ± 0,016   | 44 ± 15                | 0,23 ± 0,090     | <b>77</b>           | <b>84</b>                          |

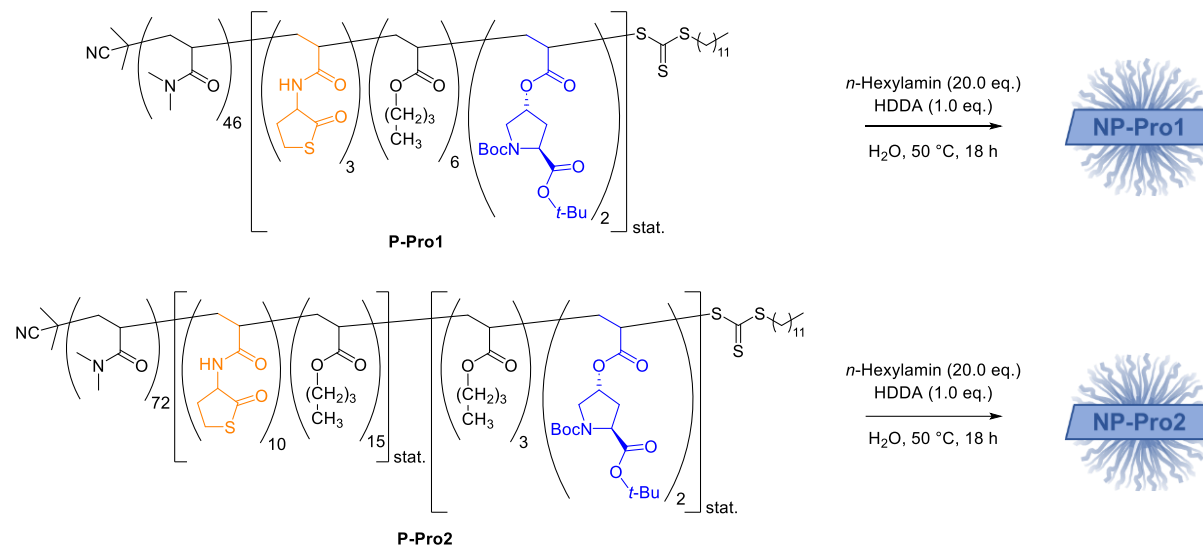
a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

### Asymmetrische, L-Prolin-katalysierte Aldolreaktion

Als asymmetrischer Organokatalysator wurde L-Prolin mit ähnlicher Herangehensweise in Blockcopolymeren immobilisiert und zu Nanopartikeln vernetzt. Um Nebenreaktionen sowohl während der Polymerisation als auch während der Vernetzungsreaktion zu vermeiden, wurde die Monomersynthese sowohl unter Schützung der Amin- als auch der Säurefunktionalität durchgeführt. Das vollständig geschützte Monomer **L-ProAc** konnte mit einer Gesamtausbeute von 70 Prozent über zwei Stufen erhalten und erfolgreich in die Di- und Triblockcopolymer **P-Pro1** und **P-Pro2** eingebaut werden. Beide Polymere konnte erfolgreich mit einer Vernetzungseffizienz von 66 bis 79 Prozent in die entsprechenden Nanopartikel **NP-Pro1** und **NP-Pro2** überführt werden (Tabelle 45). Obwohl beide Polymerarchitekturen vergleichbare Ergebnisse lieferten, konnte anhand der GPC-Kurven vor und nach der Vernetzung eine breitere Verteilung der Thiolactonfunktionalitäten entlang der Polymerkette bei dem Diblockcopolymer **P-Pro1** und dadurch sehr uneinheitlich verteilte Molmassen der Nanopartikel beobachtet werden. Dies konnte bei definierter Positionierung der Thiolactonfunktionalität im Triblockcopolymer **P-Pro2** nicht festgestellt werden und es wurden einheitliche Nanopartikel erhalten. Für die Untersuchung der katalytischen Aktivität und

Anwendung in der Tandemkatalyse wurden daher ausschließlich die Nanopartikel **NP-Pro2** verwendet.

**Tabelle 45:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP-Pro1**, **NP-Pro2** und der zugehörigen Precursorpolymere.



| P/NP           | $d_{h, H_2O}^a$ [nm] | $PDI_{H_2O}^a$ | $d_{h, CH_3OH}^b$ [nm] | $PDI_{CH_3OH}^b$ | NP <sup>c</sup> [%] | NP <sub>ref</sub> <sup>d</sup> [%] |
|----------------|----------------------|----------------|------------------------|------------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>P-Pro1</b>  | 29 ± 8               | 0,27 ± 0,011   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-Pro1</b> | 52 ± 13              | 0,28 ± 0,007   | 26 ± 7                 | 0,29 ± 0,026     | 66                  | 79                                 |
| <b>P-Pro2</b>  | 29 ± 8               | 0,29 ± 0,035   | -                      | -                | -                   | -                                  |
| <b>NP-Pro2</b> | 36 ± 13              | 0,43 ± 0,046   | 48 ± 29                | 0,30 ± 0,027     | 75                  | 77                                 |

a) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser; b) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von Polymerlösungen der Konzentration 1 mg/mL in Methanol; c) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über direkten Vergleich der Integrale der Polymer/NP-Signale; d) Vernetzungseffizienz bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, bestimmt über Vergleich des Integrals des Precursors in der Polymer/NP-Mischung und des Integrals des reinen Precursors.

Die Polymere und Nanopartikel **P-Pro2/NP-Pro2** zeigten im Rahmen der asymmetrischen Modell-Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon in Wasser hohe Aktivitäten. Das dabei erreichte Diastereomerenverhältnis war bei allen Reaktionsbedingungen sehr gut und mit 91 bis 93 Prozent auf der Seite des gewünschten *anti*-Aldolprodukts. Es zeigte sich, dass sich Polymere und Nanopartikel bei Raumtemperatur nahezu identisch verhalten, bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C lieferten die Nanopartikel jedoch bereits nach 24 Stunden signifikant höhere Umsätze. Dies ist vermutlich auf eine bessere Substratdiffusion und Ausbildung der Mikroreaktionsräume zurückzuführen. Weiterhin ist die mizellare Dynamik durch die Vernetzung eingeschränkt und die lokale

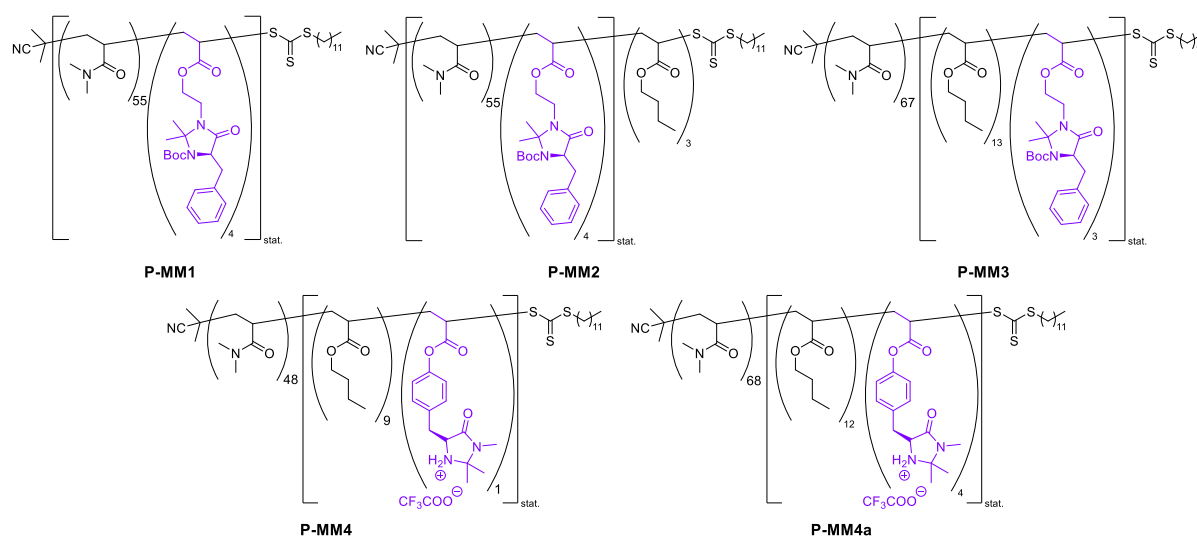


Katalysatorkonzentration somit konstant höher. Zudem wird der Sättigungseffekt der Mizellen durch den Überschuss an Cyclohexanon minimiert.

### DIELS-ALDER-Reaktionen unter Verwendung des MACMILLAN-Katalysators

Bei dem weiteren untersuchten Katalysatorsystem handelte es sich um einen imidazolidinonbasierten MACMILLAN-Organokatalysator. Es konnten erfolgreich drei verschiedene Katalysator- bzw. Monomerstrukturen in mehrstufigen Synthesen mit Gesamtausbeuten von 17 bis 49 Prozent synthetisiert und in die Polymerarchitekturen **P-MM1** bis **P-MM4a** eingebaut werden (Tabelle 46).

**Tabelle 46:** Analytische Daten der Polymere **P-MM1** bis **P-MM4a**.

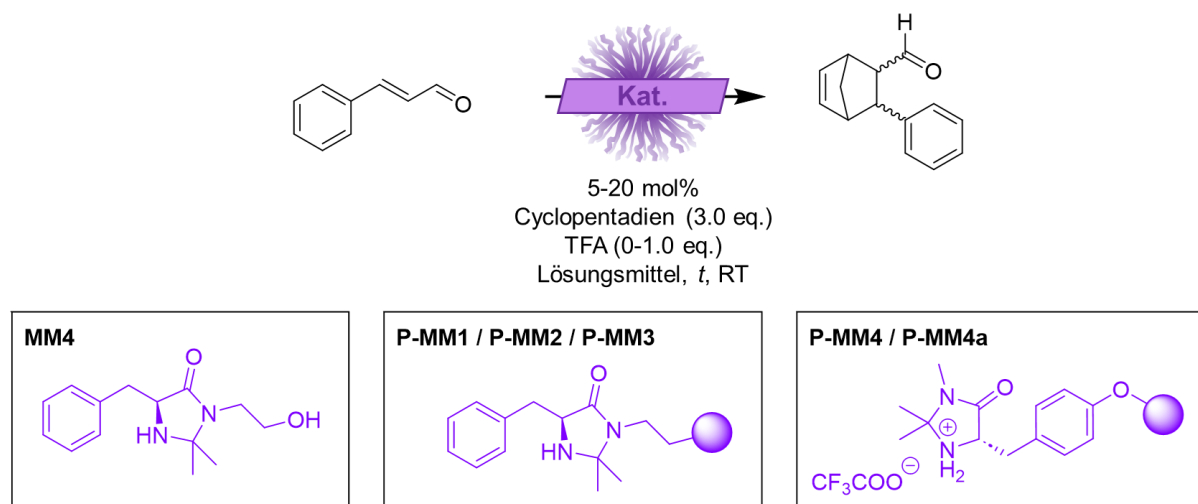


| Polymer       | Polymerzusammensetzung <sup>a)</sup>                                    | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D_{GPC}$ <sup>b)</sup> | $d_h$ , H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup><br>[nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------|---|---|---|-------------------------|--|---|
| <b>P-MM1</b>  | (DMA <sub>55</sub> -MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub>                  | 7407  | 6900  | 1,39                    | -  | -   |
| <b>P-MM2</b>  | (DMA <sub>55</sub> -MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub> -Bu <sub>3</sub> | 7792  | 7600  | 1,22                    | 18 ± 5   | 0,32 ± 0,043                                |
| <b>P-MM3</b>  | DMA <sub>67</sub> -(Bu <sub>13</sub> MM <sub>3</sub> ) <sub>stat.</sub> | 9862  | 9600  | 1,23                    | 23 ± 5   | 0,21 ± 0,033                                |
| <b>P-MM4</b>  | DMA <sub>48</sub> -(Bu <sub>9</sub> MM <sub>1</sub> ) <sub>stat.</sub>  | 6674  | 5570  | 1,21                    | 19 ± 2   | 0,37 ± 0,059                                |
| <b>P-MM4a</b> | DMA <sub>68</sub> -(Bu <sub>12</sub> MM <sub>4</sub> ) <sub>stat.</sub> | 10291   | 7800  | 1,47                    | 27 ± 4   | 0,19 ± 0,007                                |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC) anhand von Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in *N,N*-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über linearen PMMA-Standard, gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt über dynamische Lichtstreuung (DLS) von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

Die Polymerstrukturen konnten alle erfolgreich synthetisiert werden, jedoch zeigten diese sehr unterschiedliche Aktivitäten bei Anwendung in der Modell-DIELS-ALDER-Reaktion zwischen Zimtaldehyd und Cyclopentadien (Tabelle 47).

**Tabelle 47:** DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch **MM4** und **P-MM1** bis **P-MM4a**, in Wasser oder im wässrigen Medium.



| Eintrag | Katalysator                | Lösungsmittel                             | TFA [eq.] | t [h] | Umsatz [%] <sup>a)</sup> | exo:endo <sup>a)</sup> |
|---------|----------------------------|---|-----------|-------|--------------------------|------------------------|
| 1       | <b>MM4</b> (5 mol%)        | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>75</b>                | 1,00 : 1,14            |
| 2       |                            | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 24    | <b>87</b>                | 1,00 : 1,12            |
| 3       | <b>P-MM1</b> (5 mol%)      | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>14</b>                | 1,00 : 1,51            |
| 4       | <b>P-MM1</b> (20 mol%)     | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>21</b>                | 1,00 : 1,46            |
| 5       | <b>P-MM2</b> (5 mol%)      | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 6       | <b>P-MM3</b><br>(5 mol%)   | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 7       |                            | CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 8       |                            | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 48    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 9       | <b>P-MM4</b><br>(10 mol%)  | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>46</b>                | 1,00 : 1,01            |
| 10      |                            | CH <sub>3</sub> OH:H <sub>2</sub> O (9:1) | 1         | 24    | <b>0</b>                 | n.b.                   |
| 11      |                            | H <sub>2</sub> O                          | -         | 24    | <b>2</b>                 | n.b.                   |
| 12      | <b>P-MM4a</b><br>(10 mol%) | H <sub>2</sub> O                          | 1         | 24    | <b>56</b>                | 1,00 : 0,96            |
| 13      |                            | H <sub>2</sub> O                          | -         | 24    | <b>6</b>                 | n.b.                   |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Extraktion der Katalyselösung; Cyclopentadien wurde unmittelbar vor jeder Reaktion durch *Cracking* von Dicyclopentadien erhalten.

Der niedermolekulare Katalysator **MM4** lieferte Umsätze von 75 bis 87 Prozent, je nach verwendetem Lösungsmittel. Das hydrophile Diblockcopolymer **P-MM1** führte in

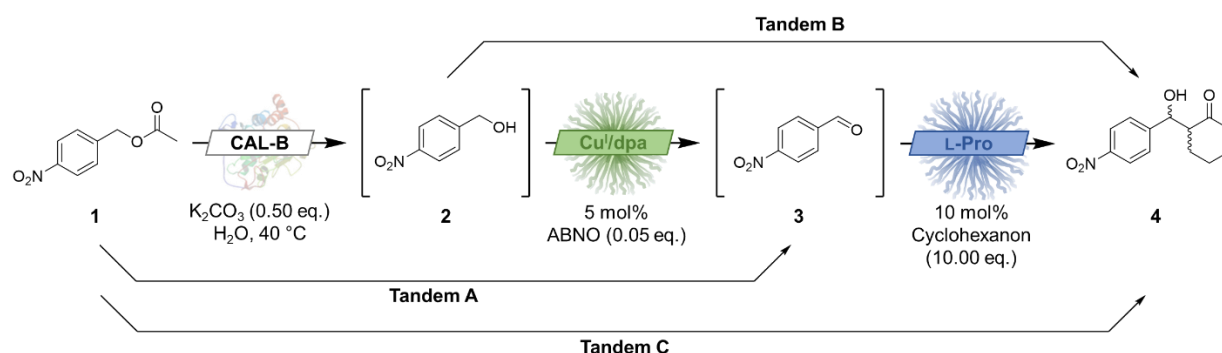
verschiedenen Äquivalenten lediglich zu Umsätzen von 14 bis 21 Prozent. Dies wurde auf die Katalysatorstruktur in Relation zur Polymerarchitektur zurückgeführt, da das aktive Zentrum des Katalysators zu nah am Polymerrückgrat liegt und zusätzlich durch den Aromaten sterisch gehindert ist. Die amphiphilen Polymere **P-MM2** und **P-MM3** zeigten hingegen keine katalytische Aktivität. Der Wechsel zur alternativen Katalysatorstruktur von **MMAc2** in den Polymeren **P-MM4** und **P-MM4a** führte schließlich zu Umsätzen von bis zu 56 Prozent in der mizellaren Katalyse in Wasser. Dies spricht für die Hypothese der nun besseren Katalysatorzugänglichkeit. Für eine Anwendung der Polymere in Form von Nanopartikeln in einer Tandemkatalyse wurde weiterhin der Verzicht auf TFA als Cokatalysator untersucht. Dies führte jedoch für beide Polymere zu signifikantem Umsatzverlust, sodass nur noch zehn Prozent des Umsatzes unter Verwendung von TFA erreicht wurden. Der Verzicht auf TFA als Cokatalysator kann zukünftig möglicherweise durch die Verwendung alternativer Säureadditive oder durch kovalente Immobilisierung von TFA-Einheiten kompensiert werden. Letzteres hätte jedoch einen Einfluss auf die Mizellbildung und die Säureeinheiten müssten ggfs. nach der Reaktion durch einen Ionentauscher reaktiviert werden. Die hier gezeigten Ergebnisse führten jedoch aus Zeitgründen nicht zur Nanopartikelsynthese und somit Anwendung in der Tandemkatalyse. Für eine erfolgreiche Nanopartikelsynthese müssen zudem weitere Untersuchungen zur Polymerisation von Thiolactoneinheiten in Kombination mit dem Imidazolidinonmonomer vorgenommen werden. Möglicherweise ist hier bereits eine statistische Polymerisation von beiden Monomeren in Form eines statistischen Blocks zielführend. Andernfalls wäre auch eine polymeranaloge Funktionalisierung oder eine alternative Vernetzungsstrategie denkbar.

Die Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl- und L-Prolin-Systeme und die zugehörigen Nanopartikel konnten erfolgreich im Rahmen von tandemkatalytischen Reaktionen in Kombination mit dem immobilisierten Enzym CAL-B eingesetzt werden. Voruntersuchungen zur Kompatibilität der Katalysatoren sowie der zugehörigen Cokatalysatoren und Additive untereinander zeigten, dass die Vernetzung zu Nanopartikeln und somit die Kompartimentierung der Katalysatoren unumgänglich war. Beispielsweise führte jede niedermolekulare Komponente des L-Prolin-Systems zu einem signifikanten Verlust der Aktivität des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems (niedermolekular und Nanopartikel) und resultierte in sehr geringen Umsätzen. Bei dem L-Prolin-System hingegen wirkte sich die Zugabe der niedermolekularen Komponenten des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems, insbesondere die aminbasierten Komponenten 2,2'-dpa und NMI deutlich auf die Stereoselektivität der Reaktion aus. Bei Verwendung einer oder beider Katalysatorkomponenten in nicht-vernetzter Form trat eine gegenseitige Inhibierung auf, sodass keine der Reaktionen durchgeführt werden konnte.

Eine weitere Voruntersuchung betraf die CAL-B-katalysierte Esterhydrolyse. Bei dieser Reaktion wurden saure Nebenprodukte gebildet, welche zur Inhibierung des Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-Systems führen. Um dies zu vermeiden und auf einen zusätzlichen Neutralisierungsschritt zu verzichten, wurde ein Basenscreening durchgeführt. Dies resultierte darin, dass Kaliumcarbonat von Beginn an als anorganische Base zugesetzt wurde und der pH-Wert während der Reaktion nicht unter 7 fiel und somit entstehende saure Nebenprodukte direkt abgefangen werden konnten. Die Reaktionszeit erhöhte sich dadurch lediglich von 20 min auf 40 min.

Die Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl- und L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikel **NP-dpa1/NP-Pro2** und das immobilisierte Enzym CAL-B konnten somit, unter Berücksichtigung der zuvor genannten Voruntersuchungen, erfolgreich im Rahmen von zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen eingesetzt werden (Tabelle 48).

**Tabelle 48:** Umsätze der Einzelreaktionen, zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen unter Verwendung von CAL-B, **NP-dpa1** und **NP-Pro2**.



|   | Reaktion | Katalysator(en)       | T [°C] | t [h] | 1 → 2<br>[%] <sup>a)</sup> | 2 → 3<br>[%] <sup>a)</sup> | 3 → 4<br>[%] <sup>a)</sup> | Gesamt<br>[%] <sup>a)</sup> |
|---|----------|-----------------------|--------|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1 | Tandem A | CAL-B/NP-dpa1         | 40     | 6     | 99                         | 99                         | -                          | 98                          |
| 2 | Tandem B | NP-dpa1/NP-Pro2       | 40     | 72    | -                          | 99                         | 71                         | 70                          |
| 3 | Tandem C | CAL-B/NP-dpa1/NP-Pro2 | 40     | 72    | 99                         | 99                         | 61                         | 59                          |

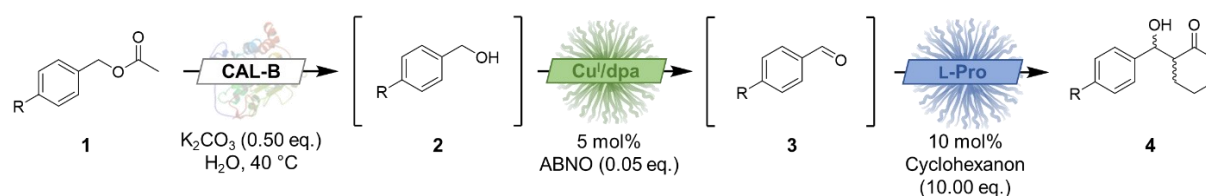
a) Umsatz bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Die CAL-B-katalysierte Esterhydrolyse und die Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl-katalysierte Alkoholoxidation lieferten stets quantitative Umsätze. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion stellte sich hingegen als limitierender Faktor heraus. Die zweistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion zwischen dem Cu<sup>I</sup>/N-Oxyl- und L-Prolin-System konnte mit einem Gesamtumsatz von 70 Prozent durchgeführt werden. Bei der dreistufigen Tandemreaktion lag der Umsatz der asymmetrischen Aldolreaktion zehn Prozent niedriger. Im Vergleich zur

Einzelreaktion liegt hier zwar ein signifikanter Umsatzverlust vor, dieser relativiert sich jedoch unter Berücksichtigung der erhöhten Komplexität des Systems und der effektiv verringerten Reaktionszeit. Weiterhin wurde in der dreistufigen Reaktion Kaliumcarbonat als Base eingesetzt, welche möglicherweise ebenfalls die Diffusion der Substrate zwischen den Nanopartikeln beeinflusst oder sich negativ auf die Aktivität des L-Prolinkatalysators ausgewirkt haben könnte.

Die Anwendung der dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktion auf weitere deaktivierte Substrate im Rahmen eines kleinen Substratscreenings mit Doppelbestimmung zeigte quantitative Umsätze für die ersten beiden Teilschritte, sodass die Intermediate **2** und **3** nur in Spuren detektiert werden konnten (Tabelle 49).

**Tabelle 49:** Substratscreening der einstufigen, dreifachen tandemkatalytischen Reaktion, katalysiert durch CAL-B, NP1 und NP2.1.



| Eintrag  | R                 | $t_{\text{ges}}$ [h] | <b>1</b> → <b>2</b><br>[%] <sup>a)</sup> | <b>2</b> → <b>3</b><br>[%] <sup>a)</sup> | <b>3</b> → <b>4</b><br>[%] <sup>a)</sup> | Ausbeute<br>[%] <sup>b)</sup> | <i>dr</i><br>[ <i>syn:anti</i> ] <sup>a)</sup> | <i>ee</i> <sup>c)</sup> |
|----------|-------------------|----------------------|--|--|--|-------------------------------|--|-------------------------|
| <b>1</b> | 4-NO <sub>2</sub> | 72                   | <b>99</b>                                | <b>99</b>                                | <b>56 ± 8</b>                            | <b>51 ± 1</b>                 | 5:95   | <b>92</b>               |
| <b>2</b> | 3-NO <sub>2</sub> | 72                   | <b>99</b>                                | <b>99</b>                                | <b>64 ± 0</b>                            | <b>57 ± 3</b>                 | 18:82  | -                       |
| <b>3</b> | 2-NO <sub>2</sub> | 72                   | <b>99</b>                                | <b>99</b>                                | <b>46 ± 2</b>                            | <b>41 ± 3</b>                 | 3:97   | -                       |
| <b>4</b> | 4-Cl              | 72                   | <b>99</b>                                | <b>99</b>                                | <b>30 ± 3</b>                            | <b>24 ± 2<sup>d)</sup></b>    | 13:87  | -                       |

a) mittlerer Umsatz von zwei identisch durchgeführten Katalysen, bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) isolierte Ausbeuten der säulenchromatografisch aufgereinigten Endprodukte (Ethylacetat:Cyclohexan 2:1); c) Enantiomerenüberschuss bestimmt über chirale HPLC (*n*-Heptan:2-Propanol 9:1 v/v); d) das Endprodukt konnte nicht in vergleichbarer Reinheit isoliert werden;  $t_{\text{ges}}$  = Gesamtreaktionszeit; *dr* = Diastereomerenverhältnis; *ee* = Enantiomerenüberschuss.

Bei der asymmetrischen Aldolreaktion wurde ein vergleichbar hoher Umsatz für das 3-NO<sub>2</sub>-Substrat und geringere Umsätze für das 2-NO<sub>2</sub>-Substrat erzielt. Für das 4-Cl-Substrat konnte zwar ein Umsatz von 30 Prozent in der Aldolreaktion festgestellt werden, das Produkt konnte jedoch nicht in ausreichender Reinheit isoliert werden. Diese geringe Aktivität ist substratabhängig und literaturbekannt.<sup>[184]</sup> Das Substratscreening zeigt jedoch, dass die Diastereoselektivität in Form des *syn/anti*-Verhältnisses für alle Substrate weiterhin hoch ist und durch die erhöhte Komplexität des Systems nicht beeinflusst wird. Für die Modellreaktion unter Verwendung des Modellsubstrats 4-Nitrobenzylacetat konnte zudem ein, im Vergleich

zum niedermolekularen System geringerer, aber dennoch sehr guter *ee*-Wert von 92 ermittelt werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit erfolgreich ein katalysatorfunktionalisiertes Nanopartikelsystem etabliert und in tandemkatalytischen Reaktionen angewandt werden. Die Synthese der Blockcopolymeren und deren Vernetzung zu Nanopartikeln wurde soweit optimiert, dass sich dieses System ohne größeren Aufwand auf andere Katalysatoren übertragen lässt. Auch wenn die Synthese der Nanopartikel in einem vergleichbar großen Maßstab möglich war, sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass die hier gezeigten Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht in deutlich größerem Maßstab anwendbar sind. Um dies zu gewährleisten, müssten Aspekte wie die Rezyklierbarkeit untersucht und die vergleichsweise aufwändigen Syntheserouten von den Monomeren bis zum einsatzfähigen Nanopartikel weiter optimiert werden. Die Ergebnisse der dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen zeigen jedoch, dass dieses System trotz stark erhöhter Komplexität hohe Umsätze und Diastereo- bzw. Enantioselektivitäten liefert und auch mit anderen Trägermaterialien, wie den eingesetzten Mikropartikeln mit immobilisiertem Enzym, kompatibel sind. Auch wenn der in Kapitel 6.3 dargestellte Imidazolidinonkatalysator aus Zeitgründen keine Anwendung in den tandemkatalytischen Reaktionen fand, konnte dieser insofern optimiert werden, dass eine katalytisch aktive Katalysator- und Polymerstruktur gefunden wurde. Zur Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen müssen diese Polymere jedoch vernetzt werden und es sollte eine Alternative zum bisher nötigen Einsatz von freier TFA gefunden werden. Diese könnte möglicherweise in einer immobilisierten Form oder in einem alternativen Cokatalysator gefunden werden.

## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Allgemeine Arbeitstechniken und analytische Methoden

#### Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Ausgangschemikalien wurden von den Herstellern *Sigma Aldrich* (Darmstadt, Deutschland), *Carbolution* (St. Ingbert, Deutschland), *Acros Organics* (vertrieben über *Thermo Fisher Scientific*, Dreieich, Deutschland), *Alfa Aesar* (vertrieben über *Thermo Fisher Scientific*, Dreieich, Deutschland), *abcr* (Karlsruhe, Deutschland), *Grüssing* (Filsum, Deutschland), *VWR* (Darmstadt, Deutschland), *Merck Millipore* (Darmstadt, Deutschland), *Schuchardt* (Hohenbrunn, Deutschland), *Janssen Chimica* (Beerse, Belgien), *AppliChem* (Darmstadt, Deutschland), *Thermo Fisher Scientific* (Dreieich, Deutschland), *TCI* (Eschborn, Deutschland) und *Carl Roth* (Karlsruhe, Deutschland) erworben (genaue Auflistung siehe Chemikalienliste in Kapitel 9.6). Chemikalien mit zugesetzten Inhibitoren wurden vor der Benutzung destilliert. Lösungsmittel in technischer Qualität wurden mit einem Rotationsverdampfer *Rotavapor 210* der Firma *Büchi* destilliert.

#### Reaktionsdurchführung

Reaktionen, welche gegenüber Luft und/oder Feuchtigkeit empfindlich sind, wurden in ausgeheizten Glasgeräten (10-15 min im Vakuum bei 630 °C oder unter Verwendung eines Bunsenbrenners) unter Argon-Schutzgasatmosphäre mit Hilfe der Schlenktechnik und unter Verwendung der Vakuumpumpe *RZ-6* der Firma *Vacuubrand* oder einer *Duo 008B*-Vakuumpumpe des Herstellers *Pfeiffer* durchgeführt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte dabei stets im Argon-Gegenstrom. Trockene Lösungsmittel wurden aus einer *SPS 800*-Lösungsmitteltrocknungsanlage des Herstellers *M.Braun GmbH* entnommen. Lösungsmittel wurden an einem *Büchi Rotavapor R-210* Rotationsverdampfer entfernt.

#### Polymerisationsreaktionen

Polymerisationsansätze wurden stets unter Argon-Atmosphäre in ausgeheizten Schlenkrohren unter Verwendung der *Freeze-Pump-Thaw*-Methode entgast. Die Polymere wurden, nach Fällen in kaltem Diethylether, an einer Eppendorf *Centrifuge 5804R* zentrifugiert und am Hochvakuum getrocknet. Die Polymere wurden, falls nötig, unter Verwendung eines *MWCO1000*-Dialyseschlauchs vom Typ *ZelluTrans* der Firma *Carl Roth* dialysiert.

### **Katalysereaktionen**

Reaktionen unter Verwendung des Cu/*N*-Oxyl-Systems wurden für bestmögliche Vergleichbarkeit und Sauerstoffzufuhr stets in baugleichen Schlenkgefäßen und unter konstanten Rührgeschwindigkeiten (1200 rpm) mit Magnetrührern der Firma *IKA* und Rührkernen mit einer Länge von 10 mm durchgeführt. Katalytische Reaktionen ohne notwendige Sauerstoffzufuhr wurden in Zylindergläsern und unter Verwendung von Rührkernen mit einer Länge von 10 mm bei konstanten Rührgeschwindigkeiten von 400 rpm durchgeführt.

### **NMR-Spektroskopie**

Die NMR-spektroskopischen Messungen wurden durch die Arbeitsgruppe und NMR-Abteilung um apl. Prof. Dr. *Wolf Hiller* durchgeführt. <sup>1</sup>H-NMR- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden an Geräten des Herstellers *Bruker* des Typs *Avance HD-III Nanobay* (400 MHz) oder *Avance HDX-III* (500 MHz) bzw. des Herstellers *Agilent Technologies* des Typs *DD2* (500 MHz) aufgenommen. Signale wurden in *parts per million* (ppm) angegeben. Deuterierte Lösungsmittel wurden vom Hersteller *Deutero* (Kastellaun, Deutschland) oder *Eurisotop* (vertrieben durch *Fluorochem*, Harfield, Derbyshire, Großbritannien) erworben. Die Auswertung der NMR-Spektren erfolgte mit dem Programm *ACD Labs 12.01*. Die Spektren wurden mit den jeweiligen Lösungsmittelsignalen kalibriert (CDCl<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H: 7.27 ppm, <sup>13</sup>C: 77.00 ppm; CD<sub>3</sub>OD: <sup>1</sup>H: 3.31 ppm, 4.87 ppm, <sup>13</sup>C: 49.15 ppm; CD<sub>3</sub>CN: <sup>1</sup>H: 1.94 ppm, <sup>13</sup>C: 1.40 ppm, 118.17 ppm) und die Kopplungskonstanten *J* wurden in Hertz (Hz) angegeben.

### **Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS)**

Die ESI-MS-Messungen wurden durch Frau *Stefanie Schulz* und Herrn *Fynn Sörries* aus der HPLC/MS-Abteilung der TU Dortmund durchgeführt. Für die ESI-MS wurde ein Gerät des Herstellers *Waters Alliance*, Modell *e2695 Separations Module* benutzt. Es wurden Säulen des Herstellers *Agilent Technologies* vom Typ *Zorbax Eclipse Plus C18* (Rapid Resolution, 4.6 mm x 150.0 mm, 3.5 µm) eingesetzt. Es wurde ein Photodiodenzeilen-Detektor vom Typ *2998* sowie ein *Acquity QDa*-Detektor verwendet. Die Auswertung erfolgte über die Software *Empower 3*. Den *m/z*-Werten der Molekülionen liegen jeweils die Massenzahlen der Isotope mit der größten natürlichen relativen Häufigkeit zugrunde (<sup>1</sup>H, <sup>12</sup>C, <sup>14</sup>N, <sup>16</sup>O).

### **Gelpermeationschromatographie (GPC)**

GPC-Messungen wurden an einem *L-5000 LC Controller 655A-11 Liquid Chromatograph* der Firma *Merck Hitachi* durchgeführt. Bei den verwendeten Säulen des Herstellers *PSS* handelte es sich um eine Vorsäule des Typs *GRAM*, sowie Trennsäulen des Typs *GRAM analytical 1000 Å* und *GRAM 30 Å*. Die Kalibrierung erfolgte über Polystyrol- sowie



Polymethylmethacrylat-Standards des Herstellers *PSS*. Als Detektor wurde ein *RI Smartline 2300* des Herstellers *Knauer* verwendet. Es wurden Polymerlösungen der Konzentration 3 mg/mL in DMF (mit 0.025 Gew.-% LiBr versetzt) angesetzt und mit einem Spritzenvorsatzfilter (0.2 µm) filtriert. Die Messungen erfolgten mit einer Flussrate von 1 ml/min bei 35 °C.

### **Dynamische Lichtstreuung (DLS)**

Die Messungen der dynamischen Lichtstreuung wurden an Polymerlösungen der Konzentration 1 mM bzw. Nanopartikellösungen der Konzentration 1 mg/mL mit Hilfe eines *ZetaPals Zeta Potential Analyzer* des Herstellers *Brookhaven Instruments* (He-Ne-Laser,  $\lambda = 633$  nm, 25 °C) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *BIC Particle Solutions* des Herstellers *Brookhaven Instruments*.

### **UV/Vis-Spektroskopie**

UV/Vis-Messungen wurden an einem *UV6300-PC* Doppelstrahl-Spektralphotometer des Herstellers *VWR* durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm *UV-Vis Analyst 5.44*.

### **Chirale Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-MS)**

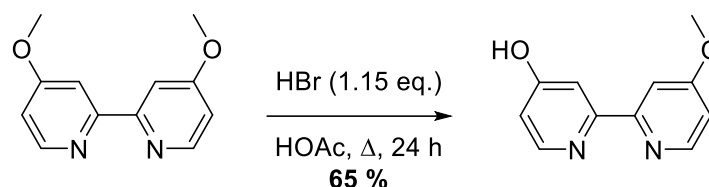
Chirale HPLC-Messungen wurden mit einem HPLC-System, bestehend aus der *Smartline Pump 100* der Firma *Knauer*, dem Entgaser *Smartline Manager 5000*, dem Autosampler *Smartline Autosampler 3950*, dem UV-Detektor *Smartline UV Detector 2600* und dem RI-Detektor *Smartline RI Detector 2300*, durchgeführt. Es wurde eine *LUX Amylose-1-Säule* (250 x 4,6 mm, 5 µm) der Firma *Phenomenex* und ein Lösungsmittelgemisch, bestehend aus *n*-Heptan und 2-Propanol im Verhältnis 9:1 verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software *Clarity Chrom* der Firma *DataApex*.

### **Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)**

TEM-Aufnahmen wurden am Mikroskop *CM200* der Firma *Philips*, ausgestattet mit der Kamera *Orius SC200* der Firma *Gatan* aufgenommen. Die Anfertigung der TEM-Aufnahmen erfolgte im Arbeitskreis von Herrn Prof. *Jörg Tiller*, durchgeführt von Herrn *Volker Brandt*. Die Probenkonzentration lag bei 0,01 mg/mL und die Proben wurden mit Uranylacetat angefärbt. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm *ImageJ*.

## 9.2 Niedermolekulare Synthesen

### 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol



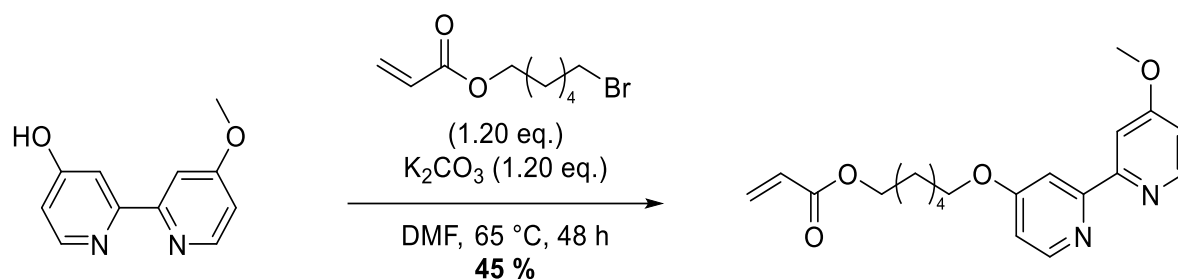
4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (1.00 g, 4.64 mmol, 1.00 eq.) wird in 60 mL absoluter Essigsäure vorgelegt und mit wässriger Bromwasserstofflösung (48 %) (601.64  $\mu\text{L}$ , 5.32 mmol, 1.15 eq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 18 h bei 130 °C gerührt. Unter Zugabe von wässriger Ammoniaklösung (25 %) bei 0 °C wird ein pH-Wert von pH 8-9 eingestellt. Die wässrige Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und der Feststoff mehrmals mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol wird als weißer Feststoff erhalten (611.64 mg, 3.02 mmol, 65 %).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 3.93 (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 6.52-6.54 (dd,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCOCH}_3$ ), 6.89-6.91 (dd,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCOH}$ ), 7.10-7.11 (d,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{CCHCOH}$ ), 7.41 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CCHCOCH}_3$ ), 7.68-7.70 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CHCHCOH}$ ), 8.43-8.46 (d,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCOCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 55.64 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 106.38 ( $\text{NCHCHCOR}$ ), 111.38 ( $\text{NCHCHCOH}$ ), 113.54 ( $\text{CCHCOR}$ ), 117.16 ( $\text{CCHCOH}$ ), 138.00 ( $\text{NCHCHCOR}$ ), 145.68 ( $\text{NCHCHCOH}$ ), 150.31 ( $\text{COR}$ ), 150.59 ( $\text{NC(C)CHCOR}$ ), 167.01 ( $\text{NC(C)CHCOH}$ ), 179.22 ( $\text{COR}$ ).

**ESI-MS:**  $M_{\text{berechnet}} = 202.21$  [ $M = \text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ ];  $M_{\text{gemessen}} = 203.20$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ .

## 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat (bpyAc)

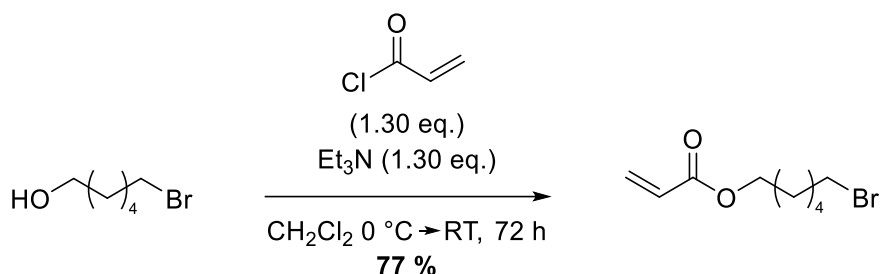


4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol (1.00 g, 4.94 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (15 mL) vorgelegt. 6-Bromohexylacrylat (1.30 g, 5.93 mmol, 1.20 eq.) und Kaliumcarbonat (819.52 mg, 5.93 mmol, 1.20 eq.) werden zugegeben und das Reaktionsgemisch 48 h bei 65 °C gerührt. Kaliumcarbonat wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser (2:1 v/v) aufgenommen. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-18, Acetonitril:Wasser, 2:1) liefert 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat als weißen Feststoff (796.81 mg, 2.24 mmol, 45 %).

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 1.46-1.56 (m, RO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4H), 1.70-1.74 (q, RO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H), 1.83-1.86 (q, bpy-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2H), 3.95 (s, CH<sub>3</sub>-OR, 3H), 4.12-4.19 (m,  $J$  = 6.5 Hz, RO-CH<sub>2</sub>, byp-O-CH<sub>2</sub>, 4H), 5.80-5.83 (dd,  $J$  = 10.3 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO), 6.09-6.16 (dd,  $J$  = 10.5 Hz, CH<sub>2</sub>CHCO, 1H), 6.38-6.42 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m,  $^3J$  = 5.9 Hz,  $^4J$  = 2.4 Hz, 2x NCHCH, 2H), 7.95-7.98 (dd,  $^3J$  = 8.1 Hz,  $^4J$  = 2.7 Hz, 2x NCCH, 2H), 8.45-8.47 (dd,  $^3J$  = 5.4 Hz,  $^4J$  = 2.9 Hz, 2x NCHCH, 2H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 25.95 (RO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.98 (RO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.83 (RO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.13 (bpy-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 55.61 (CH<sub>3</sub>O), 64.76 (RO-CH<sub>2</sub>), 68.13 (bpy-O-CH<sub>2</sub>), 106.40 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 106.99 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 111.35 (NCCH<sub>2</sub>), 111.63 (NCCH<sub>2</sub>), 128.85 (CH<sub>2</sub>CHCO), 130.84 (CH<sub>2</sub>CHCO), 150.37-150.39 (2x NCH<sub>2</sub>), 158.09 (RO-CH), 158.24 (CH<sub>3</sub>OC), 166.40 (CH<sub>2</sub>CHCO).

**ESI-MS:**  $M_{\text{berechnet}} = 356.17$  [ $M = C_{20}H_{24}N_2O_4$ ];  $M_{\text{gemessen}} = 357.31$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

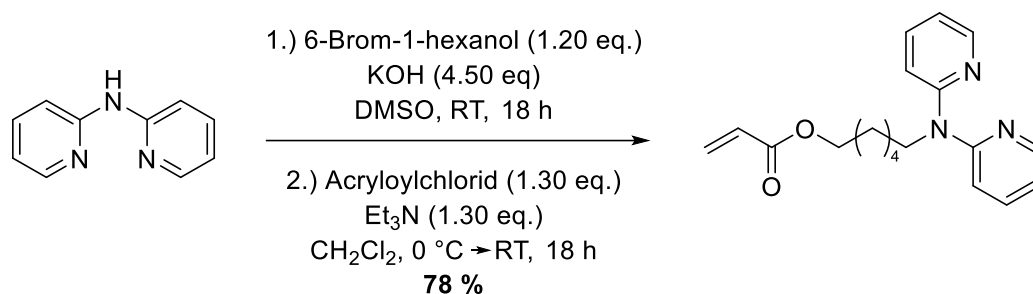
**6-Bromhexylacrylat**

6-Brom-1-hexanol (2.76 g, 15.24 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (30 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (2.75 mL, 19.82 mmol, 1.30 eq.) versetzt. Acryloylchlorid (1.60 mL, 19.82 mmol, 1.30 eq.) wird tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 30 mL Wasser wird die organische Phase mit wässriger Natriumcarbonatlösung (5% w/w), wässriger Salzsäurelösung (5% w/w) und wässriger Natriumchloridlösung (5% w/w) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 6-Bromhexylacrylat wird als gelbes Öl erhalten (2.57 g, 11.73 mol, 77 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.43-1.54 1.32-1.44 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 1.59-1.66 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 1.77-1.84 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3.32-3.36 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz, <sup>4</sup>J = 1.96 Hz, CH<sub>2</sub>Br), 4.07-4.11 (td, 2H, <sup>3</sup>J = 6.85 Hz, <sup>4</sup>J = 1.96 Hz, CH<sub>2</sub>OR), 5.73-5.77 (dt, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, CH<sub>2</sub>CHC(O)R), 6.01-6.09 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(O)R), 6.31-6.35 (dt, 1H, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>CHC(O)R).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 25.15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 27.77 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 28.44 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 32.59 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 33.66 (CH<sub>2</sub>Br), 44.89 (CH<sub>2</sub>Cl), 64.36 (CH<sub>2</sub>OR), 128.55 (CH<sub>2</sub>CHC(O)), 130.52 (CH<sub>2</sub>CHC(O)), 166.20 (CH<sub>2</sub>CHC(O)).

## 6-(Di(pyridin-2-yl)amino)hexylacrylat (dpaAc)

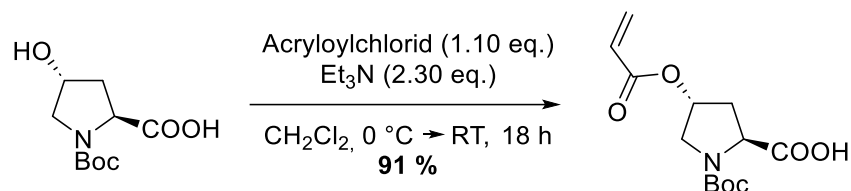


Kaliumhydroxid (1.47 g, 26.28 mmol, 4.50 eq.) und 2,2'-Dipyridylamin (1.00 g, 5.84 mmol, 1.00 eq.) werden in DMSO (30 mL) suspendiert und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. 6-Brom-1-hexanol (1.06 g, 764.2 µL, 1.00 eq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wird die Reaktionslösung mit Diethylether (5 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 6-(Di(pyridin-2-yl)amino)hexan-1-ol wird als hellgelbes Öl erhalten (1.30 g, 4.79 mmol, 82 %). 6-(Di(pyridin-2-yl)amino)hexan-1-ol (1.30 g, 4.79 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (30 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (630.21 mg, 863.30 µL, 6.23 mmol, 1.30 eq.) versetzt. Acryloylchlorid (563.65 mg, 624.98 µL, 6.23 mmol, 1.30 eq.) wird tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 30 mL Wasser wird die organische Phase mit wässriger Natriumcarbonatlösung (5% w/w), wässriger Salzsäurelösung (5% w/w) und wässriger Natriumchloridlösung (5% w/w) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 6-(Di(pyridin-2-yl)amino)hexylacrylat wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1, dann Methanol) als gelbes Öl erhalten (1.21 g, 3.72 mmol, 78 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39-1.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 1.46-1.71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR), 4.11-4.19 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OR, CH<sub>2</sub>NR), 5.80-5.82 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 6.08-6.14 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 17.3 Hz, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 6.37-6.41 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 6.84-6.86 (ddd, 2H, <sup>2</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 0.8 Hz, 2x NC(NR)CH), 7.07-7.09 (d, 2H, <sup>2</sup>J = 8.4 Hz, 2x NC(NR)CHCH), 7.51-7.53 (m, 2H, 2x NC(NR)CHCH), 8.33-8.35 (ddd, 2H, <sup>2</sup>J = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J = 0.8 Hz, 2x NC(CR)NCH);

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 25.74 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 26.61 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR), 28.15 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR), 28.53 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR), 48.11 (CH<sub>2</sub>NR), 64.62 (CH<sub>2</sub>OR), 114.66 (2x

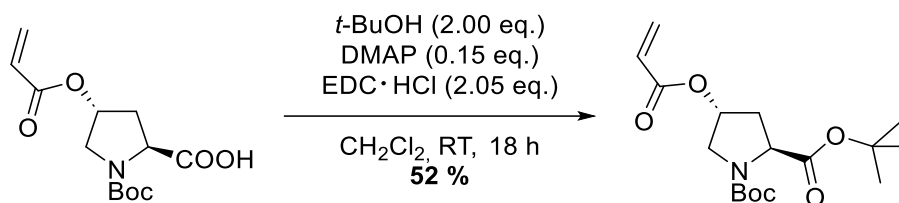
$\text{NC}(\text{NR})\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 116.82     $(2x \text{NC}(\text{NR})\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H})$ , 128.58     $(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HC}(\text{O})\text{OR})$ , 130.45  
 $(\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHC}(\text{O})\text{OR})$ , 137.06     $(2x \text{NC}(\text{NR})\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H})$ , 148.32     $(2x \text{NC}(\text{R})\text{N}\underline{\text{C}}\text{H})$ , 157.44  
 $(2x \text{N}\underline{\text{C}}(\text{R})\text{NCH})$ , 166.31  $(\text{CH}_2\text{CH}\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OR})$ .

**(2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonsäure**

(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (5.00 g, 21.62 mmol, 1.00 eq.) wird in trockenem Dichlormethan (30 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt. Triethylamin (5.03 g, 6.89 mL, 49.73 mmol, 2.30 eq.) wird zugegeben und die Lösung für 10 min bei 0 °C gerührt. Acryloylchlorid (2.15 g, 1.96 mL, 23.78 mmol, 1.10 eq.) wird tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit wässriger Natriumcarbonatlösung (5 Gew.-%) und wässriger Natriumchloridlösung (5 Gew.-%) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonsäure wird als gelbes viskoses Öl erhalten (3.63 g, 19.60 mmol, 91 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 1.44 (br s, 9H, C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.26-2.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 3.62 (d, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, 1H, CH(COOH)), 3.70-3.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.31-4.37 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CH(COOH)), 5.91-5.93 (d, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(O)O), 6.15-6.20 (dd, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz, <sup>4</sup>J = 10.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(O)O), 6.39-6.42 (d, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz, CH<sub>2</sub>CHC(O)O);

**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 28.64 (NC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.49 (CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 53.18 (CH<sub>2</sub>NR), 59.42 (CH(COOH)), 73.92 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 82.24 (NC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 129.37 (CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 132.37 (CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 155.87 (NC(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 167.08 (CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 176.18 (COOH).

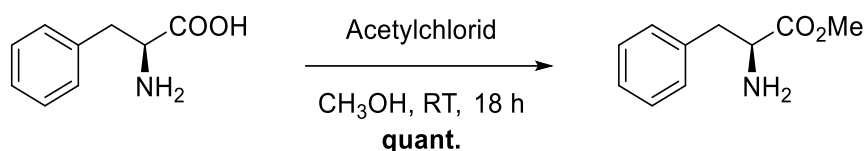
**Di-*tert*-Butyl-(2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (L-ProAc)**

(2*S*,4*R*)-4-(Acryloyloxy)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonsäure (3.50 g, 12.27 mmol, 1.00 eq.), 4-(Dimethylamino)pyridin (245.56 mg, 2.01 mmol, 0.15 eq.) und *tert*-Butanol (1.82 g, 2.33 mL, 24.54 mmol, 2.00 eq.) werden in Dichlormethan (30 mL) gelöst. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (4.82 g, 25.15 mmol, 2.05 eq.) wird in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst und innerhalb von 20 min bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 0.5 M HCl-Lösung (3 x 50 mL) und 5 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Di-*tert*-butyl-(2*S*,4*R*)-4-(acryloyloxy)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat wird als hellgelbes Öl erhalten (2.19 g, 6.41 mmol, 52 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>Cl):  $\delta$  (ppm) = 1.46-1.48 (br s, 18H, NC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.19-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 3.72-3.73 (d, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.24-4.33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 5.34 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 5.85-5.55 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(O)O), 6.08-6.13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(O)O), 6.40-6.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHC(O)O);

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>Cl):  $\delta$  (ppm) = 27.99 (NC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.30 (CHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.67 (CH<sub>2</sub>CH(COOH)), 51.92 (CH<sub>2</sub>NR), 58.44 (CH(COOR)), 72.04 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(COOR)), 80.33 (NC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.41 (CHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.05 (CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 131.50 (CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 153.83 (NC(O)O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 165.50 (CH<sub>2</sub>CHC(O)OR), 176.18 CH(COOR)).

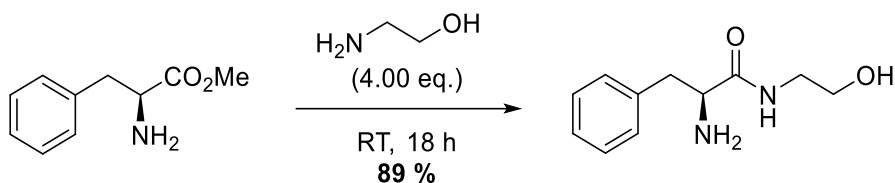


**L-Phenylalaninmethylester**

Acetylchlorid (15 mL) wird langsam bei 0 °C zu Methanol (50 mL) gegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. L-Phenylalanin (15.00 g, 90.79 mmol, 1.00 eq.) wird zugegeben und die Suspension über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und L-Phenylalaninmethylester als weißer, kristalliner Feststoff erhalten (15.90 g, 73.72 mmol, quant.).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 3.16 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, CHNH<sub>2</sub>), 7.27 (m, 5H, Ar-H).

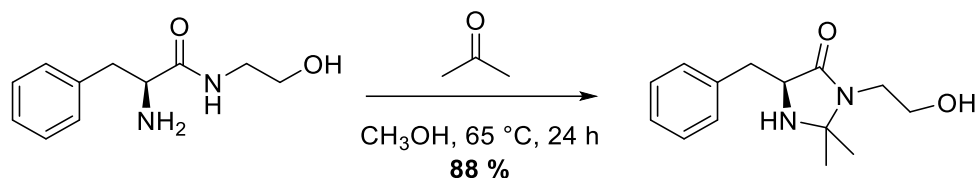
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 37.4 (PhCH<sub>2</sub>), 53.7 (COOCH<sub>3</sub>), 55.4 (PhCH<sub>2</sub>CH), 129.0 (CHCHCCH<sub>2</sub>), 130.2 (2C, CHCHCCH<sub>2</sub>), 130.6 (2C, CHCHCCH<sub>2</sub>), 135.5 (CHCHCCH<sub>2</sub>), 170.5 (COO).

**(S)-2-Amino-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenylpropanamid**

L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (12.00 g, 55.64 mmol, 1.00 eq.) wird in Ethanolamin (17.00 g, 16.84 mL, 278.2 mmol, 5.00 eq.) gelöst und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 mL Kaliumcarbonatlösung (20% w/w) gewaschen und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (S)-2-Amino-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenylpropanamid wird als gelbliches, kristallines Pulver erhalten (10.36 g, 49.68 mmol, 89 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 2.09 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.74 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 8.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>-2), 3.23 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>-3), 3.41 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3.62 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 3.68 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.27 (m, 5H, Ph), 7.63 (s, 1H, NH).

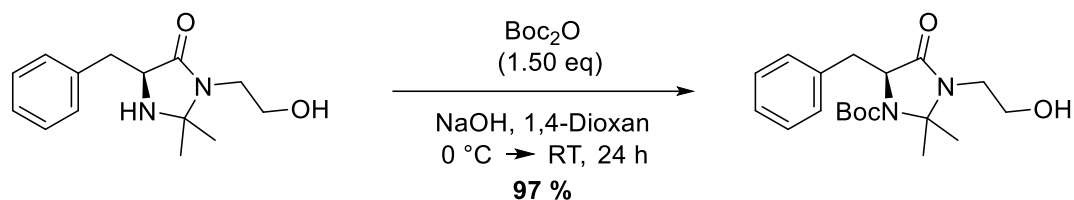
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 41.1 (PhCH<sub>2</sub>), 42.0 (NHCH<sub>2</sub>), 56.5 (PhCH<sub>2</sub>CH), 62.3 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 126.9 (CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 128.7 (2C, CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 129.3 (2C, CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 137.8 (CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 175.6 (CON).

**(S)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on**

(S)-2-Amino-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-phenylpropanamid (11.00 g, 52.80 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Methanol (50 mL) und trockenem Aceton (50 mL) gelöst und mit *p*-Toluolsulfonsäure (kat., <1 mg) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 24 h bei 65 °C gerührt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 50 mL) und Chloroform (50 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Chloroform (3x20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (S)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on wird als gelbes Öl erhalten (11.48 g, 46.26 mmol, 88 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 1.23 1.27 (s, 6H, NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.87 3.10 (dd, 2H, <sup>3</sup>J = 13.7, <sup>4</sup>J = 9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3.17 3.37 (m, 2H, CONCH<sub>2</sub>), 3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.76 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 7.24 (m, 5H, Ph).

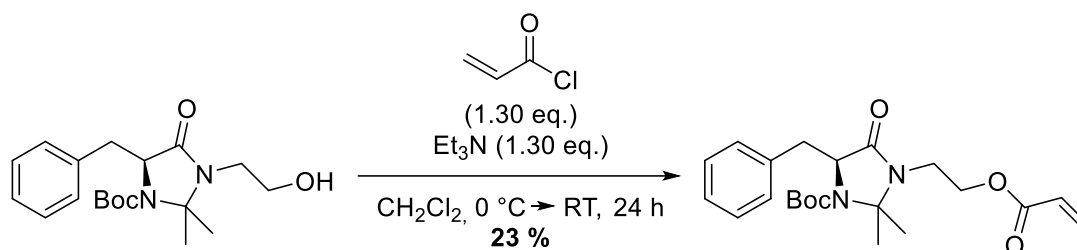
**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 26.06 27.90 (2C, NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.31 (PhCH<sub>2</sub>), 44.02 (CONCH<sub>2</sub>), 60.84 (CH<sub>2</sub>OH), 78.09 (PhCH<sub>2</sub>CH), 79.36 (NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 127.93 (CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 129.71 (2C, CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 130.65 (2C, CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 139.05 (CHCHCHCCH<sub>2</sub>), 176.74 (CON).

***N*-tert-butyl-(S)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on**

$\text{Boc}_2\text{O}$  (13.18 g, 60.40 mmol, 1.50 eq) wird bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  in 1,4-Dioxan (40 mL) gelöst und (S)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on (10.00 g, 40.27 mmol, 1.00 eq.) gelöst in 1 M NaOH (30 mL) und 1,4-Dioxan (30 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Hälfte des Lösungsmittels unter Vakuum entfernt und mit Kaliumhydrogensulfatlösung (1 M) ein pH-Wert von drei eingestellt und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. *N*-tert-butyl-(S)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on wird als weißer Feststoff (13.58 g, 40.27 mmol, 97 %) erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 1.18 1.27 (s, 6H,  $\text{NC}(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$ ), 1.49 (s, 9H,  $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$ ), 3.08 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.22 3.58 (m, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.78 (dd, 1H,  $^3J = 1.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2\underline{\text{CH}}$ ), 4.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{OH}$ ), 7.27 (m, 5H, Ph).

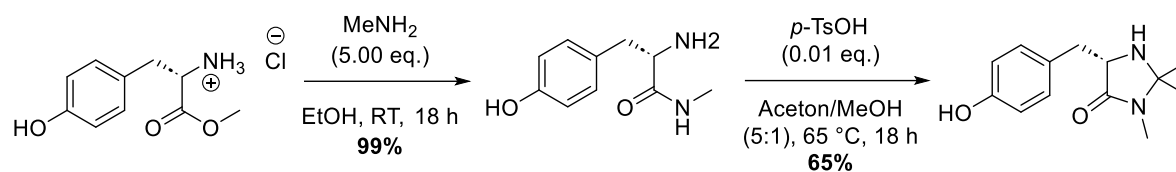
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 26.4 27.90 (2C,  $\text{NC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 27.73 (3C,  $\text{COOC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 37.01 ( $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 39.24 (2C,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 58.74 ( $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 63.80 ( $\text{PhCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 75.99 ( $\text{NC}(\text{CH}_3)_2$ ), 82.28 ( $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ), 126.87 ( $\underline{\text{C}}\text{HCHCHCCH}_2$ ), 128.61 (2C,  $\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$ ), 129.51 (2C,  $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCHCCH}_2$ ), 136.84 ( $\text{CHCHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 153.22 ( $\text{NC}\underline{\text{O}}\text{OC}$ ), 174.59 ( $\text{NC}(\underline{\text{O}})\text{CH}_2$ ).

***N*-Boc-(*S*)-3-(2-(acryloyloxy)ethyl)-5-benzyl-2,2-dimethyl-4-oxoimidazolidinon (MMAc1)**

*tert*-Butyl-(*S*)-5-benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-4-oxoimidazolidinon-1-carboxylat (1.00 g, 2.87 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (15 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Triethylamin (215.37  $\mu$ g, 337.10  $\mu$ L, 3.73 mmol, 1.30 eq.) versetzt und für 15 min gerührt. Acryloylchlorid (465.11  $\mu$ L, 3.73 mmol, 1.30 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt, 15 mL), Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 15 mL) und Natriumchloridlösung (gesättigt, 15 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. *N*-Boc-(*S*)-3-(2-(acryloyloxy)ethyl)-5-benzyl-2,2-dimethyl-4-oxoimidazolidinon wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (70% basisches Aluminiumoxid, 30 %  $K_2CO_3$ ) als kristallines, weißes Pulver erhalten (2.38 g, 5.92 mmol, 23 %).

**$^1H$ -NMR (700 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 0.72, 1.60 (s, 6H,  $NC(\underline{CH}_3)_2$ ), 1.48 (s, 9H,  $COOC(\underline{CH}_3)_3$ ), 3.16, 3.38 (dd, 2H,  $^2J = 10.5$  Hz  $^3J = 5.95$ , Hz,  $Ph\text{C}\underline{H}_2$ ), 3.26 3.45 (quin, 2H,  $^3J = 7.35$  Hz,  $CON\text{C}\underline{H}_2$ ), 4.02 4.23 (dquin, 2H,  $^2J = 5.25$  Hz,  $^3J = 1.75$  Hz,  $CON\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2$ ), 4.60 (dd, 1H,  $^2J = 3.5$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz,  $Ph\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}$ ), 5.86 (q, 1H,  $^3J = 3.85$  Hz,  $\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}\text{COO}$ ), 6.53 (m, 2H,  $\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}\text{COO}$ ), 7.07 (m, 2H,  $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ), 7.23 (m, 3H,  $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ,  $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ).

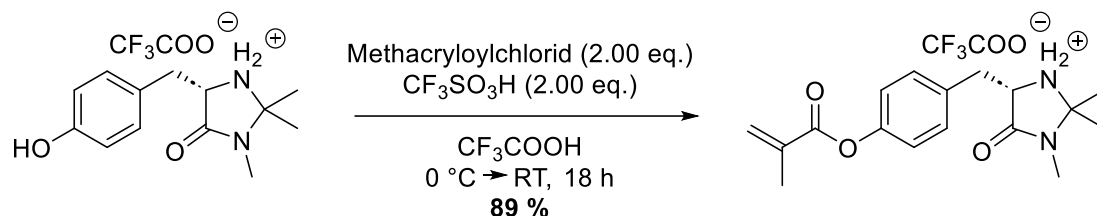
**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 23.55 24.65 (2C,  $NC(\underline{CH}_3)_2$ ), 27.71 (3C,  $COOC(\underline{CH}_3)_3$ ), 38.18 ( $Ph\text{C}\underline{H}_2$ ), 38.36 ( $CON\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2$ ), 59.91 ( $CON\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2$ ), 62.82 ( $Ph\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}$ ), 79.99 ( $NC(\underline{CH}_3)_2$ ), 82.44 ( $COOC(\underline{CH}_3)_3$ ), 127.46 ( $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ), 128.59 (2C,  $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ), 129.03 ( $\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}\text{COO}$ ), 129.28 (2C,  $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ), 130.37 ( $\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}\text{COO}$ ), 134.81 ( $\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{C}\underline{H}_2$ ), 153.09 ( $\text{C}\underline{O}OC(\underline{CH}_3)_3$ ), 163.45 ( $\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}\text{C}\underline{O}O$ ), 168.07 ( $\text{C}\underline{O}N\text{C}\underline{H}_2\text{C}\underline{H}_2$ ).

**(S)-5-(4-Hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethylimidazolidinon-4-on**

Methylamin (8 M in Ethanol, 69.00 mL, 550.00 mmol, 5.00 eq.) wird vorgelegt und L-Tyrosinmethylesterhydrochlorid (25.50 g, 110.00 mmol, 1.00 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran gelöst und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (5x). Der Rückstand und *p*-Toluolsulfonsäure (209.00 mg, 1.10 mmol, 0.01 eq.) werden in trockenem Methanol (200 mL) und trockenem Aceton (40 mL) gelöst und die Reaktionslösung für 18 h bei 65 °C gerührt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. (S)-5-(4-Hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethylimidazolidinon-4-on wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Silicagel, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) als hellbraunes Öl erhalten (16.80 g, 110.07 mmol, 65 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.18, 1.28 (2x s, 2x 3H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.76 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.02 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.75-3.78 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 6.72-6.74 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2x C(OH)CH), 7.03-7.05 (m, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2x C(OH)CHCH).

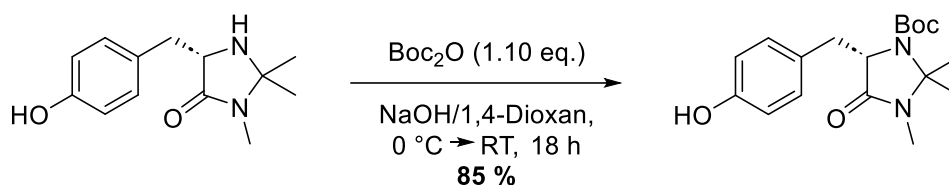
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 25.32, 27.00 (2C, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.85 (PhCH<sub>2</sub>CH), 59.32 (PhCH<sub>2</sub>CH), 75.80 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 115.68 (CHCHCOH), 127.64 (CCHCHCOH), 130.58 (CHCHCOH), 155.41 (CHCHCOH), 173.71 (N(CH<sub>3</sub>)C(O)).

**(S)-5-(4-(Methacryloyloxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxoimidazolidinon-1-ium-2,2,2-trifluoracetat (MMAc2)**

(S)-5-(4-Hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethylimidazolidinon-4-on (1.00 g, 2.89 mmol, 1.0 eq.) wird in Trifluoressigsäure (10 mL) gelöst. Trifluormethansulfonsäure (108.34 mg, 63.73  $\mu$ L, 721.90 mmol, 0.25 eq.) wird zugegeben und die Lösung für 5 min gerührt. Methacryloylchlorid (603.70 mg, 564.21  $\mu$ L, 5.78 mmol, 2.0 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Diethylether (50 mL) wird zu dem Rückstand gegeben und die Suspension filtriert. Der erhaltene Feststoff wird mehrmals mit Diethylether gewaschen. (S)-5-(4-(Methacryloyloxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxoimidazolidinon-1-ium-2,2,2-trifluoracetat wird als hellgelber Feststoff erhalten (1.01 g, 2.51 mmol, 89 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (ppm) = 1.51 (s, 3H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65 (s, 3H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 2.85 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.95-3.01 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 3.42-3.49 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 4.51-4.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 5.77 (m, 2H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 6.26 (m, 2H, C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 7.08-7.10 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 7.39-7.41 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (ppm) = 18.57 (C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 22.41 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.80 (NCH<sub>3</sub>), 34.87 (PhCH<sub>2</sub>CH), 59.87 (PhCH<sub>2</sub>CH), 79.01 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 123.61 (2x OCHCH), 128.15 (C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 131.50 (2x OCHCH), 134.51 (C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 137.38 (OCHCHCH<sub>2</sub>), 152.08 (OCCHCHCCH<sub>2</sub>), 167.41 (C(O)C(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 168.41 (NC(O)).

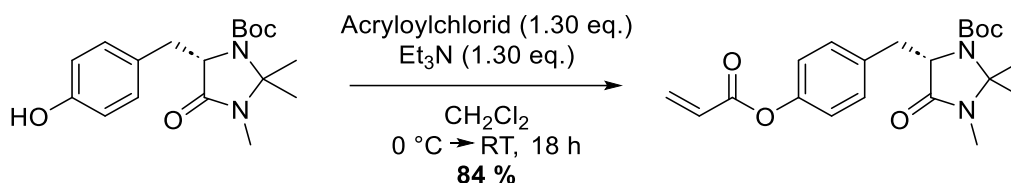
***tert*-Butyl-(S)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oximidazolidinon-1-carboxylat**

Di-*tert*-butyldicarbonat (307.39 mg, 1.41 mmol, 1.10 eq.) wird in 1,4-Dioxan (2 mL) vorgelegt. (S)-5-(4-Hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethylimidazolidinon-4-on (500.0 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq.) wird in 1 M Natriumhydroxidlösung (5 mL) gelöst und bei 0 °C über einen Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min bei 0 °C und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. 1,4-Dioxan wird unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibende wässrige Lösung mit 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung auf einen pH-Wert von 3 eingestellt. Die wässrige Phase wird 3x mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. *tert*-Butyl-(S)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oximidazolidinon-1-carboxylat wird als gelbes Öl erhalten (603.42 mg, 1.80 mmol, 85 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 1.20, 1.27 (s, 6H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.55 (s, 9H, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.76 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.96 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.14 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz <sup>3</sup>J = 4.2, Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3.77 (m, 1H, PhCH<sub>2</sub>CH), 7.09 (m, 2H, 2x C(OH)CH), 7.24 (m, 2H, 2x C(OH)CHCH).

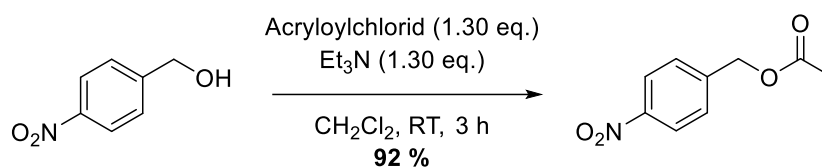
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 25.18, 25.27 (2C, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.39 (3C, NCH<sub>3</sub>), 27.66 (3C, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.82 (PhCH<sub>2</sub>CH), 59.23 (PhCH<sub>2</sub>CH), 75.52 (NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.45 (COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121.29 (CHCHCOH), 130.40 (CHCHCOH), 134.83 (CHCHCOH), 149.91 (NC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.85 (CHCHCOH), 173.12 (N(CH<sub>3</sub>)C(O)).



***tert*-butyl-(*S*)-5-(4-(Acryloyloxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxoimidazolidinon-1-carboxylat (MMAc3)**

*tert*-Butyl-(*S*)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxoimidazolidinon-1-carboxylat (350.00 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (5 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Triethylamin (137.68 mg, 189.64  $\mu$ L, 1.36 mmol, 1.30 eq.) versetzt und für 15 min gerührt. Acryloylchlorid (123.14 mg, 109.95  $\mu$ L, 1.36 mmol, 1.30 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt, 15 mL), Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 15 mL) und Natriumchloridlösung (gesättigt, 15 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. *tert*-butyl-(*S*)-5-(4-(Acryloyloxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxoimidazolidinon-1-carboxylat wird nach säulenchromatographischer Aufreinigung (70 % basisches Aluminiumoxid, 30 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) als hellgelbes Öl erhalten (342.10 mg, 883.50  $\mu$ mol, 84 %).

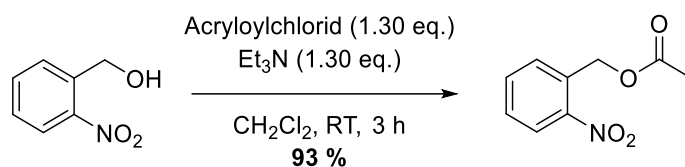
**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 0.77 (s, 3H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.54 (s, 9H, COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.14-3.17 (dd, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.37-3.40 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.60-4.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 5.85-5.87 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 6.52 (m, 2H, C(O)CHCH<sub>2</sub>), 7.06 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>).

**Synthese von 4-Nitrobenzylacetat**

4-Nitrobenzylalkohol (750.0 mg, 4.90 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Triethylamin (887.44  $\mu$ L, 6.37 mmol, 1.30 eq.) versetzt und für 15 min gerührt. Acetylchlorid (454.33  $\mu$ L, 6.37 mmol, 1.30 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt, 20 mL), Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 20 mL) und Natriumchloridlösung (gesättigt, 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 4-Nitrobenzylacetat wird als hellgelber Feststoff erhalten (879.84 mg, 4.51 mmol, 92 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.15 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 5.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>), 7.51-7.53 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 2H, O<sub>2</sub>NCCHH), 8.22-8.23 (d, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H, O<sub>2</sub>NCCHH).

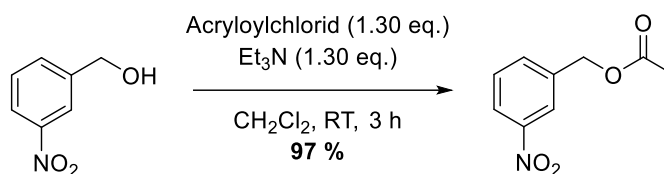
**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) = 20.79 (C(O)CH<sub>3</sub>), 64.72 (CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>), 123.74 (O<sub>2</sub>NCCHH), 128.33 (O<sub>2</sub>NCCHH), 143.17 (O<sub>2</sub>NCCHCHC) 147.64 (O<sub>2</sub>NC), 170.48 (C(O)CH<sub>3</sub>).

**Synthese von 2-Nitrobenzylacetat**

2-Nitrobenzylalkohol (750.0 mg, 4.90 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Triethylamin (887.44  $\mu$ L, 6.37 mmol, 1.30 eq.) versetzt und für 15 min gerührt. Acetylchlorid (454.33  $\mu$ L, 6.37 mmol, 1.30 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt, 20 mL), Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 20 mL) und Natriumchloridlösung (gesättigt, 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 2-Nitrobenzylacetat wird als hellgelber Feststoff erhalten (892.44 mg, 4.57 mmol, 93 %).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2.16 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 5.51-5.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>), 7.54-7.57 (m, 1H, (NO<sub>2</sub>)CCHCHCH), 7.50-7.59 (t, <sup>3</sup>J = 7.7 Hz, 1H, (NO<sub>2</sub>)CCHCHCH), 7.60-7.68 (m, 2H, (NO<sub>2</sub>)CCHCH, (NO<sub>2</sub>)CCHCHCH), 8.09-8.12 (m, 1H, (NO<sub>2</sub>)CCH).

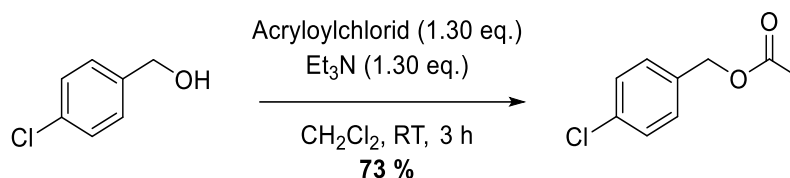
**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 20.76 (C(O)CH<sub>3</sub>), 62.91 (CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>), 125.03 ((NO<sub>2</sub>)CCH), 128.75 ((NO<sub>2</sub>)CCHCH), 129.01 ((NO<sub>2</sub>)CCHCHC) 132.10 (CCH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>), 133.70 ((NO<sub>2</sub>)CCHCHCHC) 147.55 ((NO<sub>2</sub>)C), 170.32 (C(O)CH<sub>3</sub>).

**Synthese von 3-Nitrobenzylacetat**

3-Nitrobenzylalkohol (750.0 mg, 4.90 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Triethylamin (887.44  $\mu\text{L}$ , 6.37 mmol, 1.30 eq.) versetzt und für 15 min gerührt. Acetylchlorid (454.33  $\mu\text{L}$ , 6.37 mmol, 1.30 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt, 20 mL), Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 20 mL) und Natriumchloridlösung (gesättigt, 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 3-Nitrobenzylacetat wird als hellgelber Feststoff erhalten (925.31 mg, 4.74 mmol, 97 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.16 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 5.20 (s, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 7.54-7.57 (m, 1H,  $(\text{NO}_2)\text{CCH}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 7.68-7.70 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H,  $(\text{NO}_2)\text{CCH}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 8.18-8.24 (m, 2H,  $(\text{NO}_2)\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}\text{CCH}_2$ ,  $(\text{NO}_2)\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}\text{CHCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 20.84 ( $\text{C}(\text{O})\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 64.78 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 122.82 ( $(\text{NO}_2)\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}\text{C}$ ), 123.13 ( $(\text{NO}_2)\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}\text{CH}$ ), 129.56 ( $(\text{NO}_2)\text{CCH}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 133.88 ( $(\text{NO}_2)\text{CHCH}\underline{\text{C}}\text{H}$ ), 148.37 ( $(\text{NO}_2)\underline{\text{C}}$ ), 170.54 ( $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{CH}_3$ ).

**Synthese von 4-Chlorbenzylacetat**

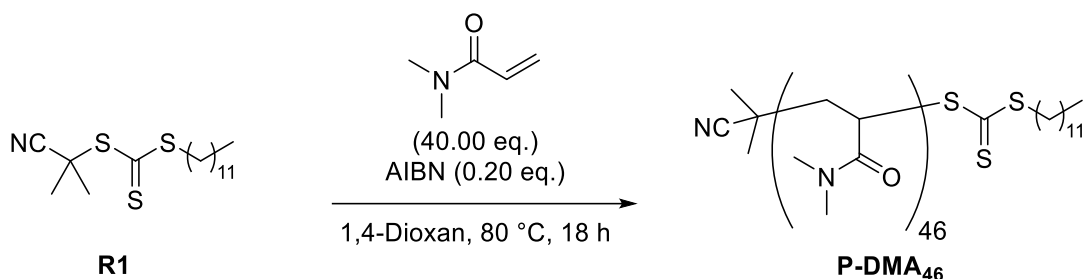
4-Chlorbenzylalkohol (750.0 mg, 5.26 mmol, 1.00 eq.) wird unter Argon-Atmosphäre in trockenem Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird mit Triethylamin (532.29 mg, 733.18  $\mu\text{L}$ , 5.26 mmol, 1.30 eq.) versetzt und für 15 min gerührt. Acetylchlorid (412.89 mg, 375.36  $\mu\text{L}$ , 5.26 mmol, 1.30 eq.) wird bei 0 °C langsam zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt, 20 mL), Kaliumcarbonatlösung (gesättigt, 20 mL) und Natriumchloridlösung (gesättigt, 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 4-Chlorbenzylacetat wird als hellgelbes Öl erhalten (706.27 mg, 3.83 mmol, 73 %).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.11 (s, 3H,  $\text{C(O)CH}_3$ ), 5.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ ), 7.29-7.31 (m, 2H,  $\text{ClCCHCH}$ ), 7.33-7.35 (m, 2H,  $\text{ClCCHCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 20.93 ( $\text{C(O)CH}_3$ ), 65.43 ( $\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ ), 128.72 ( $\text{ClCCHCH}$ ), 129.61 ( $\text{ClCCHCH}$ ), 134.12 ( $\text{ClC}$ ), 134.42 ( $\text{ClCCHCH}$ ), 170.73 ( $\text{C(O)CH}_3$ ).

## 9.3 Polymersynthesen

### Synthese von Poly(*N,N*-Dimethylacrylamid)<sub>46</sub>



S-(2-Cyano-2-propyl)-S-dodecyltrithiocarbonat (**R1**, 345.63 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) und *N,N*-Dimethylacrylamid (3.97 g, 4.11 mL, 40.00 mmol, 40.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in 15 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (32.84 mg, 0.20 mmol, 0.20 eq.) zugegeben. Nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 18 h bei 80 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-DMA<sub>46</sub>** als hellgelber Feststoff (4.53 g, 0.92 mmol, 92 %) erhalten.

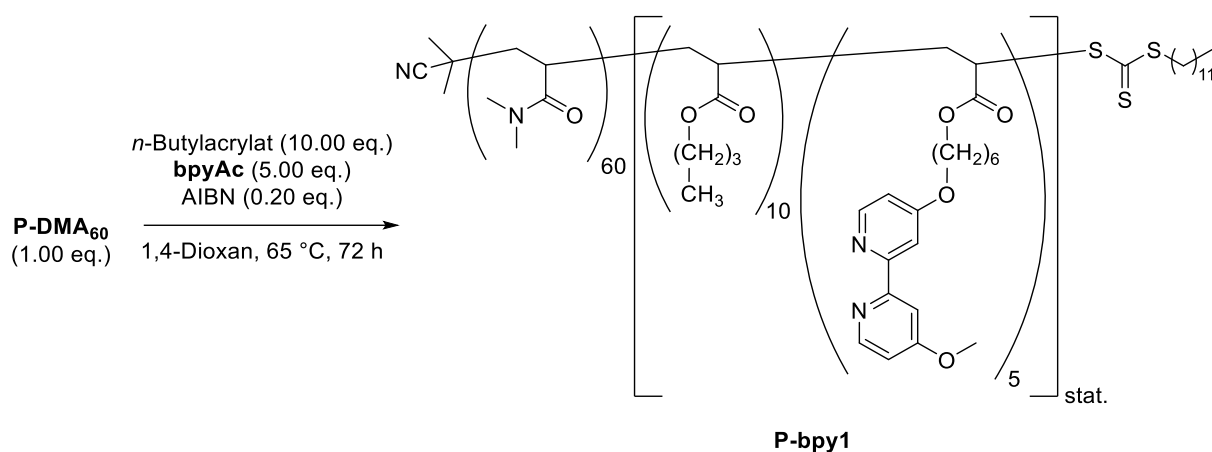
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0.79 (t, 3H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35-2.55 (br m, 46H, Rückgrat-CH), 2.82-3.04 (br m, 275H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Es wurden weitere P-DMA-Polymere unterschiedlichen Polymerisationsgrades in dieser Arbeit synthetisiert und verwendet. Die Synthese erfolgte stets nach der Synthesevorschrift für P-DMA<sub>46</sub>, es wurden lediglich die Äquivalente an *N,N*-Dimethylacrylamid und die Lösungsmittelmenge variiert. Die analytischen Daten dieser Polymere sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

**Tabelle 50:** Analytische Daten der in dieser Arbeit synthetisierten und verwendeten Poly(*N,N*-Dimethylacrylamid)e nach aufsteigendem Polymerisationsgrad.

|                           | <b>Ausbeute</b><br>[%] | $M_{n, th.}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, NMR}$ <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, GPC}$ <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}$ <sup>b)</sup> | $X_{th.}$ | $X_{NMR}$ <sup>a)</sup> |
|---------------------------|------------------------|--|--|--|-------------------------|-----------|-------------------------|
| <b>P-DMA<sub>46</sub></b> | 92                     | 4907                                   | 4907   | 5450   | 1,18                    | 40        | 46                      |
| <b>P-DMA<sub>48</sub></b> | 90                     | 5105                                   | 5105   | 4740   | 1,15                    | 50        | 48                      |
| <b>P-DMA<sub>60</sub></b> | 70                     | 6294                                   | 6290   | 4380   | 1,16                    | 60        | 60                      |
| <b>P-DMA<sub>64</sub></b> | 76                     | 6691                                   | 6691   | 6770   | 1,15                    | 60        | 64                      |
| <b>P-DMA<sub>67</sub></b> | 77                     | 6988                                   | 6988   | 7300   | 1,13                    | 70        | 67                      |
| <b>P-DMA<sub>68</sub></b> | 80                     | 7087                                   | 7087   | 6920   | 1,17                    | 70        | 68                      |
| <b>P-DMA<sub>70</sub></b> | 67                     | 7286                                   | 7583   | 9300   | 1,08                    | 70        | 70                      |
| <b>P-DMA<sub>72</sub></b> | 81                     | 7483                                   | 7484   | 7260   | 1,15                    | 70        | 72                      |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard.

**Synthese von P-bpy1** ( $\text{DMA}_{60}\text{-block-(Bu}_{10}\text{-co-bpy}_5\text{)}_{\text{stat.}}$ )


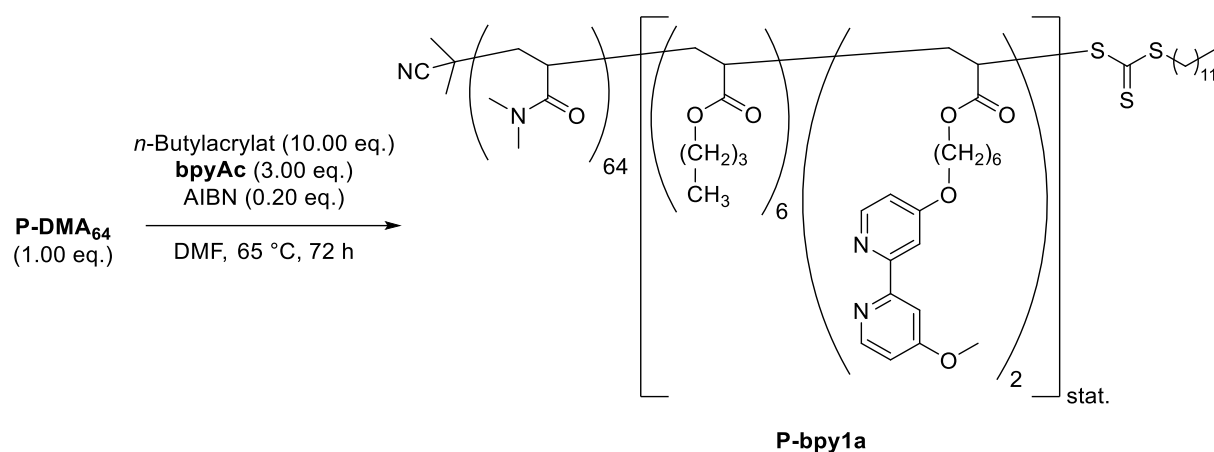
**P-DMA<sub>60</sub>** (957.27 mg, 152.19  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (195.06 mg, 1.52 mmol, 10.00 eq.) und **bpyAc** (271.22 mg, 760.95  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in 3 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (5.00 mg, 30.44  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben. Nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65  $^\circ\text{C}$  gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-bpy1** als hellbrauner Feststoff (81 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (m, 35H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.20-2.76 (br, 67H, Rückgrat- $\text{CH}$ ), 2.77-3.21 (br, 369H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.93 (br, 16H, Bpy-O- $\text{CH}_3$ ), 4.02 (br, 39H,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.81 (s, 10H, bpy-N $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 7.92 (s, 10H, bpy-NC $\text{CH}_2$ ), 8.44 (s, 10H, bpy-N $\text{CH}_2$ ).

|               | $M_n$ , th.<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}^b)$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^c)$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^c)$ |
|---------------|---------------------------------------|---|---|--------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>P-bpy1</b> | 9354                                  | 9354  | 7700  | 1,25         | 30 ± 5                              | 0,26 ± 0,001                         |

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.



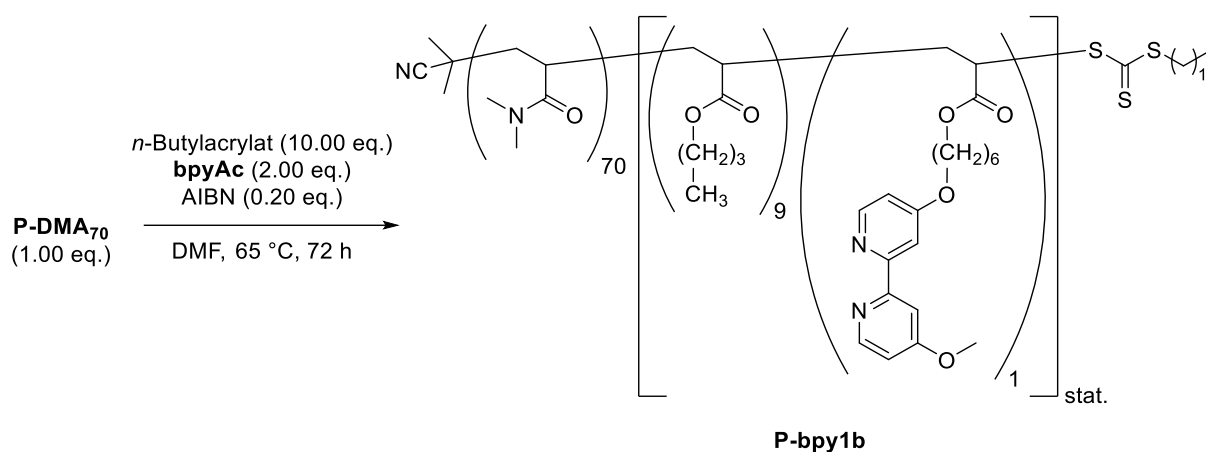
**Synthese von P-bpy1a (DMA<sub>64</sub>-block-(Bu<sub>6</sub>-co-bpy<sub>2</sub>)<sub>stat.</sub>)**


**P-DMA<sub>64</sub>** (1.00 g, 149.45  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (191.56 mg, 212,84  $\mu\text{L}$ , 1.49 mmol, 10.0 eq.) und **bpyAc** (266.34 mg, 747.27  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in 7 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (4.91 mg, 29.89  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben. Nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65  $^\circ\text{C}$  gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-bpy1a** als hellbrauner Feststoff (55 %) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (m, 22H,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ;  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.21-2.62 (br, 85H, Rückgrat- $\text{CH}$ ), 2.87-3.11 (br, 384H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.92-4.11 (br, 30H, Bpy-O- $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.82 (s, 4H, bpy-N $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 7.94 (s, 4H, bpy-NC $\text{CH}_2$ ), 8.44 (s, 4H, bpy-N $\text{CH}_2$ ).

|                | $M_n$ , th.<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}^b)$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^c)$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^c)$ |
|----------------|---------------------------------------|---|---|--------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>P-bpy1a</b> | 9578                                  | 8173  | 7700  | 1,34         | 17 ± 2                              | 0,21 ± 0,031                         |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

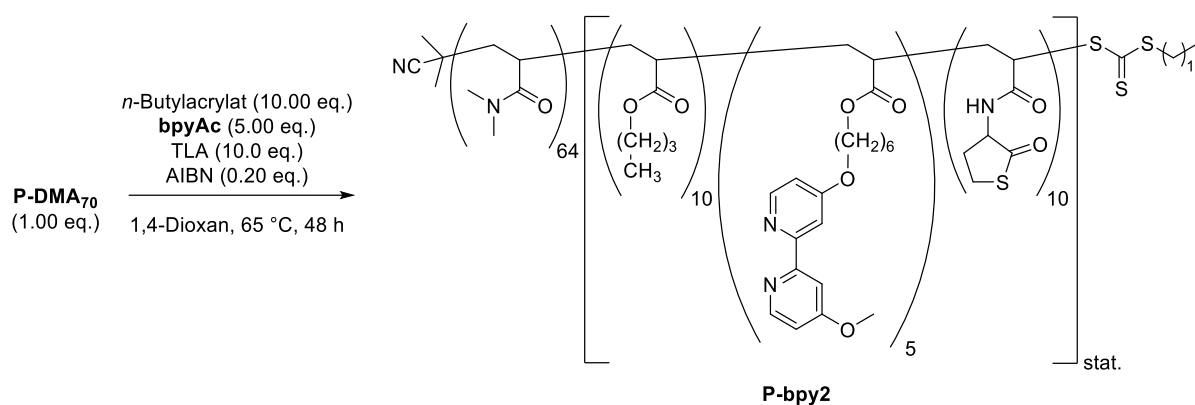
**Synthese von P-bpy1b** (DMA<sub>70</sub>-block-(Bu<sub>9</sub>-co-bpy<sub>1</sub>)<sub>stat.</sub>)


**P-DMA<sub>70</sub>** (200.00 mg, 26.72  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (34.25 mg, 267.24  $\mu\text{mol}$ , 10.00 eq.) und **bpyAc** (19.05 mg, 53.45  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in 3 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (0.88 mg, 5.34  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben. Nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-bpy1b** als hellbrauner Feststoff (60 %) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.92 (br, 29H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.43-2.62 (br, 94H, Rückgrat-CH), 2.89-3.11 (m, 439H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.03 (m, 21H, Bpy-O-CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OR, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20 (br, 2H, bpy-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.63-8.72 (br, 5H, bpy-NCCH<sub>2</sub>; bpy-NCH<sub>2</sub>).

|                | $M_{n, \text{th.}}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^{\text{b)}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ |
|----------------|---|--|--|----------------|---|--|
| <b>P-bpy1b</b> | 9578  | 8746   | 10230  | 1,11           | 14 ± 1                                      | 0,23 ± 0,041                                 |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

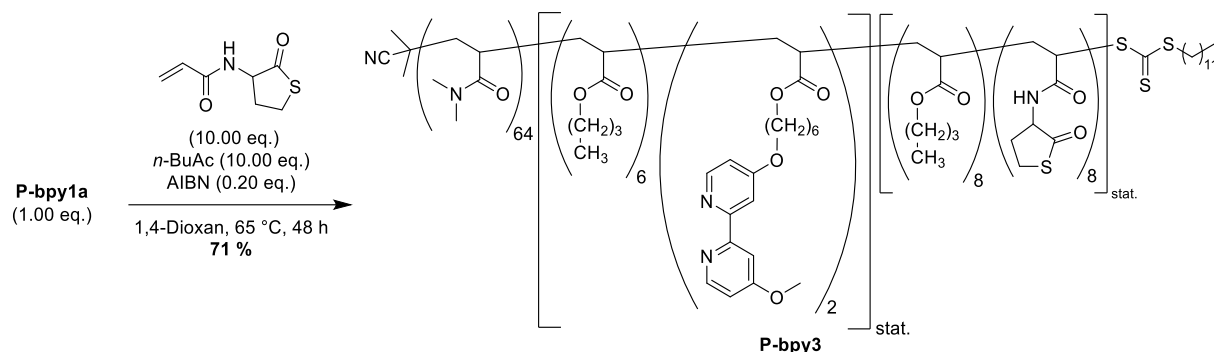
**Synthese von P-bpy2 (DMA<sub>64</sub>-block-(Bu<sub>10</sub>-co-bpy<sub>5</sub>-co-TLA<sub>10</sub>)<sub>stat.</sub>)**


**P-DMA<sub>70</sub>** (1.00 g, 137.36  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat 176.06 mg, 1.37 mmol, 10.00 eq.), **bpyAc** (244.79 mg, 686.8  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) und *N*-Thiolactonacrylamid (235.18 mg, 1.37 mmol, 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in 5 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (2.28 mg, 13.90  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben. Nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 48 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-bpy2** als hellgelber Feststoff (65 %) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.91 (br s, 34H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25-2.74 (br, 120H, Rückgrat-CH), 2.76-3.18 (br, 428H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.21-3.42 (br, 20H, S-CH<sub>2</sub>), 3.93 (br, 16H, bpy-OCH<sub>3</sub>), 4.02-4.11 (br, 40H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OR, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.39-5.04 (br, 10H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH) 6.82 (m, 10H, bpy-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.94 (m, 10H, bpy-NCCCH<sub>2</sub>), 8.44 (m, 10H, bpy-NCH<sub>2</sub>).

|               | $M_{n, \text{th.}}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^{\text{b)}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ |
|---------------|---|--|--|----------------|---|--|
| <b>P-bpy2</b> | 12054   | 12054  | 10620  | 1,22           | 30 ± 3                                      | 0,28 ± 0,007                                 |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

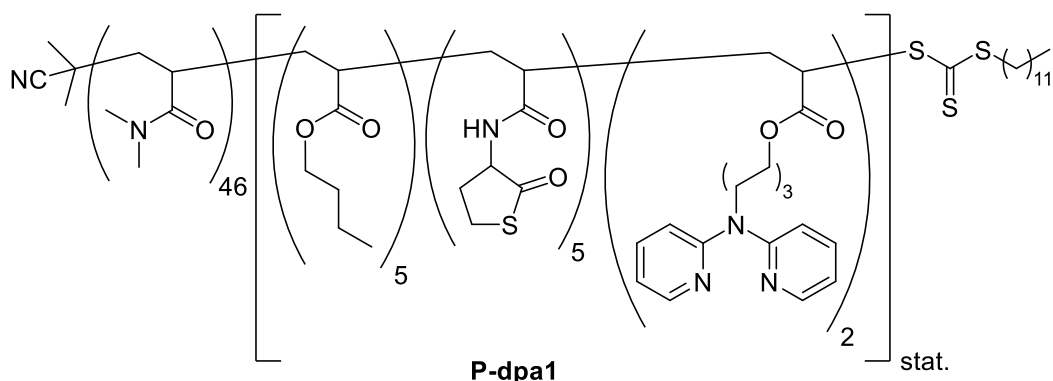
**Synthese von P-bpy3 (DMA<sub>64</sub>-block-(Bu<sub>6</sub>-co-bpy<sub>2</sub>)-block-(Bu<sub>8</sub>-co-TLA<sub>10</sub>)<sub>stat.</sub>)**


**P-bpy1a** (500.0 mg, 61.18  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (78.41 mg, 87.13  $\mu\text{L}$ , 611.73  $\mu\text{mol}$ , 10.0 eq.) und *N*-Thiolactonacrylamid (104.74 mg, 611.73  $\mu\text{mol}$ , 10.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in 7 mL trockenem 1,4-Dioxan vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (2.01 mg, 12.23  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben. Nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 48 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-bpy3** als hellgelber Feststoff (65 %) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.93 (br s, 50H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25-2.63 (br, 84H, Rückgrat-CH), 2.89-3.11 (br, 384H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.28-3.34 (br, 17H, S-CH<sub>2</sub>), 3.94-4.10 (br, 49H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OR, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, bpy-OCH<sub>3</sub>), 4.61-4.96 (br, 9H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 6.83 (m, 4H, bpy-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.75 (m, 4H, bpy-NCCCH<sub>2</sub>), 8.45 (m, 4H, bpy-NCH<sub>2</sub>).

|               | $M_n$ , th.<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup><br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^b)$ | $d_{h, H_2O}^c)$ [nm] | $PDI_{H_2O}^c)$ |
|---------------|---------------------------------------|---|---|--------|-----------------------|-----------------|
| <b>P-bpy3</b> | 11167                                 | 10568   | 13850   | 1,89   | 37 ± 9                | 0,31 ± 0,020    |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

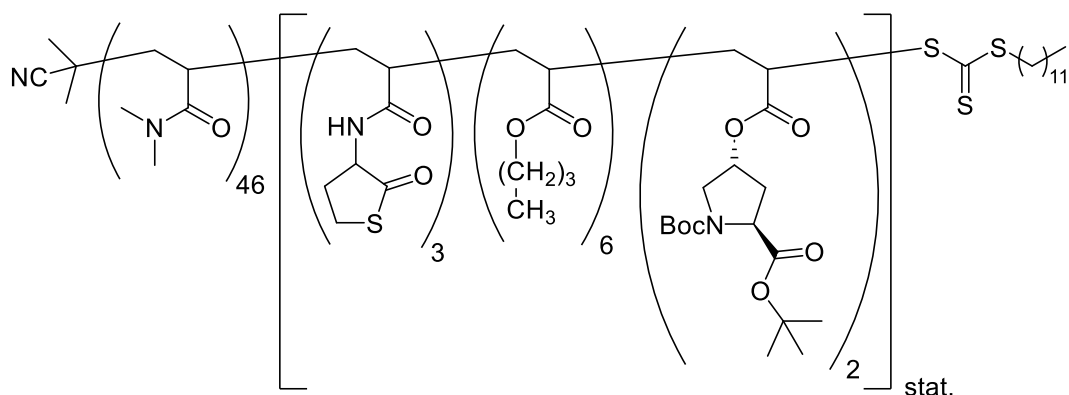
**Synthese von P-dpa1** (DMA<sub>46</sub>-*block*-(Bu<sub>5</sub>-*co*-TLA<sub>5</sub>-*co*-dpa<sub>2</sub>)<sub>stat.</sub>)

**P-DMA<sub>46</sub>** (1.00 g, 407.00  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (521.66 mg, 579.62  $\mu\text{L}$ , 4.07 mmol, 10.00 eq.), 6-(Di(pyridin-2-yl)amino)hexylacrylat (397.33 mg, 1.22 mmol, 3.00 eq.) und *N*-(2-oxotetrahydrothiophen-3-yl)acrylamid (348.42 mg, 2.04 mmol, 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (10 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird V-70 (25.11 mg, 0.20 mmol, 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 48 h bei 50 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-dpa1** als gelber Feststoff (2.19 g, 285.88  $\mu\text{mol}$ , 70 %) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.88 (m, 32H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.24-2.59 (br m, 56H, Rückgrat-CH), 2.85-3.07 (br m, 274H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.26-3.31 (m, 10H, CH<sub>2</sub>SC(O)C), 3.97 (br s, 23H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (br s, 5H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N), 4.52-4.0 (br m, 5H, SC(O)CHR), 6.79 (m, 5H, 2x NC(NR)CH), 7.01-7.04 (m, 5H, 2x NC(NR)CHCHCH), 7.46 (m, 5H, 2x NC(NR)CHCH), 8.27 (m, 4H, 2x NC(CR)NCH).

|               | Ausbeute [%] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\mathcal{D}^{\text{b)}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ |
|---------------|--------------|--|--|--------------------------|---|--|
| <b>P-dpa1</b> | 70           | 7695   | 7570   | 1,28                     | 19 ± 3                                      | 0,21 ± 0,034                                 |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

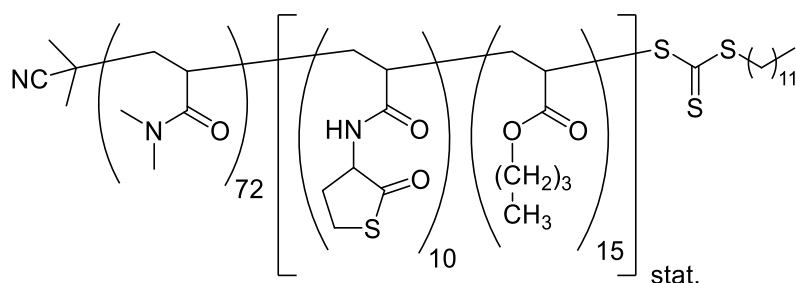
**Synthese von P-Pro1** (DMA<sub>46</sub>-block-(Bu<sub>6</sub>-co-TLA<sub>3</sub>-co-Pro<sub>2</sub>)<sub>stat.</sub>)

**P-DMA<sub>46</sub>** (1.0 g, 407.58  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (522.40 mg, 580.44  $\mu\text{L}$ , 4.08 mmol, 10.0 eq.), L-Prolinacrylat (348.84 mg, 1.22 mmol, 3.00 eq.) und *N*-(2-oxotetrahydrothiophen-3-yl)acrylamid (348.92 mg, 2.04 mmol, 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (7 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird V-70 (25.14 mg, 81.52  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 50 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-Pro1** als gelber Feststoff (1.97 g, 291.41  $\mu\text{mol}$ , 71 %) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.88 (m, 3H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 2.24-2.59 (br m, 56H, Rückgrat-CH), 2.85-3.07 (br m, 274H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.26-3.31 (m, 10H, CH<sub>2</sub>SC(O)C), 3.97 (br s, 23H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.11 (br s, 5H, OCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N), 4.52-4.0 (br m, 5H, SC(O)CH<sub>2</sub>R), 6.79 (m, 5H, 2x NC(NR)CH), 7.01-7.04 (m, 5H, 2x NC(NR)CHCH), 7.46 (m, 5H, 2x NC(NR)CHCH), 8.27 (m, 4H, 2x NC(CR)NCH).

|               | Ausbeute [%] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}$ [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}$ [g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^{\text{b)}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ |
|---------------|--------------|---|---|----------------|---|--|
| <b>P-Pro1</b> | 71           | 6760  | 7259  | 1,22           | 29 ± 8                                      | 0,27 ± 0,011                                 |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

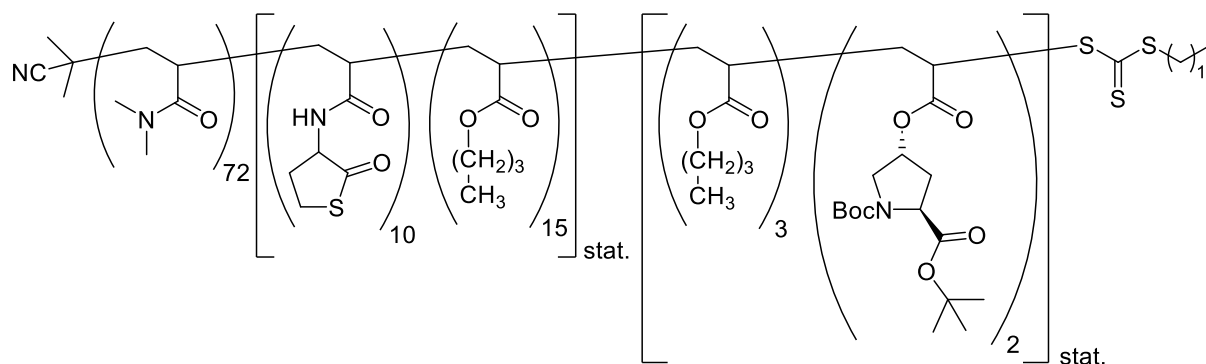
**Synthese von P-TL2 (DMA<sub>72</sub>-block-(BU<sub>15</sub>-co-TLA<sub>15</sub>)<sub>stat.</sub>)**

**P-DMA<sub>72</sub>** (2.0 g, 267.25  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (513.84 mg, 570.94  $\mu\text{L}$ , 4.01 mmol, 15.00 eq.) und *N*-(2-oxotetrahydrothiophen-3-yl)acrylamid (457.60 mg, 2.67 mmol, 10.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (12 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird V-70 (13.81 mg, 53.45  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 50 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-TL2** als gelber Feststoff (1.98 g, 178.01  $\mu\text{mol}$ , 67 %) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.86-0.92 (br s, 52H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36-2.61 (br s, 111H, Rückgrat-CH), 2.88-3.10 (br m, 432H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.24-3.33 (m, 26H, CH<sub>2</sub>SC(O)C), 4.02 (br s, 34H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.57-4.97 (br m, 10H, SC(O)CHR).

|              | Ausbeute [%] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}^{\text{b)}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}$ |
|--------------|--------------|--|--|----------------------|---|--|
| <b>P-TL2</b> | 67           | 11118  | 10850  | 1,19                 | 40 ± 15                                     | 0,30 ± 0,033                                 |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

**Synthese von P-Pro2** (DMA<sub>72</sub>-*block*-(BU<sub>15</sub>-*co*-TLA<sub>10</sub>)<sub>stat.</sub>-*block*-(BU<sub>3</sub>-*co*-Pro<sub>2</sub>)<sub>stat.</sub>)

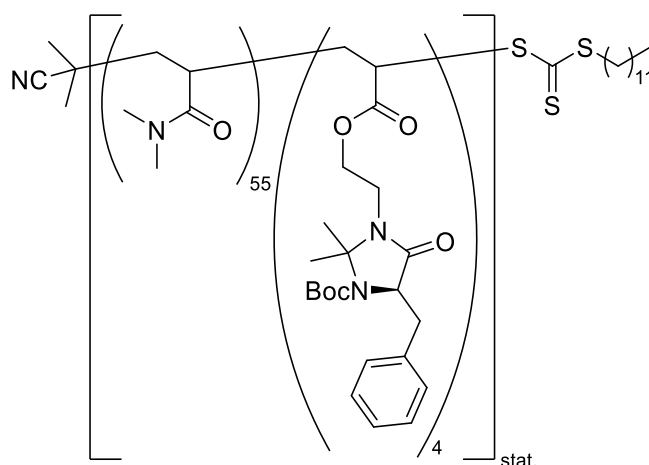
**P-TL2** (500.00 mg, 44.97  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (28.82 mg, 32.02  $\mu\text{L}$ , 224.85  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) und L-Prolinacrylat (76.76 mg, 224.85  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (5 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird V-70 (2.32 mg, 8.99  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 50 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-Pro2** als gelber Feststoff (452.20 mg, 37.09  $\mu\text{mol}$ , 82 %) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.82-0.88 (m, 59H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 (br s, 42H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.84-3.29 (br m, 432H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.17-3.29 (m, 10H, CH<sub>2</sub>SC(O)C), 3.97 (br s, 36H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.52-4.92 (br m, 11H, SC(O)CHR), 5.16 (br m, 2H, C(O)OCHR<sub>2</sub>).

|               | Ausbeute [%] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}}$ [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}}$ [g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^{\text{b)}}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}}$ |
|---------------|--------------|--|--|-----------------|--|---|
| <b>P-Pro2</b> | 82           | 12185  | 12080  | 1,25            | 29,38 ± 7,73                                 | 0,29 ± 0,035                                  |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.



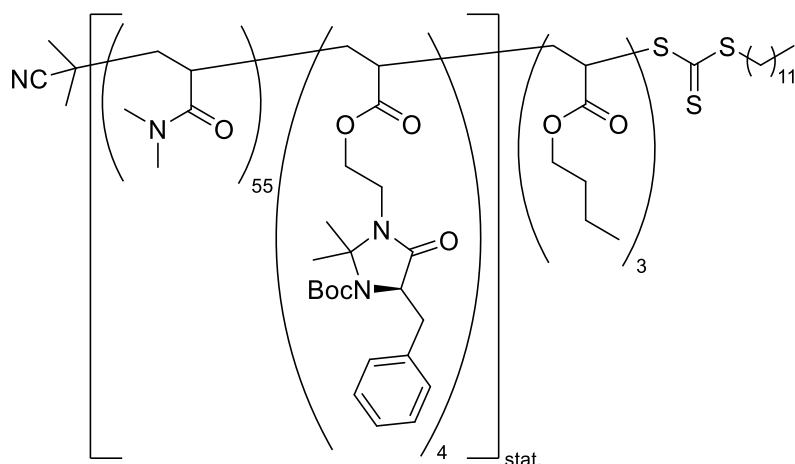
**Synthese von P-MM1 ((DMA<sub>55</sub>-MM<sub>4</sub>)<sub>stat.</sub>)**


S-(2-Cyano-2-propyl)-S-dodecyltrithiocarbonat (86.41 mg, 250.00  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *N,N*-Dimethylacrylamid (1.24 g, 1.29 mL, 12.50 mmol, 50.00 eq.) und **MMAc1** (402.49 mg, 1.00 mmol, 4.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (5 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (8.21 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-MM1** als gelber Feststoff (1.28 g, 172.52  $\mu\text{mol}$ , 69 %) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.87 (t, 3H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (br s, 37H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.43-2.63 (br m, 54H, Rückgrat-CH), 2.89-3.11 (br m, 335H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.04-7.20 (br m, 16H, Ar-CH).

|              | Ausbeute [%] | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup> [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup> [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}^b$ | $d_{h, H_2O}^c$ [nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|--------------|--------------|--|--|-------------|----------------------|---|
| <b>P-MM1</b> | 69           | 7407   | 6900   | 1,39        | -                    | -   |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

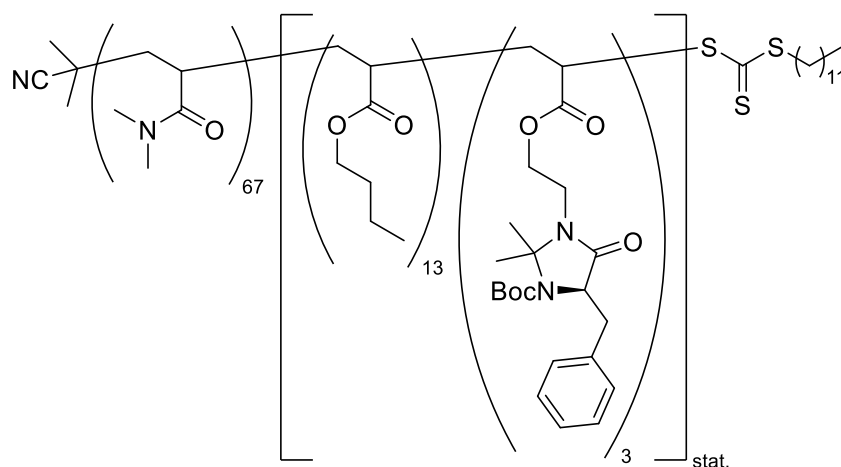
**Synthese von P-MM2 ((DMA<sub>55</sub>-MM<sub>4</sub>)<sub>stat.</sub>-*block*-Bu<sub>3</sub>)**


**P-MM1** (1.00 g, 135.01  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) und *n*-Butylacrylat (259.56 mg, 288.40  $\mu\text{L}$ , 2.03 mmol, 15.00 eq.) und werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (6 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (4.43 mg, 27.00  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-MM2** als gelber Feststoff (589.12 mg, 75.61  $\mu\text{mol}$ , 56 %) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.85-0.92 (br s, 12H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (br s, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.49-2.66 (br m, 50H, Rückgrat-CH), 2.88-3.11 (br m, 335H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.03 (br s, 10H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.02-7.20 (br m, 16H, Ar-CH).

|              | Ausbeute [%] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}}$<br>[g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^{\text{b)}}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}}$ |
|--------------|--------------|---|---|-----------------|--|---|
| <b>P-MM2</b> | 56           | 7792  | 7600  | 1,22            | 18 ± 5                                       | 0,32 ± 0,043                                  |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

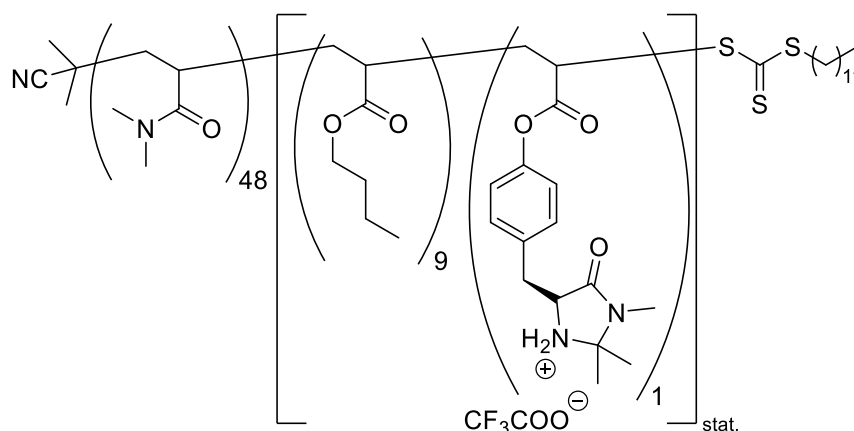
**Synthese von P-MM3 (DMA<sub>67</sub>-*block*-(Bu<sub>13</sub>-MM<sub>4</sub>)<sub>stat.</sub>)**


**P-DMA<sub>67</sub>** (2.00 g, 286.20  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (550.22 mg, 611.35  $\mu\text{L}$ , 4.29 mmol, 15.00 eq.) und **MMAc1** (460.76 mg, 1.14 mmol, 4.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem 1,4-Dioxan (5 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (4.13 mg, 57.24  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-MM3** als gelber Feststoff (1.29 g, 174.58  $\mu\text{mol}$ , 61 %) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.90 (m, 43H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 (br s, 31H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.40-2.61 (m, 101H, Rückgrat-CH), 2.86-3.08 (br m, 402H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.00 (br s, 35H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.03-7.18 (br m, 14H, Ar-CH).

|              | Ausbeute [%] | $\bar{M}_{n, \text{NMR}}^{\text{a)}}$ [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_{n, \text{GPC}}^{\text{b)}}$ [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}^{\text{b)}}$ | $d_{h, \text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}}$ [nm] | $\text{PDI}_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{c)}}$ |
|--------------|--------------|--|--|-----------------------|--|---|
| <b>P-MM3</b> | 61           | 7372   | 9600   | 1,23                  | 23 ± 5                                       | 0,21 ± 0,033                                  |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

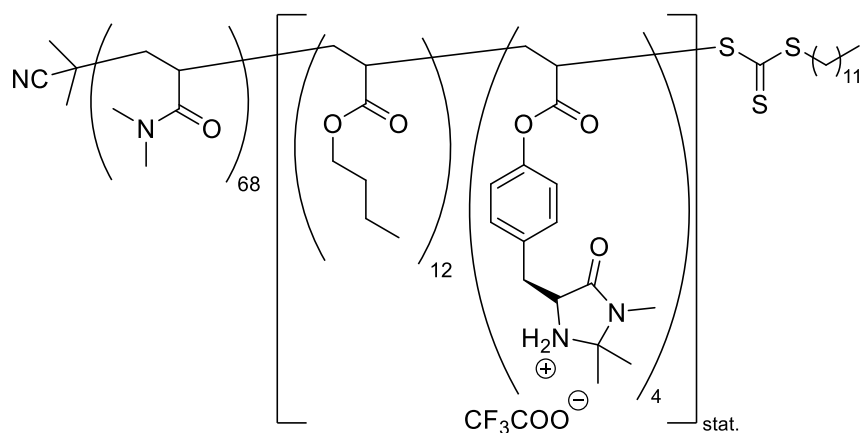
**Synthese von P-MM4** (DMA<sub>48</sub>-*block*-(BU<sub>9</sub>-MM<sub>1</sub>)<sub>stat.</sub>)

**P-DMA<sub>48</sub>** (1.0 g, 141.10  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (180.85 mg, 200.94  $\mu\text{L}$ , 1.41 mmol, 10.00 eq.) und **MMAc2** (214.04 mg, 705.50  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (4.63 mg, 28.22  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-MM4** als gelber Feststoff (555.61 mg, 83.25  $\mu\text{mol}$ , 59 %) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  (ppm) = 0.91-0.97 (m, 28H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.32-2.78 (m, 63H, Rückgrat-CH), 2.92-3.18 (br m, 288H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.08 (br s, 18H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.08-7.31 (br m, 4H, Ar-CH).

|              | Ausbeute [%] | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup> [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup> [g·mol <sup>-1</sup> ] | $D^b$ | $d_{h, H_2O}^c$ [nm] | $PDI_{H_2O}^c$ |
|--------------|--------------|--|--|-------|----------------------|----------------|
| <b>P-MM4</b> | 59           | 6674   | 5570   | 1,21  | 19 ± 2               | 0,37 ± 0,06    |

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

**Synthese von P-MM4a (DMA<sub>68</sub>-block-(Bu<sub>12</sub>-MM<sub>4</sub>)<sub>stat.</sub>)**


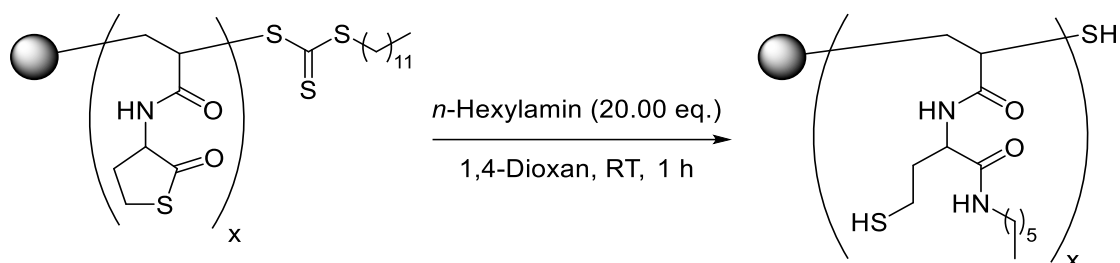
**P-DMA<sub>68</sub>** (1.00 g, 195.89  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (251.07 mg, 278.97  $\mu\text{L}$ , 1.96 mmol, 10.0 eq.) und **MMAc2** (297.15 mg, 979.45  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) vorgelegt. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird AIBN (5.30 mg, 32.29  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) zugegeben und nach zwei weiteren *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird das Reaktionsgemisch für 72 h bei 65 °C gerührt. Zur Termination der Polymerisation wird das Reaktionsgefäß 1 min geöffnet in flüssigen Stickstoff gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Dichlormethan gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P-MM4a** als gelber Feststoff (1.21 g, 117.53  $\mu\text{mol}$ , 60 %) erhalten.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 0.81-0.87 (m, 38H, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.28-2.56 (m, 97H, Rückgrat-CH), 2.85-3.05 (br m, 408H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.97 (br s, 24H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.95-7.16 (br m, 16H, Ar-CH).

|               | Ausbeute [%] | $\bar{M}_n$ , NMR <sup>a)</sup> [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{M}_n$ , GPC <sup>b)</sup> [g·mol <sup>-1</sup> ] | $\bar{D}^b)$ | $d_{h, H_2O}^c)$ [nm] | PDI <sub>H<sub>2</sub>O</sub> <sup>c)</sup> |
|---------------|--------------|--|--|--------------|-----------------------|---|
| <b>P-MM4a</b> | 60           | 10291  | 7800   | 1,47         | 27 ± 4                | 0,19 ± 0,01                                 |

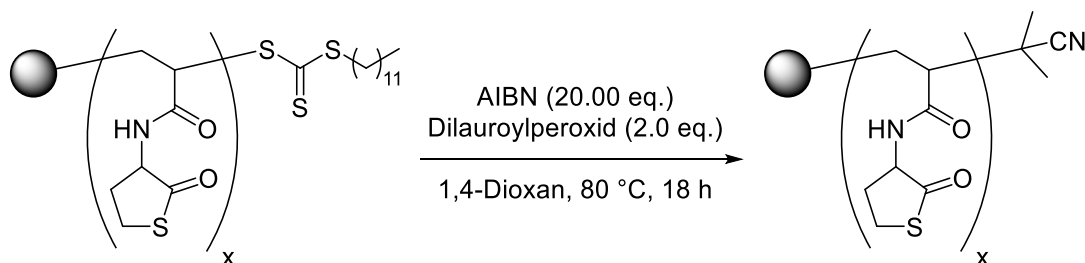
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt über Gelpermeationschromatographie (GPC), 3 mg/mL-Polymerlösung in DMF (mit 5 mg/mL LiBr), Kalibrierung über PMMA-Standard; c) bestimmt über DLS-Messungen von 1 mM Polymerlösungen in Wasser.

### Aminolytische RAFT-Endgruppenabspaltung



PDMA<sub>70</sub>-(Bu<sub>10</sub>-TLA<sub>10</sub>-bpy<sub>5</sub>)<sub>stat.</sub> (150.00 mg, 12.44  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wird in 1,4-Dioxan (2 mL) vorgelegt und *n*-Hexylamin (25.18 mg, 33.14  $\mu$ L, 120.44  $\mu$ mol, 20.00 eq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Chloroform gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P2** als hellbrauner Feststoff erhalten.

### Radikalische RAFT-Endgruppenabspaltung



PDMA<sub>70</sub>-(Bu<sub>10</sub>-TLA<sub>10</sub>-bpy<sub>5</sub>)<sub>stat.</sub> (150.00 mg, 12.44  $\mu$ mol, 1.00 eq.) wird in trockenem 1,4-Dioxan (2 mL) vorgelegt und AIBN (40.86 mg, 120.44  $\mu$ mol, 20.00 eq.) und Dilauroylperoxid (9.92 mg, 24.88  $\mu$ mol, 2.00 eq.) zugegeben. Nach vier *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen wird die Reaktionslösung 18 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Polymer in wenig Chloroform gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und zentrifugiert. Nach Abdekantieren des Lösungsmittelüberstandes und Trocknen des Polymers am Hochvakuum wird **P2** als hellbrauner Feststoff erhalten.

## 9.4 Nanopartikelsynthesen

### 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierte Nanopartikel NP-dpa1

**P-dpa1** (500.00 mg, 64.98  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wird in VE-Wasser (64.97 mL, 1 mM Polymerlösung) gelöst, für 10 min sonifiziert und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. *n*-Hexylamin (131.50 mg, 169.46  $\mu\text{L}$ , 1.30 mmol, 20.00 eq.) und 1,6-Hexandioldiacrylat (14.70 mg, 14.60  $\mu\text{L}$ , 64.98  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) werden zugegeben, die Lösung für weitere 10 min sonifiziert und für 18 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Lyophilisation entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird in kalten Diethylether gefällt. Nach Zentrifugation und Abdekantieren des Überstandes wird **NP-dpa1** als weißer Feststoff erhalten.

### 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierte Nanopartikel NP-dpa2

**P-dpa1** (100.00 mg, 12.99  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.), 1,6-Hexandioldiacrylat (17.64 mg, 17.47  $\mu\text{L}$ , 77.94  $\mu\text{mol}$ , 6.00 eq.) und AIBN (0.43 mg, 2.60  $\mu\text{mol}$ , 0.20 eq.) werden in VE-Wasser (12.99 mL, 1 mM Polymerlösung) gelöst, für 10 min sonifiziert und restlicher Sauerstoff für 30 min durch Durchströmen der Reaktionslösung mit Argon entfernt. Die Reaktionslösung wird für 18 h bei 65 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Lyophilisation entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird in kalten Diethylether gefällt. Nach Zentrifugation und Abdekantieren des Überstandes wird **NP-dpa2** als gelber Feststoff erhalten.

### L-Prolin-funktionalisierte Nanopartikel NP-Pro1

**P-Pro1** (500.00 mg, 73.96  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wird in VE-Wasser (73.96 mL, 1 mM Polymerlösung) gelöst, für 10 min sonifiziert und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. *n*-Hexylamin (149.69 mg, 192.90  $\mu\text{L}$ , 1.48 mmol, 20.00 eq.) und 1,6-Hexandioldiacrylat (16.70 mg, 16.50  $\mu\text{L}$ , 73.96  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) werden zugegeben, die Lösung für weitere 10 min sonifiziert und für 18 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Lyophilisation entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird in kalten Diethylether gefällt. Nach Zentrifugation und Abdekantieren des Überstandes wird **NP-Pro1** als weißer Feststoff erhalten.

### L-Prolin-funktionalisierte Nanopartikel NP-Pro2

**P-Pro2** (200.00 mg, 16.41  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wird in VE-Wasser (16.41 mL, 1 mM Polymerlösung) gelöst, für 10 min sonifiziert und für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. *n*-Hexylamin (33.22 mg, 43.14  $\mu\text{L}$ , 320.20  $\mu\text{mol}$ , 20.00 eq.) und 1,6-Hexandioldiacrylat

(3.71 mg, 3.68  $\mu\text{L}$ , 16.41  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) werden zugegeben, die Lösung für weitere 10 min sonifiziert und für 18 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird durch Lyophilisation entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird in kalten Diethylether gefällt. Nach Zentrifugation und Abdekantieren des Überstandes wird **NP-Pro2** als weißer Feststoff erhalten.



## 9.5 Katalysen

Alle Katalysen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter den nachfolgend beschriebenen, identischen Bedingungen und in Doppel- oder Dreifachbestimmung durchgeführt.

### Oxidation von Benzylalkohol nach STAHL *et al.*

4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (10.81 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) wird in 2 mL Acetonitril vorgelegt und Kupfer(I)bromid (7.97 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) zugegeben. Die Lösung wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. NMI (7.97  $\mu\text{L}$ , 100.00  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq.) und TEMPO (7.81 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) werden zugegeben. Nach 5 min Rühren wird Benzylalkohol (103.98  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung im offenen Kolben für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Umsatzbestimmung werden 50  $\mu\text{L}$  Aliquote entnommen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz wird anhand des Rohproduktes über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

### Oxidation von Benzylalkohol nach REPO *et al.*

2,2'-Dipyridylamin (8.56 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) wird in 2 mL Acetonitril vorgelegt und Kupfer(I)iodid (9.52 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) zugegeben. Die Lösung wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und TEMPO (7.81 mg, 50.00  $\mu\text{mol}$ , 0.05 eq.) zugegeben. Nach 5 min Rühren wird Benzylalkohol (103.98  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung im offenen Kolben für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Umsatzbestimmung werden 50  $\mu\text{L}$  Aliquote entnommen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Umsatz wird anhand des Rohproduktes über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

### Oxidation von Benzylalkohol unter mizellarer Katalyse / Nanopartikelkatalyse

**P2** (47.84 mg, 10.00  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) bzw. **NP2** (47.84 mg, 10.00  $\mu\text{mol}$ , 0.01 eq.) wird in 2 mL trockenem Acetonitril vorgelegt und Kupfer(I)bromid (2.87 mg, 20.00  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq.) unter Argon-Atmosphäre zugegeben. Die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel entfernt und das Polymer unter Ultraschallbehandlung in 2 mL Wasser (5 mM-Polymerlösung) gelöst. NMI (3.19  $\mu\text{L}$ , 40.00  $\mu\text{mol}$ , 0.04 eq.) und ABNO (2.80 mg, 20.00  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq.) bzw. TEMPO (3.12 mg, 20.00  $\mu\text{mol}$ , 0.02 eq.) werden zugegeben. Nach 5 min Rühren wird Benzylalkohol (103.98  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung im offenen Kolben für 2 h (ABNO) bzw. 3 h (TEMPO) bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Lösung wird mit 3 x 20 mL Diethylether extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Umsatz anhand des Rohproduktes über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt.

**Tandemkatalytische Reaktion 1: Enzymatische Esterhydrolyse und aerobe Alkoholoxidation**

Kupfer(I)bromid (872.18 µg, 6.08 µmol, 0.05 eq.) und **NP1/NP1.1** (23.10 mg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden in trockenem Acetonitril (1 mL) gelöst und für 1 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser (1 mL) gelöst. *Candida antarctica* Lipase B (*Immobead 150*, 10.14 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.41 mg, 60.84 µmol, 0.50 eq.), NMI (820.76 µg, 796.85 µL, 10.00 µmol, 0.10 eq.) und ABNO (700.77 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. 4-Nitrobenzylacetat (23.75 mg, 121.69 µmol, 1.00 eq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung im offenen Reaktionsgefäß für 6 h bei 40 °C und konstanter Rührgeschwindigkeit (1200 rpm) gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether (2 x 2 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Umsatz anhand des Rohproduktes über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CDCl<sub>3</sub> bestimmt.

**Tandemkatalytische Reaktion 2: Aerobe Alkoholoxidation und asymmetrische Aldolreaktion**

Kupfer(I)bromid (872.18 µg, 6.08 µmol, 0.05 eq.) und **NP1** (23.10 mg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden in trockenem Acetonitril (1 mL) gelöst und für 1 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser (2 mL) gelöst. **NP2** (20.30 mg, 6.08 µmol, 0.20 eq.), Cyclohexanon (119.43 mg, 125.98 µL, 1.22 mmol, 10.00 eq.) und ABNO (700.77 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden zugegeben, die Reaktionslösung für 5 min im Ultraschallbad behandelt und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. 4-Nitrobenzylalkohol (16.93 mg, 121.69 µmol, 1.00 eq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung im offenen Reaktionsgefäß für 72 h bei 40 °C und konstanter Rührgeschwindigkeit (1200 rpm) gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat (2 x 2 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Umsatz anhand des Rohproduktes über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CD<sub>3</sub>CN bestimmt.

**Dreifache tandemkatalytische Eintopf-Reaktion**

Kupfer(I)bromid (872.18 µg, 6.08 µmol, 0.05 eq.) und **NP1** (23.1 mg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden in trockenem Acetonitril (1 mL) gelöst und für 1 h unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser (2 mL) gelöst. *Candida antarctica* Lipase B (*Immobead 150*, 10.14 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.41 mg, 60.84 µmol, 0.50 eq.), **NP2** (20.30 mg, 6.08 µmol, 0.20 eq.), Cyclohexanon (119.43 mg, 125.98 µL, 1.22 mmol, 10.00 eq.) und ABNO (700.77 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden zugegeben, die Reaktionslösung für 5 min im Ultraschallbad behandelt und für 10 min

bei Raumtemperatur gerührt. 4-Nitrobenzylacetat (23.75 mg, 121.69  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung im offenen Reaktionsgefäß für 72 h bei 40 °C und konstanter Rührgeschwindigkeit (1200 rpm) gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat (2 x 2 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Umsatz anhand des Rohproduktes über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in  $\text{CD}_3\text{CN}$  bestimmt.

## Inhibierungsexperimente

### **Cu'/N-Oxyl (niedermolekular)**

Kupfer(I)bromid (716.98 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.), 2,2-Dipyridylamin (855.70 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.), NMI (820.76 µg, 796.85 µL, 10.00 µmol, 0.10 eq.) und ABNO (700.77 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden in Acetonitril oder Wasser (1 mL) gelöst und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Cyclohexanon (98.11 mg, 103.49 µL, 10.00 eq.), *trans*-4-Hydroxy-L-prolin (1.31 mg, 10.0 µmol, 0.1 eq.) oder Trifluoressigsäure (11.40 mg, 7.65 µL, 0.10 mmol, 1.00 eq.) werden in drei einzelnen Reaktionsgefäßen zugegeben. Benzylalkohol (10.81 mg, 10.39 µL, 0.10 mmol, 1.00 eq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h unter konstanten Rührgeschwindigkeiten (1200 rpm) bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (1 mL) wird zugegeben und mit Diethylether (2 x 2 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CDCl<sub>3</sub> analysiert.

### **Cu'/N-Oxyl (Polymer/Nanopartikel)**

Kupfer(I)bromid (716.98 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) und **NP-dpa1** (19.2 mg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden unter Argon-Atmosphäre in trockenem Acetonitril (1 mL) gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser (1 mL) gelöst (5 mM Polymerlösung). NMI (820.76 µg, 796.85 µL, 10.00 µmol, 0.10 eq.) oder ABNO (700.77 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Cyclohexanon (98.11 mg, 103.49 µL, 10.00 eq.), *trans*-4-Hydroxy-L-prolin (1.31 mg, 10.00 µmol, 0.10 eq.) und Trifluoressigsäure (11.40 mg, 7.65 µL, 0.10 mmol, 1.00 eq.) werden in drei einzelnen Reaktionsgefäßen zugegeben. Benzylalkohol (10.81 mg, 10.39 µL, 0.10 mmol, 1.00 eq.) wird zugegeben und die Reaktionslösung für 3 h unter konstanten Rührgeschwindigkeiten (1200 rpm) bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Diethylether (2 x 2 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CDCl<sub>3</sub> analysiert.

### **L-Prolin (Polymer/Nanopartikel)**

Cyclohexanon (51.40 mg, 54.22 µL, 523.70 µmol, 10.00 eq.) und **NP-Pro2** (3.40 mg, 5.24 µmol, 0.10 eq.) werden in destilliertem Wasser (0.5 mL) vorgelegt und für 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Kupfer(I)bromid (375.62 µg, 2.62 µmol, 0.05 eq.), 2,2'-Dipyridylamin (448.55 µg, 2.62 µmol, 0.05 eq.), NMI (429.99 µg, 417.47 µL, 5.24 µmol, 0.10 eq.) oder ABNO (367.13 µg, 5.00 µmol, 0.05 eq.) werden zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 5 min bei Raumtemperatur gerührt. 4-Nitrobenzaldehyd (7.91 mg, 52.37 µmol, 1.00 eq.) wird

zugegeben und die Reaktionslösung für 72 h bei 40 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat (2 x 2 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in  $\text{CD}_3\text{CN}$  analysiert.

## 9.6 Liste verwendeter Chemikalien

| Nr. | Name   | Reinheit /<br>Beladung | Hersteller     |
|-----|--|------------------------|----------------|
| 1   | (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-1-( <i>tert</i> -Butoxycarbonyl)-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure | 98,0 %                 | Sigma Aldrich  |
| 2   | 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl)                          | 99,0 %                 | Carbolution    |
| 3   | 1,4-Dioxan, trocken  | 99,5 %                 | Acros Organics |
| 4   | 1,6-Diaminohexan   | 98,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 5   | 1,6-Hexandioldiacrylat (100 ppm MEHQ)  | 95,0 %                 | abcr           |
| 6   | 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO)   | 98,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 7   | 2,2'-Dipyridylamin   | 98,0 %                 | Sigma Aldrich  |
| 8   | 2-Nitrobenzylalkohol   | 98,0 %                 | TCI            |
| 9   | 3-Nitrobenzylalkohol   | 98,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 10  | 4-(Dimethylamino)pyridin   | 99,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 11  | 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin  | 98,0 %                 | Carbolution    |
| 12  | 4-Chlorbenzylalkohol   | 99,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 13  | 4-Nitrobenzaldehyd   | 99,0 %                 | Acros Organics |
| 14  | 4-Nitrobenzylalkohol   | 99,0 %                 | Acros Organics |
| 15  | 6-Brom-1-hexanol   | 97,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 16  | 9-Azabicyclo[3.3.1]nonan- <i>N</i> -Oxyl (ABNO)  | 95,0 %                 | Sigma Aldrich  |
| 17  | Aceton   | -                      | b)             |
| 18  | Aceton, trocken  | 99,8 %                 | Acros Organics |
| 19  | Acetonitril, trocken   | -                      | a)             |
| 20  | Acetonitril-d3   | 99,8 %                 | Deutero        |
| 21  | Acetylchlorid  | 98,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 22  | Acryloylchlorid, (400 ppm Phenothiazin)  | 96,0 %                 | Alfa Aesar     |
| 23  | Aluminiumoxid, basisch Brockmann I, 40-300 µm, 60A   | -                      | Acros Organics |
| 24  | Ammoniak, 25 % (wässr.)  | -                      | VWR Chemicals  |

---

|           |   |           |                 |
|-----------|---|-----------|-----------------|
| <b>25</b> | Azobis(isobutyronitril)                               | 98,0 %    | Merck Millipore |
| <b>26</b> | Benzaldehyd   | 98,0 %    | Acros Organics  |
| <b>27</b> | Benzylalkohol   | 99,0 %    | Schuchardt      |
| <b>28</b> | Bromwasserstoff, 48 %ige Lösung                       | -         | Acros Organics  |
| <b>29</b> | <i>Candida Antarctica</i> Lipase B (Immobead 150)     | ≥2000 U/g | Sigma Aldrich   |
| <b>30</b> | Chloroform  | -         | b)              |
| <b>31</b> | Chloroform- <i>d</i>                                  | 99,8 %    | Deutero GmbH    |
| <b>32</b> | Chlorwasserstoffsäure, 35 %                           | -         | VWR             |
| <b>33</b> | Cyclohexan  | -         | b)              |
| <b>34</b> | Cyclohexanon  | 99 %      | Merck Millipore |
| <b>35</b> | Dichlormethan, trocken                                | -         | a)              |
| <b>36</b> | Diethylether  | -         | b)              |
| <b>37</b> | Dilaurylperoxid                                       | 97,0 %    | Alfa Aesar      |
| <b>38</b> | Dimethylformamid, trocken                             | 99,8 %    | Acros Organics  |
| <b>39</b> | Dimethylsulfoxid                                      | 99,0 %    | Grüssing        |
| <b>40</b> | Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat (Boc <sub>2</sub> O) | 98,0 %    | Carbolution     |
| <b>41</b> | Essigsäure, abs.                                      | 99,8 %    | VWR Chemicals   |
| <b>42</b> | Ethanolamin   | 99,0 %    | Merck Millipore |
| <b>43</b> | Ethylacetat   | -         | b)              |
| <b>44</b> | Kaliumcarbonat  | 99,5 %    | Grüssing GmbH   |
| <b>45</b> | Kaliumhydrogensulfat                                  | 99,0 %    | Grüssing        |
| <b>46</b> | Kaliumhydroxid  | 85,0 %    | Grüssing        |
| <b>47</b> | Kupfer(I)bromid                                       | 98,0 %    | Acros Organics  |
| <b>48</b> | Kupfer(I)iodid  | -         | Janssen Chimica |
| <b>49</b> | L-Phenylalanin  | 98,5 %    | AppliChem       |
| <b>50</b> | L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid                | 98,0 %    | Acros           |
| <b>51</b> | L-Prolin-Hydrochlorid                                 | 95,0 %    | abcr            |
| <b>52</b> | L-Tyrosinmethylester-Hydrochlorid                     | 98,0 %    | Alfa Aesar      |
| <b>53</b> | Magnesiumsulfat                                       | 99,0 %    | Grüssing GmbH   |
| <b>54</b> | Methacryloylchlorid (400 ppm Phenothiazin)            | 96,0 %    | Alfa Aesar      |

---

|           |   |             |                 |
|-----------|---|-------------|-----------------|
| <b>55</b> | Methanol  | -           | b)              |
| <b>56</b> | Methanol, abs.                                  | 99,8 %      | VWR Chemicals   |
| <b>57</b> | Methanol, trocken                               | 99,8 %      | Thermo Fisher   |
| <b>58</b> | Methanol-d4                                     | 99,8 %      | Deutero GmbH    |
| <b>59</b> | Methylamin, 33 % in Ethanol                     | 31,0-35,0 % | Acros Organics  |
| <b>60</b> | <i>N,N</i> -Diisopropylethylamin                | 99,5 %      | Carl Roth       |
| <b>61</b> | <i>N,N</i> -Dimethylacrylamid (500 ppm MEHQ)    | 99,0 %      | Sigma Aldrich   |
| <b>62</b> | Natriumcarbonat                                 | 99,5 %      | Grüssing        |
| <b>63</b> | Natriumchlorid                                  | 99,0 %      | Grüssing        |
| <b>64</b> | <i>n</i> -Butylacrylat (50 ppm 4-Methoxyphenol) | 98,0 %      | Alfa Aesar      |
| <b>65</b> | <i>n</i> -Hexylamin                             | -           | Janssen Chimica |
| <b>66</b> | <i>N</i> -Methylimidazol                        | 99,0 %      | Alfa Aesar      |
| <b>67</b> | <i>p</i> -Toluolsulfonsäure (Monohydrat)        | 98,5 %      | Sigma Aldrich   |
| <b>68</b> | Reprosil 100 C18, 50 µm, sphärisch              | -           | Dr. Maisch GmbH |
| <b>69</b> | <i>tert</i> -Butanol                            | 99,0 %      | Alfa Aesar      |
| <b>70</b> | Tetrahydrofuran                                 | -           | b)              |
| <b>71</b> | <i>trans</i> -4-Hydroxy-L-Prolin                | 97,0 %      | abcr            |
| <b>72</b> | Trifluoressigsäure                              | 99,0 %      | Alfa Aesar      |
| <b>73</b> | Trifluormethansulfonsäure                       | 98,0 %      | Alfa Aesar      |

---

a) aus der Lösungsmitteltrocknungsanlage (SPS = Solvent Purification System) *SPS-800* der Firma *M. Braun* entnommen; b) Lösungsmittel technischer Qualität, aufgereinigt mittels Rotationsverdampfer.



## 10 Literaturverzeichnis

- [1] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.
- [2] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43.
- [3] J. C. Warner, A. S. Cannon, K. M. Dye, *Environ. Impact Assess. Rev.* **2004**, *24*, 775–799.
- [4] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Oxford Univ. Press* **2000**.
- [5] H. Mutlu, L. Barner, *Macromol. Chem. Phys.* **2022**, *223*, 2200111.
- [6] R. A. Sheldon, *Chem. Ind. (London)* **1992**, 903–906.
- [7] R. A. Sheldon, M. L. Bode, S. G. Akakios, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2022**, *33*, 100569.
- [8] F. Tieves, F. Tonin, E. Fernández-Fueyo, J. M. Robbins, B. Bommarius, A. S. Bommarius, M. Alcalde, F. Hollmann, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1311–1314.
- [9] B. M. Trost, *Science* **1991**, 1471–1477.
- [10] I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8–21.
- [11] I. Ugi, R. Meyr, Fetzer U., C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [12] V. Gold (Hrsg.) *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, **2019**.
- [13] A. Behr, D. W. Agar, J. Jörissen, *Einführung in die Technische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2009**.
- [14] T. L. Lohr, T. J. Marks, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 477–482.
- [15] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701–703.
- [16] C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639.
- [17] W.-J. Yoo, L. Zhao, C.-J. Li, *Aldrichim. Acta* **2011**, *44*, 43–51.
- [18] C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584–9585.
- [19] F. Asinger, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 376–389.
- [20] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317–1319.
- [21] O. G. Doebner, *Ann.* **1887**, *242*, 265.
- [22] K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 94–100.

- [23] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637–1638.
- [24] M. I. Kabachnik, T. Y. Medved, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1953**, *5*, 769–777.
- [25] E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *6*, 1528–1531.
- [26] P. L. Pauson, I. U. Khand, *Ann. NY Acad. Sci.* **1977**, *295*, 2–14.
- [27] P. L. Pauson, I. U. Khand, *Ann. NY Acad. Sci.* **1977**, *295*, 2–14.
- [28] W. Zhang, X. Zhang, X. Ma, W. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3845–3847.
- [29] T. L. Lohr, T. J. Marks, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 477–482.
- [30] S. J. Barnes, P. D. Weitzman, *FEBS Lett.* **1986**, *201*, 267–270.
- [31] K. T. Kim, S. A. Meeuwissen, R. J. M. Nolte, J. C. M. van Hest, *Nanoscale* **2010**, *2*, 844–858.
- [32] M. T. de Martino, L. K. E. A. Abdelmohsen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 716–733.
- [33] R. J. R. W. Peters, M. Marguet, S. Marais, M. W. Fraaije, J. C. M. van Hest, S. Lecommandoux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 146–150.
- [34] S. Schoffelen, J. Beekwilder, M. F. Debets, D. Bosch, J. C. M. van Hest, *Bioconjug. Chem.* **2013**, *24*, 987–996.
- [35] S. Schoffelen, J. C. M. van Hest, *Soft Matter* **2012**, *8*, 1736–1746.
- [36] S. Schoffelen, J. C. M. van Hest, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2013**, *23*, 613–621.
- [37] S. F. M. van Dongen, M. Nallani, J. J. L. M. Cornelissen, R. J. M. Nolte, J. C. M. van Hest, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1107–1114.
- [38] Z. Wang, M. C. M. van Oers, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10746–10750.
- [39] J. S. Willemsen, R. P. Megens, G. Roelfes, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2892–2898.
- [40] E. Ricca, B. Brucher, J. H. Schrittwieser, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2239–2262.
- [41] N. R. Shiju, A. H. Alberts, S. Khalid, D. R. Brown, G. Rothenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9615–9619.
- [42] S. Shylesh, A. Wagener, A. Seifert, S. Ernst, W. R. Thiel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 184–187.

- 
- [43] S. Shylesh, A. Wagner, A. Seifert, S. Ernst, W. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7052–7062.
- [44] G. Xie, J. Zhang, X. Ma, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9081–9086.
- [45] H. Huang, C. A. Denard, R. Alamillo, A. J. Crisci, Y. Miao, J. A. Dumesic, S. L. Scott, H. Zhao, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2165–2168.
- [46] P. Schaaf, T. Bayer, M. Koley, M. Schnürch, U. T. Bornscheuer, F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12978–12981.
- [47] C. T. Womble, M. Kuepfert, M. Weck, *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, *40*, e1800580.
- [48] P. Qu, J. W. Cleveland, E. Ahmed, F. Liu, S. Dubrawski, C. W. Jones, M. Weck, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 57–70.
- [49] L.-C. Lee, J. Lu, M. Weck, C. W. Jones, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 784–787.
- [50] M. Kuepfert, A. E. Cohen, O. Cullen, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18648–18652.
- [51] P. Qu, M. Kuepfert, S. Jockusch, M. Weck, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2701–2706.
- [52] M. Kuepfert, E. Ahmed, M. Weck, *Macromolecules* **2021**, *54*, 3845–3853.
- [53] F. Liu, P. Qu, M. Weck, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4099–4103.
- [54] K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015–4039.
- [55] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379.
- [56] G. Moad, J. Chiefari, Y. Chong, J. Krstina, R. T. Mayadunne, A. Postma, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polym. Int.* **2000**, *49*, 993–1001.
- [57] D. H. Solomon, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5748–5764.
- [58] L. Tebben, A. Studer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5138–5174.
- [59] K. O. Siegenthaler, A. Studer, *Macromolecules* **2006**, *39*, 1347–1352.
- [60] M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721–1728.
- [61] J.-S. Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614–5615.
- [62] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1402.
- [63] A. Veloso, W. García, A. Agirre, N. Ballard, F. Ruipérez, J. C. de La Cal, J. M. Asua, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 5437–5450.
- [64] S. Perrier, *Macromolecules* **2017**, *50*, 7433–7447.

- [65] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polym. Int.* **2011**, *60*, 9–25.
- [66] C.-J. Zhang, T.-C. Zhu, X.-H. Cao, X. Hong, X.-H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5490–5496.
- [67] A. Kausar, S. Zulfiqar, M. I. Sarwar, *Polym. Rev.* **2014**, *54*, 185–267.
- [68] W. Cao, F. Dai, R. Hu, B. Z. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 978–986.
- [69] W. J. Chung, J. J. Griebel, E. T. Kim, H. Yoon, A. G. Simmonds, H. J. Ji, P. T. Dirlam, R. S. Glass, J. J. Wie, N. A. Nguyen et al., *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 518–524.
- [70] T. Hasell, D. J. Parker, H. A. Jones, T. McAllister, S. M. Howdle, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5383–5386.
- [71] J. Lim, J. Pyun, K. Char, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3249–3258.
- [72] Y. Yanagisawa, Y. Nan, K. Okuro, T. Aida, *Science (New York, N.Y.)* **2018**, *359*, 72–76.
- [73] Y. Liu, Y. Jia, Q. Wu, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17075–17080.
- [74] Y. Jin, C. Yu, R. J. Denman, W. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6634–6654.
- [75] A. Herrmann, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1899–1933.
- [76] S. P. Black, J. K. M. Sanders, A. R. Stefankiewicz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1861–1872.
- [77] K. Albrecht-Schgoer, J. Barthelmes, W. Schgoer, M. Theurl, I. Nardin, D. Lener, C. Gutmann, S. Dünnhaupt, A. Bernkop-Schnürch, R. Kirchmair, *J. Control. Release* **2017**, *250*, 1–8.
- [78] D. Bontempo, K. L. Heredia, B. A. Fish, H. D. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15372–15373.
- [79] L. Brülisauer, M. A. Gauthier, J.-C. Leroux, *J. Control. Release* **2014**, *195*, 147–154.
- [80] Y. Chen, X. Liu, R. Liu, Y. Gong, M. Wang, Q. Huang, Q. Feng, B. Yu, *Theranostics* **2017**, *7*, 1072–1087.
- [81] C. Müller, B. N. Ma, R. Gust, A. Bernkop-Schnürch, *Acta Biomater.* **2013**, *9*, 6585–6593.
- [82] M. Muthiah, H.-L. Che, S. Kalash, J. Jo, S.-Y. Choi, W. J. Kim, C. S. Cho, J. Y. Lee, I.-K. Park, *Colloids Surf. B: Biointerfaces* **2015**, *126*, 322–327.

- [83] E. Verheyen, S. van der Wal, H. Deschout, K. Braeckmans, S. de Smedt, A. Barendregt, W. E. Hennink, C. F. van Nostrum, *J. Control. Release* **2011**, *156*, 329–336.
- [84] P. Espeel, F. Goethals, M. M. Stamenović, L. Petton, F. E. Du Prez, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1007–1015.
- [85] F. Goethals, D. Frank, F. Du Prez, *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *64*, 76–113.
- [86] C. E. Hoyle, A. B. Lowe, C. N. Bowman, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1355–1387.
- [87] R. Benesch, R. E. Benesch, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1597–1599.
- [88] R. Benesch, R. E. Benesch, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1958**, *44*, 848–853.
- [89] A. Kumar, S. Advani, H. Dawar, G. P. Talwar, *Nucleic Acids Res.* **1991**, *19*, 4561.
- [90] F. Korte, H. Christoph, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1966–1976.
- [91] S. Reinicke, P. Espeel, M. M. Stamenović, F. E. Du Prez, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 5461.
- [92] E. J. Corey, J. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650.
- [93] R. J. K. Taylor, M. Reid, J. Foot, S. A. Raw, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851–869.
- [94] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- [95] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [96] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [97] E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586–7587.
- [98] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45.
- [99] K. M. Gligorich, S. A. Cummings, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14193–14195.
- [100] A. Dijkman, A. Marino-González, A. Mairata i Payeras, I. W. C. Arends, R. A. Sheldon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6826–6833.
- [101] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.
- [102] A. J. Baron, C. Stevens, C. Wilmot, K. D. Seneviratne, V. Blakeley, D. M. Dooley, S. E. Phillips, P. F. Knowles, M. J. McPherson, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 25095–25105.
- [103] J. W. Whittaker, *Adv. Protein Chem.* **2002**, *60*, 1–49.
- [104] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biophys.* **1993**, 762–772.

- [105] M. M. Whittaker, V. L. DeVito, S. A. Asher, J. W. Whittaker, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 7104–7106.
- [106] M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, *J. Biophys.* **1993**, *64*, 762–772.
- [107] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev* **1996**, *96*, 2563–2606.
- [108] Á. Sánchez-Ferrer, J. Neptuno Rodríguez-López, F. García-Cánovas, F. García-Carmona, *BBA Protein Struct. Mol. Enzym.* **1995**, *1247*, 1–11.
- [109] M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, D. A. Cortes, C. S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374–3376.
- [110] I. E. Marko, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science (New York, N.Y.)* **1996**, *274*, 2044–2046.
- [111] P. Gamez, Arends, Isabel W. C. E., J. Reedijk, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2003**, 2414–2415.
- [112] E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10901–10911.
- [113] J. E. Steves, S. S. Stahl, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11184–11188.
- [114] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2599–2605.
- [115] J. Kim, S. S. Stahl, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1652–1656.
- [116] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367.
- [117] L. Cheng, J. Wang, M. Wang, Z. Wu, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9392–9399.
- [118] L. Cheng, J. Wang, M. Wang, Z. Wu, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5377–5387.
- [119] C. Michel, P. Belanzoni, P. Gamez, J. Reedijk, E. J. Baerends, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11909–11920.
- [120] B. L. Ryland, S. D. McCann, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166–12173.
- [121] M. A. Iron, A. M. Szpilman, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1368–1378.
- [122] J. E. Steves, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742–15745.
- [123] N. J. Hafeman, M. Chan, T. J. Fulton, E. J. Alexy, S. A. Loskot, S. C. Virgil, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20232–20236.
- [124] V. von Kiedrowski, F. Quentin, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4391–4394.

- [125] A. N. Lowell, M. D. DeMars, S. T. Slocum, F. Yu, K. Anand, J. A. Chemler, N. Korakavi, J. K. Priessnitz, S. R. Park, A. A. Koch et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7913–7920.
- [126] M. R. Patil, A. R. Kapdi, A. Vijay Kumar, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 3264–3278.
- [127] S. Shiomi, B. D. A. Shennan, K. Yamazaki, Á. L. Fuentes de Arriba, D. Vasu, T. A. Hamlin, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1407–1415.
- [128] S. L. Zultanski, J. Zhao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6416–6419.
- [129] W. Fu, L. Zhu, S. Tan, Z. Zhao, X. Yu, L. Wang, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13389–13395.
- [130] L. K. Verdhi, A. Ghosh, N. Fridman, A. M. Szpilman, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 8413–8430.
- [131] H. Zhao, Q. Chen, L. Wei, Y. Jiang, M. Cai, *Synfacts* **2016**, *12*, 106.
- [132] G. Zhang, X. Han, Y. Luan, Y. Wang, X. Wen, L. Xu, C. Ding, J. Gao, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19255.
- [133] B. H. Lipshutz, M. Hageman, J. C. Fennewald, R. Linstadt, E. Slack, K. Voigtritter, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11378–11381.
- [134] G. Lu, C. Cai, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2013**, *15*, 105–109.
- [135] S. M. Kelly, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 98–101.
- [136] S. Handa, J. C. Fennewald, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3432–3435.
- [137] J. C. Fennewald, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1097–1100.
- [138] C. M. Gabriel, M. Keener, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3968–3971.
- [139] V. Singhanian, M. Cortes-Clerget, J. Dussart-Gautheret, B. Akkachairin, J. Yu, N. Akporji, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 1440–1445.
- [140] N. A. Isley, R. T. H. Linstadt, S. M. Kelly, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4734–4737.
- [141] J. F. Greene, Y. Preger, S. S. Stahl, T. W. Root, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 858–864.
- [142] J. F. Greene, J. M. Hoover, D. S. Mannel, T. W. Root, S. S. Stahl, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1247–1251.

- [143] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808–3809.
- [144] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 5551–5553.
- [145] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 2861–2863.
- [146] T. L. Shih, J. Bartroli, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [147] J. Bisaha, K. T. Chapman, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 4261–4263.
- [148] D. A. Evans, M. D. Ennis, and D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 1737–1739.
- [149] D. A. Evans, K. T. Chapman, D. T. Hung, A. T. Kawaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 1184–1186.
- [150] A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329.
- [151] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [152] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1613–1621.
- [153] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [154] C. Agami, F. Mexnier, C. Puchot, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031–1038.
- [155] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912.
- [156] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273–11283.
- [157] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [158] N. Zotova, L. J. Broadbelt, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Bioorg. Med. Chem. Lett* **2009**, *19*, 3934–3937.
- [159] M. G. Emma, A. Tamburrini, A. Martinelli, M. Lombardo, A. Quintavalla, C. Trombini, *Catalysts* **2020**, *10*, 649.
- [160] B. T. Hahn, R. Fröhlich, K. Harms, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9985–9988.
- [161] J. M. Janey, Y. Hsiao, J. D. Armstrong, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 390–392.
- [162] M. L. Kantam, C. Rajasekhar, G. Gopikrishna, K. Rajender Reddy, B. M. Choudary, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5965–5967.
- [163] B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833.
- [164] P. Kotrusz, S. Toma, *Arkivoc* **2006**, 100–109.
- [165] P. Kotrusz, S. Toma, *Molecules* **2006**, *11*, 197–205.



- [166] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423–2425.
- [167] H. Xie, L. Zu, H. R. Oueis, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1923–1926.
- [168] A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790–1793.
- [169] H. A. Oskooie, E. Roomizadeh, M. M. Heravi, *J. Chem. Res.* **2006**, 246–247.
- [170] J. S. Yadav, S. P. Kumar, G. Kondaji, R. S. Rao, K. Nagaiah, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1168–1169.
- [171] J. Mabry, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 55–56.
- [172] G. D. Yadav, S. Singh, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100459–100466.
- [173] D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 513–518.
- [174] W. Miao, T. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711–1718.
- [175] S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1923–1930.
- [176] A. S. Kucherenko, V. V. Perepelkin, G. M. Zhdankina, G. V. Kryshatal, E. Srinivasan, H. Inani, S. G. Zlotin, *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 388–390.
- [177] B. Koch, S. Toma, A. Berkessel, M. Meciarova, *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 437–441.
- [178] M. Ferré, X. Cattoën, M. Wong Chi Man, R. Pleixats, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 6741–6748.
- [179] M. Mutiah, S. Rochat, I. Amura, A. D. Burrows, E. A. Emanuelsson, *Chem. Eng. Process* **2021**, *161*, 108315.
- [180] A. Ying, S. Liu, Z. Li, G. Chen, J. Yang, H. Yan, S. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2116–2125.
- [181] D. D. Chronopoulos, C. G. Kokotos, M. Tsakos, N. Karousis, G. Kokotos, N. Tagmatarchis, *Mater. Lett.* **2015**, *157*, 212–214.
- [182] K. Kondo, T. Yamano, K. Takemoto, *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1781–1785.
- [183] M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533.
- [184] A. Lu, T. P. Smart, T. H. Epps, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Macromolecules* **2011**, *44*, 7233–7241.
- [185] A. Ernst, *Dissertation: Synthese und Anwendung katalytisch aktiver polymerer Nanopartikel*, **2016**.

- [186] D. Pelzer, *Dissertation: Synthese amphiphiler Blockcopolymerer und deren Anwendung in der Nanopartikel-basierten Katalyse*, **2020**.
- [187] C. Gramse, *Dissertation: Synthese funktionalisierter amphiphiler Blockcopolymerer und deren Anwendung in der mizellaren Katalyse*, **2021**.
- [188] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [189] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.
- [190] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- [191] J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.
- [192] S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192–1194.
- [193] M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958–3960.
- [194] S. G. Ouellet, J. B. Tuttle, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.
- [195] T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
- [196] Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.
- [197] J. B. Tuttle, S. G. Ouellet, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662–12663.
- [198] D. Schinzer (Hrsg.) *NATO ASI Series, Series C, Vol. 289*, Springer, Dordrecht, **1989**.
- [199] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [200] M. J. Aalam, Deepa, P. Chaudhary, D. R. Meena, G. D. Yadav, S. Singh, *Chirality* **2022**, *34*, 134–146.
- [201] M. S. Chauhan, P. Kumar, S. Singh, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52636–52641.
- [202] Deepa, G. D. Yadav, P. Chaudhary, M. J. Aalam, D. R. Meena, S. Singh, *Chirality* **2020**, *32*, 64–72.
- [203] H. Hagiwara, *Synlett* **2012**, *23*, 837–850.
- [204] A. de Nino, O. Bortolini, L. Maiuolo, A. Garofalo, B. Russo, G. Sindona, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1415–1417.
- [205] X. Li, S. Zhang, B. Yang, C. Lv, X. Jia, Z. Hu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 86531–86539.

- [206] S. Mondini, A. Puglisi, M. Benaglia, D. Ramella, C. Drago, A. M. Ferretti, A. Ponti, *J. Nanopart. Res.* **2013**, *15*.
- [207] S. Pagoti, D. Dutta, J. Dash, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3532–3538.
- [208] P. H. R. Oliveira, B. M. S. Santos, R. A. C. Leão, L. S. M. Miranda, R. A. S. San Gil, R. O. M. A. Souza, F. G. Finelli, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5553–5561.
- [209] V. Chirolì, M. Benaglia, F. Cozzi, A. Puglisi, R. Annunziata, G. Celentano, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3590–3593.
- [210] C. an Wang, Y. Zhang, J. Y. Shi, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1110–1114.
- [211] H. Hagiwara, T. Kuroda, T. Hoshi, T. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 909–916.
- [212] P. Riente, J. Yadav, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3668–3671.
- [213] N. Haraguchi, Y. Takemura, S. Itsuno, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1205–1208.
- [214] M. W. Ullah, N. Haraguchi, *Catalysts* **2019**, *9*, 960.
- [215] M. Wali Ullah, N. Haraguchi, *ChemistrySelect* **2022**, *7*.
- [216] T. Pecchioli, M. K. Muthyala, R. Haag, M. Christmann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 730–738.
- [217] B. L. Moore, A. Lu, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2304.
- [218] W.-S. Lee, L. Li, B. M. Kim, *Catalysts* **2021**, *11*, 1044.
- [219] Y. Zhang, X. Yang, L. Li, Y. Hu, S. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4465–4472.



## 11 Anhang

### 11.1 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Kombination einer [Pd/Cu]-katalysierten LIEBESKIND-SROGL-Kupplung (links, blau) mit einer enantioselektiven enzymatischen Reduktion zur Synthese chiraler Amine und Alkohole (rechts, grün) durch Phasenseparation nach RUDROFF et al. <sup>[46]</sup> .....  | 13 |
| <b>Abbildung 2:</b> Vergleich der Molekulargewichtsverteilung von Poly(styrolen), erhalten durch Polymerisation bei 110 °C für 16 h durch frei-radikalische Polymerisation (links) und durch kontrollierte radikalische RAFT-Polymerisation unter Verwendung von Cumyldithiobenzoat als RAFT-Reagenz. <sup>[65]</sup> ..... | 15 |
| <b>Abbildung 3:</b> Substanzklassen typischer RAFT-Reagenzien. <sup>[62]</sup> .....  | 17 |
| <b>Abbildung 4:</b> Möglichkeiten zur Einführung latenter Thiole in Polymere ( $R^1$ - $R^3$ = Alkylrest). <sup>[85]</sup> .....  | 28 |
| <b>Abbildung 5:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P-TL2</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....   | 32 |
| <b>Abbildung 6:</b> GPC-Elugramme des Precursors <b>P-TL1</b> (schwarz) und der Nanopartikel <b>NP-TLa</b> (rot) und <b>NP-TLb</b> (blau) (3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr)).....   | 36 |
| <b>Abbildung 7:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum nach Extraktion der Katalyselösung (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> )..  | 37 |
| <b>Abbildung 8:</b> GPC-Elugramme des Precursors <b>P-TL2</b> (schwarz) und der Nanopartikel <b>NP-TLc</b> (rot), <b>NP-TLd</b> (blau) und <b>NP-TLe</b> (grün); ( <b>NP</b> = Nanopartikel, <b>P</b> = Polymer; 3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr). .....  | 39 |
| <b>Abbildung 9:</b> GPC-Elugramme der Nanopartikel <b>NP-TLf</b> (schwarz), <b>NP-TLg</b> (rot) und <b>NP-TLh</b> (blau) und <b>NP-TLi</b> (grün) ( <b>NP</b> = Nanopartikel, <b>P</b> = Polymer; 3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr). .....   | 41 |
| <b>Abbildung 10:</b> Mögliche amphiphile Di- und Triblockcopolymerarchitekturen zur Immobilisierung von Katalysatoren. ....   | 45 |
| <b>Abbildung 11:</b> Beispiele für klassische, stöchiometrische Methoden zur Oxidation von Alkoholen (DMSO = Dimethylsulfoxid, NCS = N-Chlor-Succinimid). <sup>[95–98]</sup> .....  | 49 |
| <b>Abbildung 12:</b> Ausgewählte Übergangsmetall-Katalysatoren zur Verwendung in aeroben Oxidationsreaktionen. <sup>[99,100]</sup> .....  | 50 |
| <b>Abbildung 13:</b> Aktive Kupferzentren der Enzyme Galaktose Oxidase (links) und Oxy-Tyrosinase (rechts). <sup>[102–108]</sup> .....  | 51 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 14:</b> Vergleich der Sauerstoffaufnahme während der Oxidation von 1-Octanol (1.0 mmol) unter Verwendung verschiedener Katalysatorsysteme bei 27 °C (links); Vergleich der Sauerstoffaufnahme während der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des STAHL-Systems und verschiedener Cu <sup>III</sup> -Katalysatoren bei 27 °C. <sup>[101]</sup> ..... | 54 |
| <b>Abbildung 15:</b> Mögliche Übergangszustände des Oxidationsschritts: a) Übergangszustand mit sechsgliedrigem Ring nach BAERENDS et al. <sup>[119]</sup> , b) Übergangszustand mit fünfgliedrigem Ring nach WU et al. <sup>[117,118]</sup> , c) intermolekularer Wasserstofftransfer nach STAHL et al. <sup>[116]</sup> ....   | 56 |
| <b>Abbildung 16:</b> Immobilisierung von Bipyridinliganden auf mesoporösem MCM-41 nach CAI et al. <sup>[131]</sup> .....   | 60 |
| <b>Abbildung 17:</b> Tensid TPGS-750-M nach LIPSHUTZ et al. <sup>[133–140]</sup> .....   | 61 |
| <b>Abbildung 18:</b> Anwendung des Cu <sup>I</sup> /N-Oxyl-Systems im Rahmen der Flow-Chemie mit sauerstoffdurchlässigen PTFE-Membranen nach STAHL et al. <sup>[141,142]</sup> .....   | 62 |
| <b>Abbildung 19:</b> Angestrebte Polymerarchitekturen der bipyridinfunktionalisierten, amphiphilen Polymere <b>P-bpy1-4</b> . .....  | 63 |
| <b>Abbildung 20:</b> Beispielhafte Zielstruktur des 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Polymers <b>P-dpa1</b> . .....   | 64 |
| <b>Abbildung 21:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ..  | 65 |
| <b>Abbildung 22:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexan-1-ol ( <b>L3</b> ) (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD). .....  | 67 |
| <b>Abbildung 23:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat ( <b>bpyAc</b> ) in CDCl <sub>3</sub> (500 MHz). .....  | 68 |
| <b>Abbildung 24:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P-bpy1</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....   | 70 |
| <b>Abbildung 25:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P-bpy2</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....   | 71 |
| <b>Abbildung 26:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P-bpy3</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....   | 73 |
| <b>Abbildung 27:</b> GPC-Elugramme von <b>P-DMA<sub>64</sub></b> , <b>P-bpy1a</b> und <b>P-bpy3</b> (3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr). .....   | 75 |
| <b>Abbildung 28:</b> GPC-Elugramme von <b>P-bpy2/NP-bpy2</b> (links) und <b>P-bpy3/NP-bpy3</b> (rechts) (3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr). .....   | 77 |
| <b>Abbildung 29:</b> Mögliche konkurrierende Kupferkoordination der Trithiocarbonatgruppe bei der Komplexierung von Bipyridin-haltigen RAFT-Polymeren. ....  | 81 |

- Abbildung 30:** UV-Spektrum von **P-Bpy2** vor (schwarz) und nach der radikalischen (rot) und aminolytischen (blau) Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe. .... 82
- Abbildung 31:** Zeit-Umsatz-Diagramme der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Katalysator-/Ligandkombinationen mit und ohne NMI (10 mol%); **links:** CuBr/4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin/ABNO, **rechts:** CuI/2,2'-Dipyridylamin/ABNO. .... 86
- Abbildung 32:** **links:** Zeit-Umsatz-Diagramm der Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des dpa/CuBr-Systems mit und ohne NMI (10 mol%); **rechts:** Vergleich der besten erzielten Ergebnisse jeweils mit NMI (10 mol%). .... 87
- Abbildung 33:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **dpaAc** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). .... 88
- Abbildung 34:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P-dpa1** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). .... 90
- Abbildung 35:** TEM-Aufnahmen von **NP-dpa1** in H<sub>2</sub>O (c = 0,01 mg/mL; angefärbt mit Uranylacetat). .... 92
- Abbildung 36:** Kinetische Untersuchung der aeroben Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Liganden-/Katalysatorkombinationen in Acetonitril im Vergleich zu Polymer-/Katalysatorkombinationen in Wasser und ohne Verwendung des Cokatalysators NMI (bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Entnahme eines Aliquots von jeweils 50 µL nach 1, 2 und 3 h). .... 94
- Abbildung 37:** Kinetische Untersuchung der aeroben Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Liganden-/Katalysatorkombinationen in Acetonitril im Vergleich zu Polymer-/Katalysatorkombinationen in Wasser und ohne Verwendung des Cokatalysators NMI (bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nach Entnahme eines Aliquots von jeweils 50 µL nach 1, 2 und 3 h). .... 101
- Abbildung 38:** L-Prolin (**1**) und verwandte, auf chiralen Aminosäuren basierende, Reagenzien und Auxiliare: CBS-Reagenz (**2**), EVANS-Auxiliar Nr. 2 (**3**) und ENDERS-Reagenz (**4**).<sup>[143–150]</sup> .... 103
- Abbildung 39:** Immobilisierung von L-Prolin und Derivaten an einem Polystyrolrückgrat nach TAKEMOTO et al.<sup>[182]</sup> (links) und in mono- und bifunktionalem PEG nach BENAGLIA et al.<sup>[183]</sup> (rechts). .... 107
- Abbildung 40:** Immobilisierung eines styrolbasierten L-Prolin-Monomers durch RAFT-Copolymerisation mit Styrol nach O'REILLY et al.<sup>[184]</sup> .... 108
- Abbildung 41:** TEM-Aufnahmen und Größenverteilung der Polymere in N,N-Dimethylformamid mit unterschiedlichen Volumenprozenten zugesetztem Wasser: (A) 5 Vol-%, (B) 7,5 Vol-% und (C) 12 Vol-%. Angefärbt mit 2 % Ammoniummolybdat.<sup>[184]</sup> .... 108

|   |     |
|---|-----|
| <b>Abbildung 42:</b> Angestrebte Polymerarchitekturen der L-Prolin-funktionalisierten Polymere <b>P-Pro1</b> und <b>P-Pro2</b> .....  | 110 |
| <b>Abbildung 43:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>L-ProAc</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....  | 113 |
| <b>Abbildung 44:</b> Syntheschema der amphiphilen, L-Prolin-funktionalisierten Di- und Triblockcopolymere <b>P-Pro1</b> und <b>P-Pro2</b> .....   | 114 |
| <b>Abbildung 45:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P-Pro1</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....   | 115 |
| <b>Abbildung 46:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P-Pro2</b> (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....   | 116 |
| <b>Abbildung 47:</b> GPC-Elugramme der Precursorpolymere <b>P-Pro1</b> und <b>P-Pro2</b> und der zugehörigen vernetzten Nanopartikel <b>NP-Pro1</b> und <b>NP-Pro2</b> (3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).....         | 120 |
| <b>Abbildung 48:</b> Umsätze der intermolekularen, asymmetrischen Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon im wässrigen Medium nach 24, 48 und 72 Stunden, katalysiert durch <b>P-Pro2</b> und <b>NP-Pro2</b> .....        | 123 |
| <b>Abbildung 49:</b> Umsätze der intermolekularen, asymmetrischen Modell-Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon im wässrigen Medium nach 24, 48 und 72 Stunden, katalysiert durch <b>P-Pro2</b> und <b>NP-Pro2</b> ..... | 126 |
| <b>Abbildung 50:</b> 4-Imidazolidinon und darauf basierende MACMILLAN-Katalysatoren erster und zweiter Generation. <sup>[188,189]</sup> .....   | 127 |
| <b>Abbildung 51:</b> Poly(glycerin)-basiertes Trägermaterial für den MACMILLAN-Katalysator nach HAAG und CHRISTMANN et al. <sup>[216]</sup> .....   | 130 |
| <b>Abbildung 52:</b> Hydrophiles Copolymer, bestehend aus acrylatbasierten Katalysator- und DEGMA-Monomeren nach O'REILLY et al. <sup>[217]</sup> .....   | 130 |
| <b>Abbildung 53:</b> Verschiedene angestrebte Monomerstrukturen mit chiralem Imidazolidinon- bzw. MACMILLAN-Katalysator.....  | 133 |
| <b>Abbildung 54:</b> Angestrebte Polymerarchitekturen der mit einem MACMILLAN-Katalysator funktionalisierten Polymere.....  | 133 |
| <b>Abbildung 55:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>MM2</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....  | 135 |
| <b>Abbildung 56:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>MM3</b> (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD).....  | 135 |
| <b>Abbildung 57:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>MM4</b> (400 MHz, CD <sub>3</sub> Cl).....  | 136 |
| <b>Abbildung 58:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>MMAc1</b> (700 MHz, CD <sub>3</sub> Cl).....  | 137 |
| <b>Abbildung 59:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>MMAc2</b> (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD).....  | 138 |



---

|  |     |
|--|-----|
| <b>Abbildung 60:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von <b>MM8</b> (600 MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}$ ).....   | 139 |
| <b>Abbildung 61:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von <b>MMAc3</b> (600 MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}$ ).....   | 140 |
| <b>Abbildung 62:</b> Angestrebte Polymerarchitekturen der Polymere <b>P-MM1</b> bis <b>P-MM3</b> mit eingebautem MACMILLAN-Katalysator.....  | 141 |
| <b>Abbildung 63:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von <b>P-MM1</b> (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....  | 142 |
| <b>Abbildung 64:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von <b>P-MM2</b> (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....  | 143 |
| <b>Abbildung 65:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von <b>P-MM3</b> (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....  | 144 |
| <b>Abbildung 66:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von <b>P-MM4a</b> (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....   | 146 |
| <b>Abbildung 67:</b> GPC-Elugramme von <b>P-MM4a</b> , <b>P-MM5</b> und <b>P-MM5a</b> (3 mg/mL in N,N-Dimethylformamid (mit 5 mg/mL LiBr).....   | 149 |
| <b>Abbildung 68 und Tabelle 35:</b> CAL-B katalysierte Esterhydrolyse von Benzylacetat unter Verwendung verschiedener Basen.....   | 166 |
| <b>Abbildung 69:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 4-Nitrobenzylacetat (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....   | 169 |
| <b>Abbildung 70:</b> $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der aufgearbeiteten, dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktion, ausgehend von dem Modellsubstrat 4-Nitrobenzylacetat nach 72 h (400 MHz in $\text{CD}_3\text{CN}$ )..... | 173 |

## 11.2 Schemataverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Schema 1:</b> E-Faktoren am Beispiel stöchiometrisch und katalytisch durchgeführter Alkoholoxidationen. <sup>[1]</sup> .....  | 3  |
| <b>Schema 2:</b> UGI-Mehrkomponentenreaktion zwischen Carbonsäuren, Aminen, Aldehyden bzw. Ketonen und Isocyanaten. <sup>[10,11]</sup> .....   | 4  |
| <b>Schema 3:</b> Palladiumkatalysierte Kaskaden- bzw. Dominoreaktion zur Synthese von Spiroverbindungen nach TROST et al. <sup>[15]</sup> .....  | 6  |
| <b>Schema 4:</b> Ausgewählte Mehrkomponentenreaktionen: A <sup>3</sup> -Reaktion <sup>[16–18]</sup> , BIGINELLI-Reaktion <sup>[20]</sup> und PAUSON-KHAND-Reaktion. <sup>[27]</sup> .....  | 6  |
| <b>Schema 5:</b> Synthese von Dihydrochinazolinthionen in einer Eintopf-Reaktion nach ZHANG et al. <sup>[28]</sup> .....   | 7  |
| <b>Schema 6:</b> Vergleich des allgemeinen Ablaufs isolierter Reaktionen, dualkatalytischer Reaktionen und Reaktionen unter orthogonaler Tandemkatalyse. <sup>[14]</sup> .....   | 8  |
| <b>Schema 7:</b> Allgemeiner Ablauf einer Auto-Tandemkatalyse und einer assistierten Tandemkatalyse. <sup>[14]</sup> .....   | 9  |
| <b>Schema 8:</b> Multienzymkatalysierte Tandemreaktion nach VAN HEST et al. <sup>[37]</sup> .....  | 10 |
| <b>Schema 9:</b> Tandem-Deacetalisierungs-Aldol-Reaktionssequenz, katalysiert durch säure- und basenfunktionalisierte Silica-Nanopartikel nach THIEL et al. <sup>[43]</sup> .....  | 11 |
| <b>Schema 10:</b> Mesoporöse Silica-Nanopartikel mit dem chiralen Katalysator ProTMS/-CO <sub>2</sub> H in der äußeren Schale und QNNH <sub>2</sub> /-SO <sub>3</sub> H oder QDNH <sub>2</sub> /-SO <sub>3</sub> H in der inneren Schale zur Anwendung in der Tandemkatalyse nach Ma et al. <sup>[44]</sup> .....  | 11 |
| <b>Schema 11:</b> Enzym- und säurekatalysierte Tandemreaktion zur Umwandlung von Glucose zu 5-(Hydroxymethyl)-2-furaldehyd unter Verwendung von silicabasierten Trägermaterialien. <sup>[45]</sup> .....   | 12 |
| <b>Schema 12:</b> Dreistufige Tandemkatalyse in einem kompartimentierten Nanoreaktor auf der Basis von vernetzten polymerbasierten Mizellen nach WECK et al.: Säurekatalysierte Hydrolyse zu prochiralen Ketonen, gefolgt von einer rhodiumkatalysierten asymmetrischen Transferhydrierung und der DMAP-katalysierten Acylierung zu enantiomerenangereicherten Estern. <sup>[50]</sup> ..... | 14 |

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Schema 13:</b> Allgemeines Prinzip des Gleichgewichts zwischen aktiver und inaktiver Spezies bei Verwendung eines Nitroxids im Rahmen einer Nitroxid-vermittelten Polymerisation und Beispiele für unterschiedlich substituierte Nitroxide. <sup>[57,58]</sup> ..... | 16 |
| <b>Schema 14:</b> Allgemeines Prinzip des Gleichgewichts zwischen aktiver und inaktiver Spezies bei Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators im Rahmen einer radikalischen Atomtransferpolymerisation. <sup>[60,61]</sup> .....                                     | 17 |
| <b>Schema 15:</b> Mechanismus der RAFT-Polymerisation. <sup>[55]</sup> .....  | 18 |
| <b>Schema 16:</b> Backbiting-Reaktion während einer RAFT-Reaktion am Beispiel eines Poly(n-Butylacrylat)s. <sup>[63]</sup> .....  | 19 |
| <b>Schema 17:</b> Folgereaktionen einer Backbiting-Reaktion: $\beta$ -Spaltung und Kettenübertragungsreaktionen. <sup>[63]</sup> .....  | 20 |
| <b>Schema 18:</b> Einfluss der funktionellen Gruppe Z auf die Fragmentierungs- und Additionsraten eines RAFT-Reagenzes. <sup>[55,64]</sup> .....  | 21 |
| <b>Schema 19:</b> Zwitterionische Resonanzstrukturen von Xanthaten und Dithiocarbamaten. <sup>[56]</sup>  | 21 |
| <b>Schema 20:</b> Einfluss der funktionellen Gruppe Z auf die Fragmentierungs- und Additionsraten eines RAFT-Reagenzes. <sup>[55,64]</sup> .....  | 22 |
| <b>Schema 21:</b> Ausgewählte polymeranaloge Funktionalisierungsmöglichkeiten der RAFT-Endgruppe; [Nu] = Nucleophil; ATRA = Radikalische Atomtransferaddition. <sup>[64,65]</sup> .....   | 22 |
| <b>Schema 22:</b> Zielsetzung der vorliegenden Arbeit. ....   | 25 |
| <b>Schema 23:</b> Thiol-basierte polymeranaloge Funktionalisierungsmöglichkeiten (EWG = elektronenziehende Gruppe, engl.: electron withdrawing group; X = Br, I, F; R <sub>1</sub> = aliphatische oder aromatische Gruppe). <sup>[85,86]</sup> .....                    | 27 |
| <b>Schema 24:</b> Drei- bis sechsgliedrige Thiolactonstrukturen und nucleophile Ringöffnung eines $\gamma$ -Thiolactons mit einem primären Amin unter Ausbildung eines Amids und einem freien Thiol. <sup>[84,85,90]</sup> .....  | 29 |
| <b>Schema 25:</b> Zweifache polymeranaloge Funktionalisierung von linearen Polymeren, funktionalisiert mit Thiolactoneinheiten (4-25 %) nach DU PREZ et al. <sup>[84]</sup> .....   | 29 |
| <b>Schema 26:</b> Synthese von Hydrogelen durch Funktionalisierung und Vernetzung von thiolactonhaltigen RAFT-Polymeren in einem Eintopf-Ansatz nach DU PREZ et al. <sup>[91]</sup> .....   | 30 |
| <b>Schema 27:</b> Synthese der thiolactonfunktionalisierten, amphiphilen Blockcopolymeren. ....   | 31 |
| <b>Schema 28:</b> Synthese von <b>P-TL2</b> . ....  | 32 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Schema 29:</b> Direkte Vernetzung von Thiolacton-haltigen Polymeren unter Verwendung von Diaminen (a) und indirekte Vernetzung von Thiolacton-haltigen Polymeren unter Verwendung eines Monoamins mit anschließender Reaktion mit einem Diacrylat (b). .....  | 34 |
| <b>Schema 30:</b> Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon unter Verwendung von <b>NP-TLa</b> und <b>NP-TLb</b> . .....   | 36 |
| <b>Schema 31:</b> Mögliche Nebenprodukte bei der Vernetzung verschiedener Triblockcopolymerarchitekturen. ....   | 46 |
| <b>Schema 32:</b> CuCl/TEMPO-katalysierte aerobe Oxidation von primären Alkoholen nach SEMMELHACK et al. <sup>[109]</sup> .....  | 52 |
| <b>Schema 33:</b> CuCl//1,10-Phenanthrolin/DBAD-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach MARKÓ et al. <sup>[110]</sup> .....  | 52 |
| <b>Schema 34:</b> CuBr <sub>2</sub> /TEMPO/2,2'-Bipyridin/t-BuOK-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach SHELDON et al. <sup>[111]</sup> .....   | 53 |
| <b>Schema 35:</b> CuOTf <sub>2</sub> /TEMPO/2,2'-Bipyridin/NMI/DBU-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach KOSKINEN et al.; MS = Molsieb. <sup>[112]</sup> .....   | 53 |
| <b>Schema 36:</b> Cu <sup>I</sup> X/TEMPO/2,2'-Bipyridin/NMI-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach STAHL et al. <sup>[101]</sup> .....   | 54 |
| <b>Schema 37:</b> Möglicher Mechanismus der (bpy)Cu <sup>I</sup> /TEMPO-katalysierten Oxidation von Alkoholen nach STAHL et al. <sup>[116]</sup> .....   | 55 |
| <b>Schema 38:</b> Vergleich der Cu <sup>I</sup> /TEMPO- und Cu <sup>I</sup> /ABNO-Systeme und Beispiele für mit diesen Systemen umgesetzte Substrate. <sup>[113,122]</sup> .....   | 57 |
| <b>Schema 39:</b> Freie-Energie-Fläche für die Cu <sup>II</sup> /TEMPO-vermittelte Oxidation von primären (1-Propanol) und sekundären Alkoholen (2-Propanol) über Protonentransfer zu $\eta$ 1-gebundenem TEMPO (links) und zu $\eta$ 1-gebundenem ABNO (rechts), bestimmt über DFT-Rechnungen. <sup>[120]</sup> ..... | 58 |
| <b>Schema 40:</b> Cu <sup>I</sup> /N-Oxyl-katalysierte Oxidation von Alkoholen mit sukzessiver in-situ Amidbildung. <sup>[128]</sup> .....   | 59 |
| <b>Schema 41:</b> Atropselektive, aerobe Oxidation von N-Aryl-Pyrrolen zu axial chiralen Molekülen. <sup>[130]</sup> .....   | 59 |
| <b>Schema 42:</b> Synthese eines pyridinfunktionalisierten Cyclodextrins mittels Azid-Alkin-Klickreaktion. <sup>[132]</sup> .....  | 60 |

---

|   |     |
|---|-----|
| <b>Schema 43:</b> Verallgemeinerte Zielsetzung zur Synthese bipyridinfunktionalisierter, vernetzter Nanopartikel ausgehend von einem Ligandenmonomer. ....  | 63  |
| <b>Schema 44:</b> Synthese von 4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-ol. ....   | 65  |
| <b>Schema 45:</b> Synthese von <b>bpyAc</b> unter Verwendung von zwei verschiedenen Syntheserouten. ....  | 66  |
| <b>Schema 46:</b> Synthese von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexan-1-ol ( <b>L3</b> ). ....  | 67  |
| <b>Schema 47:</b> Synthese von 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat ( <b>bpyAc</b> ). ....   | 68  |
| <b>Schema 48:</b> Syntheschema der amphiphilen, bipyridinfunktionalisierten Di- und Triblockcopolymere <b>P-bpy1-4</b> . ....   | 69  |
| <b>Schema 49:</b> Komplexierung der bipyridinfunktionalisierten Polymere mit einem Kupferkatalysator. ....  | 79  |
| <b>Schema 50:</b> Radikalische (a) und aminolytische (b) Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe. ....   | 81  |
| <b>Schema 51:</b> CuI/2,2'-Dipyridylamin/TEMPO-katalysierte Oxidation von Alkoholen nach REPO et al. <sup>[57]</sup> ....   | 85  |
| <b>Schema 52:</b> Synthese des 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Acrylatmonomers <b>dpaAc</b> . ....  | 88  |
| <b>Schema 53:</b> 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierte Di- und Triblockcopolymere <b>P-dpa1</b> und <b>P-dpa2</b> . ....  | 89  |
| <b>Schema 54:</b> Synthese des Bipyridin-funktionalisierten Acrylatmonomers <b>M3</b> . ....  | 95  |
| <b>Schema 55:</b> Mögliche konkurrierende Kupferkoordination der Trithiocarbonatgruppe bei der Komplexierung von bipyridinhaltigen RAFT-Polymeren (links) und radikalische (a) bzw. aminolytische (b) Abspaltung der RAFT-Endgruppe (rechts). ....  | 98  |
| <b>Schema 56:</b> Synthese des 2,2'-Dipyridylamin-funktionalisierten Acrylatmonomers <b>dpaAc</b> . ....  | 99  |
| <b>Schema 57:</b> Intramolekulare L-Prolin-katalysierte, asymmetrische Aldolreaktion zur Synthese von Steroidstrukturen, beispielhaft nach HAJOS und PARRISH. <sup>[152]</sup> ....   | 104 |
| <b>Schema 58:</b> Allgemein anerkannter Enamin-Mechanismus der L-Prolin-katalysierten, intermolekularen Aldolreaktion nach LIST et al. <sup>[153]</sup> ....  | 105 |
| <b>Schema 59:</b> Modell-Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon, Bildung des (R)-anti-Hauptprodukts bei Verwendung von L-Prolin als Katalysator und Erklärung der Diastereoselektivität anhand des ZIMMERMAN-TRAXLER-Übergangszustands und diastereomere Nebenprodukte. <sup>[157]</sup> .... | 106 |

---

|   |     |
|---|-----|
| <b>Schema 60:</b> Polymerbürsten, basierend auf Poly(2-Oxazolin) und Poly(Norbornen) mit immobilisiertem L-Prolin-Katalysator und Selbstassemblierung zu Mizellen in Wasser. <sup>[52]</sup>          | 109 |
| <b>Schema 61:</b> Verallgemeinerte Zielsetzung zur Synthese L-Prolin-funktionalisierter vernetzter Nanopartikel, ausgehend von einem geschützten Katalysatormonomer.....                              | 110 |
| <b>Schema 62:</b> Syntheseroute des vollständig geschützten L-Prolin-Monomers <b>L-ProAc</b> . ....   | 112 |
| <b>Schema 63:</b> Synthese der kernvernetzten L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikel <b>NP-Pro1</b> und <b>NP-Pro2</b> ausgehend von <b>P-Pro1</b> und <b>P-Pro2</b> . ....                         | 118 |
| <b>Schema 64:</b> Intermolekulare, asymmetrische Modell-Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon unter L-Prolin-Katalyse und Bildung des (R)-anti-Hauptproduktes. <sup>[66]</sup> ....   | 121 |
| <b>Schema 65:</b> Aktivierung von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden durch Lewis-Säuren (a) oder Aminkatalysatoren (b); LS = LEWIS-Säure. <sup>[188,198,199]</sup> .....                         | 128 |
| <b>Schema 66:</b> Katalysezyklus der stereoselektiven DIELS-ALDER-Reaktion unter Verwendung des MACMILLAN-Katalysators (1. Generation). <sup>[188]</sup> .....  | 128 |
| <b>Schema 67:</b> Immobilisierung eines MACMILLAN-Katalysators über eine Ionenaustauschreaktion mit sulfonsäurefunktionalisierten Polymeren nach HARAGUCHI et al. <sup>[213-215]</sup> .....          | 129 |
| <b>Schema 68:</b> Katalysatorfunktionalisierte Poly(sulfat)e durch Polykondensation mit verschiedenen disulfurylfunktionalisierten Monomeren nach KIM et al. <sup>[218]</sup> .....                   | 131 |
| <b>Schema 69:</b> Synthese eines phenolbasierten Polymers durch Copolymerisation eines MACMILLAN-Katalysatormonomers mit Formaldehyd (HCHO) nach WANG et al. (n-Bu = n-Butyl). <sup>[219]</sup> ..... | 132 |
| <b>Schema 70:</b> Syntheseroute des polymerisierbaren, N-Boc-geschützten Imidazolidinonkatalysators <b>MMAc1</b> . ....   | 134 |
| <b>Schema 71:</b> Syntheseroute des MACMILLAN-Katalysatormonomers nach O'REILLY et al. <sup>[70]</sup> .....  | 137 |
| <b>Schema 72:</b> Synthese von <b>MMAc3</b> .....   | 139 |
| <b>Schema 73:</b> Synthese von <b>P-MM5/P-MM5a</b> . ....   | 148 |
| <b>Schema 74:</b> Imidazolidinon-basierte Acrylatmonomere <b>MMAc1-3</b> . ....   | 153 |
| <b>Schema 75:</b> Synthese von <b>P-MM5/P-MM5a</b> . ....   | 155 |

---

|  |     |
|--|-----|
| <b>Schema 76:</b> Dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion unter Einsatz des Mikropartikel-immobilisierten Enzyms <i>Candida Antarctica Lipase B</i> und der in dieser Arbeit vorgestellten Nanopartikel-basierten Cu <sup>I</sup> / <i>N</i> -Oxyl- und L-Prolin-Katalysatorsysteme..... | 159 |
| <b>Schema 77:</b> Dreistufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion mit dem Enzym CAL-B und den Cu <sup>I</sup> / <i>dpa</i> - und L-Prolin-funktionalisierten Nanopartikeln.....  | 165 |
| <b>Schema 78:</b> Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit.....   | 179 |
| <b>Schema 79:</b> Mögliche Nebenprodukte bei der Vernetzung verschiedener Triblockcopolymer-architekturen. ....  | 181 |

## 11.3 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Analytische Daten der thiolactonfunktionalisierten Polymere <b>P-TL1</b> und <b>P-TL2</b> .   | 33 |
| <b>Tabelle 2:</b> Analytische Daten des Precursorpolymers <b>P-TL1</b> und der Nanopartikel <b>NP-TLa</b> und <b>NP-TLb</b> .   | 34 |
| <b>Tabelle 3:</b> Analytische Daten des Precursorpolymers <b>P-TL2</b> und der Nanopartikel <b>NP-TLc</b> , <b>NP-TLd</b> und <b>NP-TLe</b> .   | 38 |
| <b>Tabelle 4:</b> Analytische Daten des Precursorpolymers <b>P-TL2</b> und der Nanopartikel <b>NP-TLf</b> , <b>NP-TLg</b> , <b>NP-TLh</b> und <b>NP-TLi</b> .   | 40 |
| <b>Tabelle 5:</b> Analytische Daten der thiolactonfunktionalisierten Polymere <b>P-TL1</b> und <b>P-TL2</b> .   | 43 |
| <b>Tabelle 6:</b> Analytische Daten der Precursorpolymere <b>P-TL1</b> und <b>P-TL2</b> und der zugehörigen Nanopartikel <b>NP-TLa</b> bis <b>NP-TLi</b> .  | 44 |
| <b>Tabelle 7:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-bpy1</b> , <b>P-bpy1a</b> und <b>P-bpy1b</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.   | 71 |
| <b>Tabelle 8:</b> Analytische Daten der Polymers <b>P-bpy2</b> und des zugehörigen Precursorpolymers.   | 72 |
| <b>Tabelle 9:</b> Analytische Daten des Polymers <b>P-bpy3</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.   | 74 |
| <b>Tabelle 10:</b> Synthese und analytische Daten der bipyridinfunktionalisierten Nanopartikel <b>NP-bpy2</b> , <b>NP-bpy3</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.   | 76 |
| <b>Tabelle 11:</b> Hydrodynamische Durchmesser des bipyridinfunktionalisierten Polymers <b>P-Bpy2</b> und des Nanopartikels <b>NP-Bpy2</b> vor und nach Kupferkomplexierung bei 1 und 5 mM Lösungen in Wasser.                  | 80 |
| <b>Tabelle 12:</b> Hydrodynamische Durchmesser der bipyridinfunktionalisierten Polymere nach aminolytischer ( <b>P-Bpy2-SH-Cu</b> ) und radikalischer ( <b>P-Bpy2-AIBN-Cu</b> ) Abspaltung der Trithiocarbonatgruppe in Wasser. | 82 |
| <b>Tabelle 13:</b> Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des Katalysatorsystems nach STAHL et al. in Kombination mit Bipyridin-funktionalisierten Polymeren bzw. Nanopartikeln in Wasser.                                | 83 |
| <b>Tabelle 14:</b> Analytische Daten des Prepolymers <b>P-DMA<sub>46</sub></b> und des Diblockcopolymers <b>P-dpa1</b> .  | 90 |



---

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabelle 15:</b> Synthese und analytische Daten der 2,2'-dpa-funktionalisierten Nanopartikel <b>NP-dpa1</b> , <b>NP-dpa1.1</b> und des zugehörigen Precursorpolymers <b>P-dpa1</b> .....  | 92  |
| <b>Tabelle 16:</b> Aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung verschiedener Liganden-/Katalysatorkombinationen in Acetonitril im Vergleich zu Polymer-/Katalysatorkombinationen in Wasser und ohne Verwendung des Cokatalysators NMI. .... | 93  |
| <b>Tabelle 17:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-bpy1a-b</b> , <b>P-bpy2</b> und <b>P-bpy3</b> .....  | 96  |
| <b>Tabelle 18:</b> Synthese der bipyridinfunktionalisierten Polymere und Nanopartikel.....  | 97  |
| <b>Tabelle 19:</b> Analytische Daten des Prepolymers <b>P-DMA<sub>46</sub></b> und des Diblockcopolymers <b>P-dpa1</b> .....  | 99  |
| <b>Tabelle 20:</b> Synthese und analytische Daten der 2,2'-dpa-funktionalisierten Nanopartikel <b>NP-dpa1</b> und des zugehörigen Precursorpolymers <b>P-dpa1</b> .....   | 100 |
| <b>Tabelle 21:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-Pro1</b> , <b>P-Pro2</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.....  | 117 |
| <b>Tabelle 22:</b> Analytische Daten der Nanopartikel <b>NP-Pro1</b> , <b>NP-Pro2</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.....  | 119 |
| <b>Tabelle 23:</b> Intermolekulare, asymmetrische Modell-Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd mit Cyclohexanon im wässrigen Medium, katalysiert durch <b>P-Pro2</b> und <b>NP-Pro2</b> .....  | 122 |
| <b>Tabelle 24:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-Pro1</b> , <b>P-Pro2</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.....  | 124 |
| <b>Tabelle 25:</b> Analytische Daten der Nanopartikel <b>NP-Pro1</b> , <b>NP-Pro2</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.....  | 125 |
| <b>Tabelle 26:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-MM1</b> bis <b>P-MM3</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.....  | 145 |
| <b>Tabelle 27:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-MM4</b> und <b>P-MM4a</b> und der zugehörigen Precursorpolymere.....   | 147 |
| <b>Tabelle 28:</b> DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch <b>MM4</b> , <b>P-MM1</b> , <b>P-MM2</b> und <b>P-MM3</b> , in Wasser oder im wässrigen Medium.....   | 150 |
| <b>Tabelle 29:</b> DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch <b>P-MM4</b> und <b>P-MM4a</b> , in Wasser oder im wässrigen Medium.....  | 152 |
| <b>Tabelle 30:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-MM1</b> bis <b>P-MM4a</b> .....  | 154 |

---

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabelle 31:</b> DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch <b>MM4</b> und <b>P-MM1</b> bis <b>P-MM4a</b> , in Wasser oder im wässrigen Medium. ....  | 156 |
| <b>Tabelle 32:</b> Einfluss verschiedener Additive auf die Cu <sup>I</sup> /N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung des Liganden 2,2'-dpa in Acetonitril und unter Verwendung von <b>NP/P-dpa1</b> im wässrigen Medium..... | 161 |
| <b>Tabelle 33:</b> Einfluss unterschiedlicher Äquivalente Cyclohexanon auf die Cu <sup>I</sup> /N-Oxyl-katalysierte aerobe Oxidation von Benzylalkohol unter Verwendung von <b>NP-dpa1</b> im wässrigen Medium. ....  | 162 |
| <b>Tabelle 34:</b> Einfluss verschiedener Additive auf die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon unter Verwendung von <b>NP/P-Pro2</b> im wässrigen Medium.....   | 163 |
| <b>Abbildung 68 und Tabelle 35:</b> CAL-B katalysierte Esterhydrolyse von Benzylacetat unter Verwendung verschiedener Basen. ....   | 166 |
| <b>Tabelle 36:</b> Einstufige tandemkatalytische Eintopf-Reaktion, bestehend aus CAL-B-katalysierter Esterhydrolyse von Benzylacetat und Cu <sup>I</sup> /2,2'-dpa-katalysierter aerober Oxidation von Benzylalkohol im wässrigen Medium. ....              | 168 |
| <b>Tabelle 37:</b> CAL-B katalysierte Esterhydrolyse von 4-Nitrobenzylacetat im wässrigen Medium. ....  | 170 |
| <b>Tabelle 38:</b> Umsätze der Einzelreaktionen, zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen unter Verwendung von CAL-B, <b>NP-dpa1</b> und <b>NP-Pro2</b> . ....  | 171 |
| <b>Tabelle 39:</b> Substratscreening der einstufigen, dreifachen tandemkatalytischen Reaktion, katalysiert durch CAL-B, <b>NP1</b> und <b>NP2.1</b> . ....  | 174 |
| <b>Tabelle 40:</b> Umsätze der Einzelreaktionen, zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen unter Verwendung von CAL-B, <b>NP-dpa1</b> und <b>NP-Pro2</b> . ....  | 176 |
| <b>Tabelle 41:</b> Substratscreening der einstufigen, dreifachen tandemkatalytischen Reaktion, katalysiert durch CAL-B, <b>NP1</b> und <b>NP2.1</b> . ....  | 177 |
| <b>Tabelle 42:</b> Analytische Daten der thiolactonfunktionalisierten Polymere <b>P-TL1</b> und <b>P-TL2</b> . ....   | 180 |
| <b>Tabelle 43:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-bpy1a-b</b> , <b>P-bpy2</b> und <b>P-bpy3</b> . ....   | 182 |
| <b>Tabelle 44:</b> Synthese und analytische Daten der 2,2'-dpa-funktionalisierten Nanopartikel <b>NP-dpa1</b> und des zugehörigen Precursorpolymers <b>P-dpa1</b> . ....  | 183 |

---

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabelle 45:</b> Analytische Daten der Nanopartikel <b>NP-Pro1</b> , <b>NP-Pro2</b> und der zugehörigen Precursorpolymere. ....  | 184 |
| <b>Tabelle 46:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P-MM1</b> bis <b>P-MM4a</b> . ....  | 185 |
| <b>Tabelle 47:</b> DIELS-ALDER-Reaktion von Zimtaldehyd und Cyclopentadien, katalysiert durch <b>MM4</b> und <b>P-MM1</b> bis <b>P-MM4a</b> , in Wasser oder im wässrigen Medium. ....     | 186 |
| <b>Tabelle 48:</b> Umsätze der Einzelreaktionen, zweistufigen und dreistufigen tandemkatalytischen Eintopf-Reaktionen unter Verwendung von CAL-B, <b>NP-dpa1</b> und <b>NP-Pro2</b> . .... | 188 |
| <b>Tabelle 49:</b> Substratscreening der einstufigen, dreifachen tandemkatalytischen Reaktion, katalysiert durch CAL-B, <b>NP1</b> und <b>NP2.1</b> . ....                                 | 189 |
| <b>Tabelle 50:</b> Analytische Daten der in dieser Arbeit synthetisierten und verwendeten Poly(N,N-Dimethylacrylamid)e nach aufsteigendem Polymerisationsgrad. ....                        | 215 |

## 11.4 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung          | Bedeutung   |
|--------------------|---|
| 2,2'-dpa, dpa      | 2,2'-Dipyridylamin  |
| $^2J$ , $^3J$      | geminale Kopplung, vicinale Kopplung (NMR-Spektroskopie)                                      |
| ABNO               | 9-Azabicyclo[3.3.1]nonan- <i>N</i> -Oxyl  |
| AIBN               | Azobis(isobutyronitril)   |
| ATRA               | Radikalische Atomtransferaddition (engl.: <i>atom transfer radical addition</i> )             |
| ATRP               | Radikalische Atomtransferpolymerisation (engl.: <i>atom transfer radical polymerization</i> ) |
| BINAS              | (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) (sulfoniert)                                    |
| BiPy, bpy          | Bipyridin   |
| Boc                | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl   |
| br                 | breites Signal (NMR-Spektroskopie)  |
| BuAc               | <i>n</i> -Butylacrylat  |
| <i>c</i>           | Konzentration (engl.: <i>concentration</i> )  |
| CALB               | Candida Antarctica Lipase B   |
| CBS-Reagenz        | COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reagenz  |
| CD <sub>3</sub> CN | Acetonitril, deuteriert   |
| CDCl <sub>3</sub>  | Chloroform, deuteriert  |
| cEF                | engl: <i>complete environmental factor</i>  |
| <i>cmc</i>         | kritische Mizellbildungskonzentration<br>(engl.: <i>critical micelle concentration</i> )      |
| CS <sub>2</sub>    | Kohlenstoffdisulfid   |
| CuBr, CuCl, CuOTf  | Kupfer(I)-bromid, Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(I)-triflat  |
| $\mathcal{D}$      | Dispersität   |
| DBAD               | Di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylat   |

---

|                |   |
|----------------|---|
| DEGMA          | Diethylenglykolmethylethermethacrylat   |
| DFT            | Dichtefunktionaltheorie   |
| $d_h$          | Hydrodynamischer Durchmesser  |
| DLS            | Dynamische Lichtstreuung (engl.: <i>dynamic light scattering</i> )                        |
| DMAP           | 4-(Dimethylamino)pyridin  |
| DMF            | <i>N,N</i> -Dimethylformamid  |
| DMSO           | Dimethylsulfoxid  |
| E-Faktor       | Umweltfaktor, engl.: <i>environmental factor</i>  |
| eq.            | Äquivalente (engl.: <i>equivalents</i> )  |
| <i>er</i>      | Enantiomerenverhältnis (engl.: <i>enantiomeric ratio</i> )                                |
| ESI            | Elektrospray-Ionisation   |
| g, mg, $\mu$ g | Gramm, Milligramm, Mikrogramm   |
| Gew-%          | Gewichtsprozent   |
| GPC            | Gelpermeationschromatographie   |
| grad.          | gradient  |
| h              | Stunde(n)   |
| HDDA           | 1,6-Hexandioldiacrylat  |
| <i>i</i> -Pr   | <i>iso</i> -Propyl  |
| L, mL, $\mu$ L | Liter, Milliliter, Mikroliter   |
| LCST           | untere kritische Lösungstemperatur (engl.: <i>lower critical solution temperature</i> )   |
| LiBr           | Lithiumbromid   |
| L-Pro          | L-Prolin  |
| LS             | LEWIS-Säure   |
| LUMO           | Niedrigstes unbesetztes Molekülorbital, engl.: <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> |
| m              | Multipllett (NMR-Spektroskopie)   |
| M, mM, $\mu$ M | molar, millimolar, mikromolar   |

---

|                          |   |
|--------------------------|---|
| MCM-41                   | <i>engl.: Mobil Composition of Matter No. 41</i>  |
| Me                       | Methyl  |
| MeOD, CD <sub>3</sub> OD | Methanol, deuteriert  |
| MeOH, CH <sub>3</sub> OH | Methanol  |
| MHz, Hz                  | Megahertz, Hertz  |
| min                      | Minute  |
| mm                       | Millimeter  |
| MOF                      | Metallorganische Gerüstverbindung, <i>engl.: metal-organic framework</i>                |
| mol-%                    | Molprozent  |
| mol, mmol, μmol          | Mol, Millimol, Mikromol   |
| MS                       | Massenspektrometrie; Molsieb  |
| n.b.                     | nicht bestimmt  |
| <i>n</i> -Bu             | <i>n</i> -Butyl   |
| NCS                      | <i>N</i> -Chlor-Succinimid  |
| nm                       | Nanometer   |
| NMI                      | <i>N</i> -Methylimidazol  |
| NMP                      | Nitroxid-vermittelte Polymerisation ( <i>engl.: nitroxide-mediated polymerization</i> ) |
| NMR                      | Kernmagnetische Resonanz ( <i>engl.: nuclear magnetic resonance</i> )                   |
| NP                       | Nanopartikel  |
| Nu                       | Nucleophil  |
| OKR                      | Oxidative kinetische Racematspaltung ( <i>engl.: oxidative kinetic resolution</i> )     |
| P                        | Polymer   |
| PDI                      | Polydispersitätsindex   |
| PDMS                     | Poly(Dimethylsiloxan)   |

---

|                           |   |
|---------------------------|---|
| PEG                       | Poly(ethylenglykol)   |
| PMMA                      | Polymethylmethacrylat   |
| PPh <sub>3</sub>          | Triphenylphosphan   |
| ppm                       | engl.: <i>parts per million</i>   |
| PS                        | Polystyrol  |
| PTFE                      | Poly(Tetrafluorethylen)   |
| q                         | Quartett (NMR-Spektroskopie)  |
| quant.                    | quantitativer Umsatz  |
| quin                      | Quintett (NMR-Spektroskopie)  |
| RAFT                      | Reversible Additions-Fragmentierungs-Kettenübertragungs-Polymerisation (engl.: <i>reversible addition-fragmentation chain transfer</i> )                                      |
| Rh-TsDPEN                 | [ <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(Amino-κ <i>N</i> )-1,2-diphenylethyl]-4-methylbenzolsulfonamidato-κ <i>N</i> ]chloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1,3,5-trimethylbenzol]-rhodium |
| RT                        | Raumtemperatur  |
| s                         | Singulett (NMR-Spektroskopie)   |
| SAMP                      | (( <i>S</i> )-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin   |
| sEF                       | engl.: <i>simple environmental factor</i>   |
| SPS                       | Lösungsmitteltrocknungsanlage<br>(engl.: <i>solvent purification system</i> )   |
| stat.                     | statistisch   |
| sxt                       | Sextett (NMR-Spektroskopie)   |
| <i>T</i>                  | Temperatur  |
| <i>t</i> -, <i>tert</i> - | tertiär   |
| <i>t</i> ; <i>t</i>       | Zeit; Triplett (NMR-Spektroskopie)  |
| <i>t</i> -Bu              | <i>tert</i> -Butyl  |
| TEMPO                     | 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidiny- <i>N</i> -oxyl  |

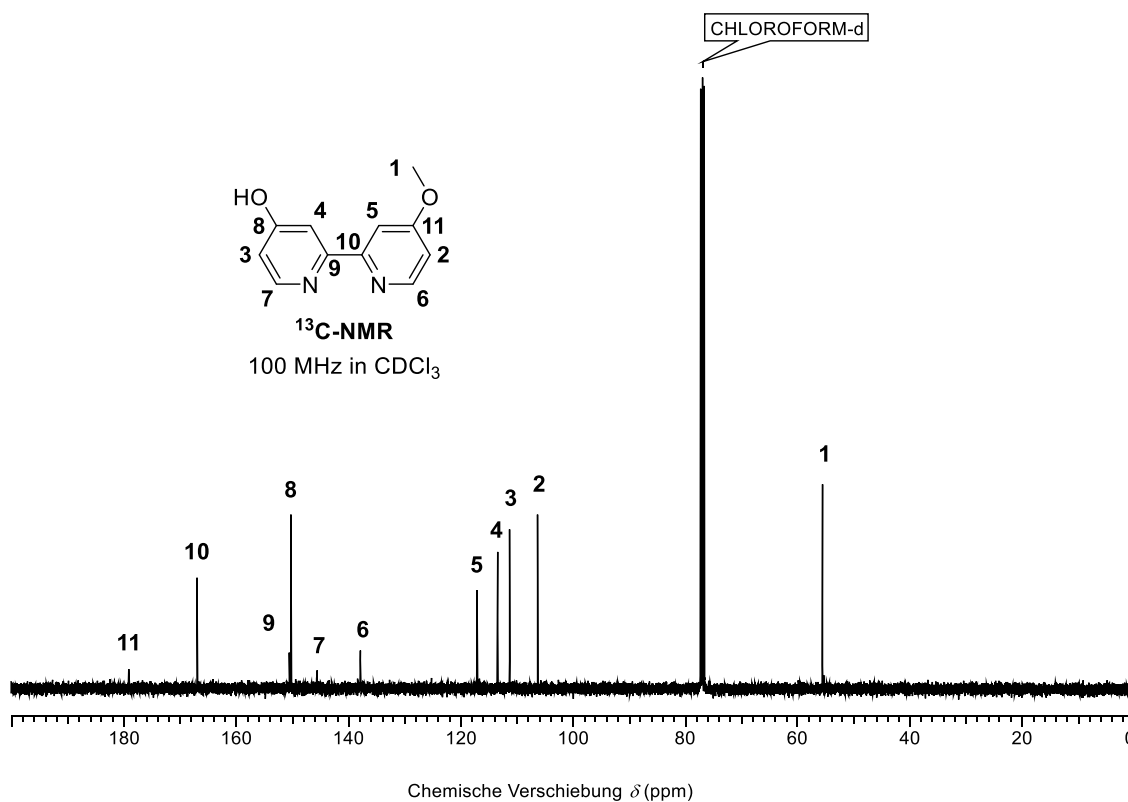
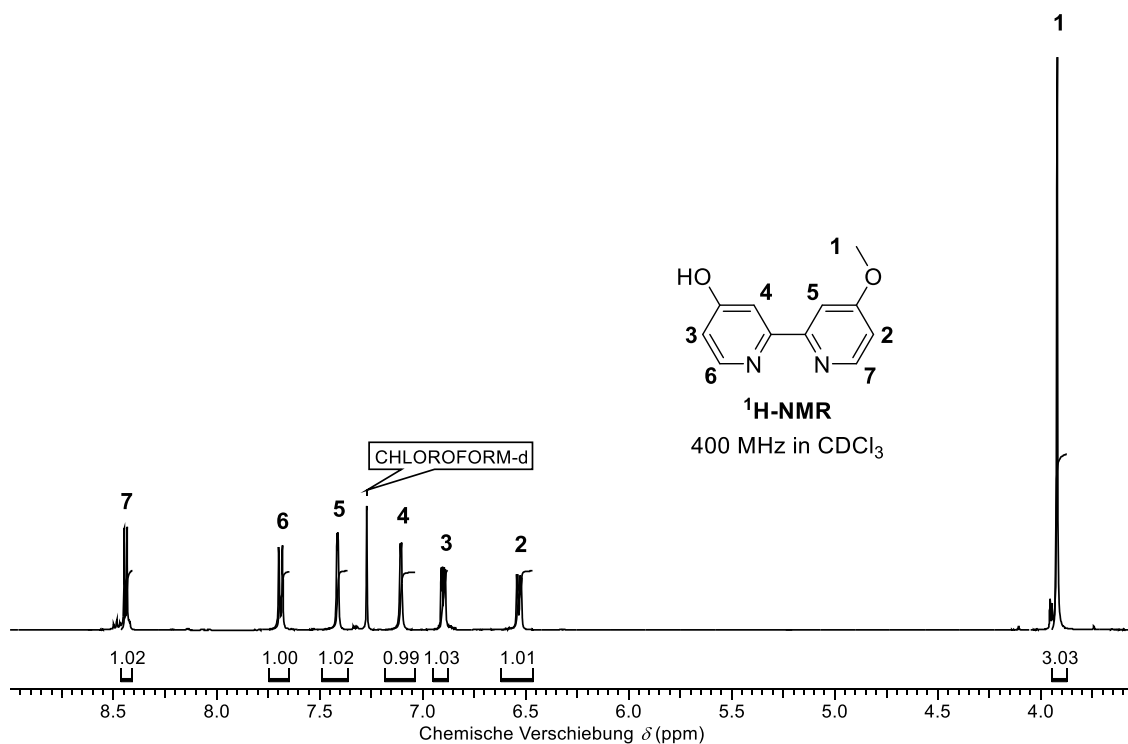
---

|        |  |
|--------|--|
| TEOS   | Tetraethylorthosilicat, Tetraethoxysilan                 |
| THF    | Tetrahydrofuran  |
| TPGS   | DL- $\alpha$ -Tocopherolmethoxypolyethylenglycolsuccinat |
| TPPTS  | Tri(natrium- <i>m</i> -sulfonatophenyl)phosphan          |
| VE     | vollentsalzt   |
| wässr. | wässrige Lösung  |

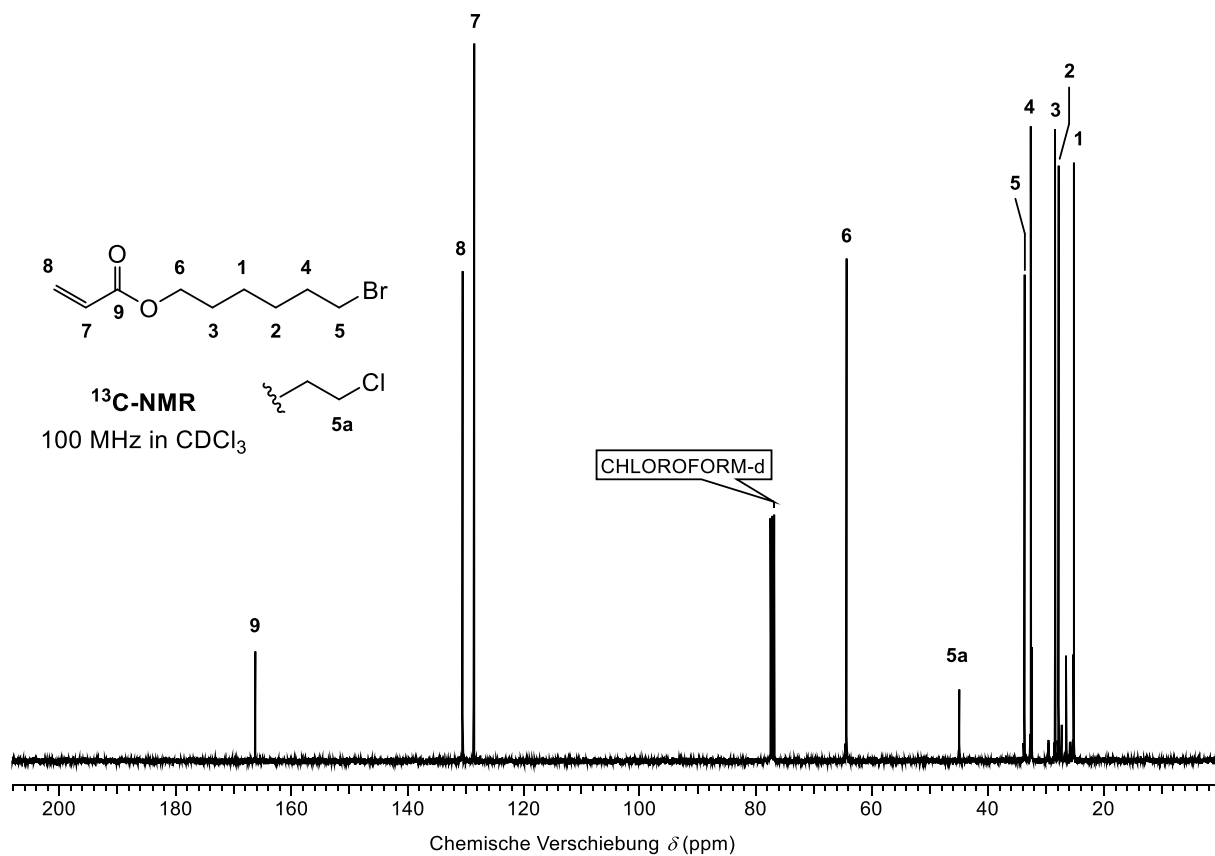
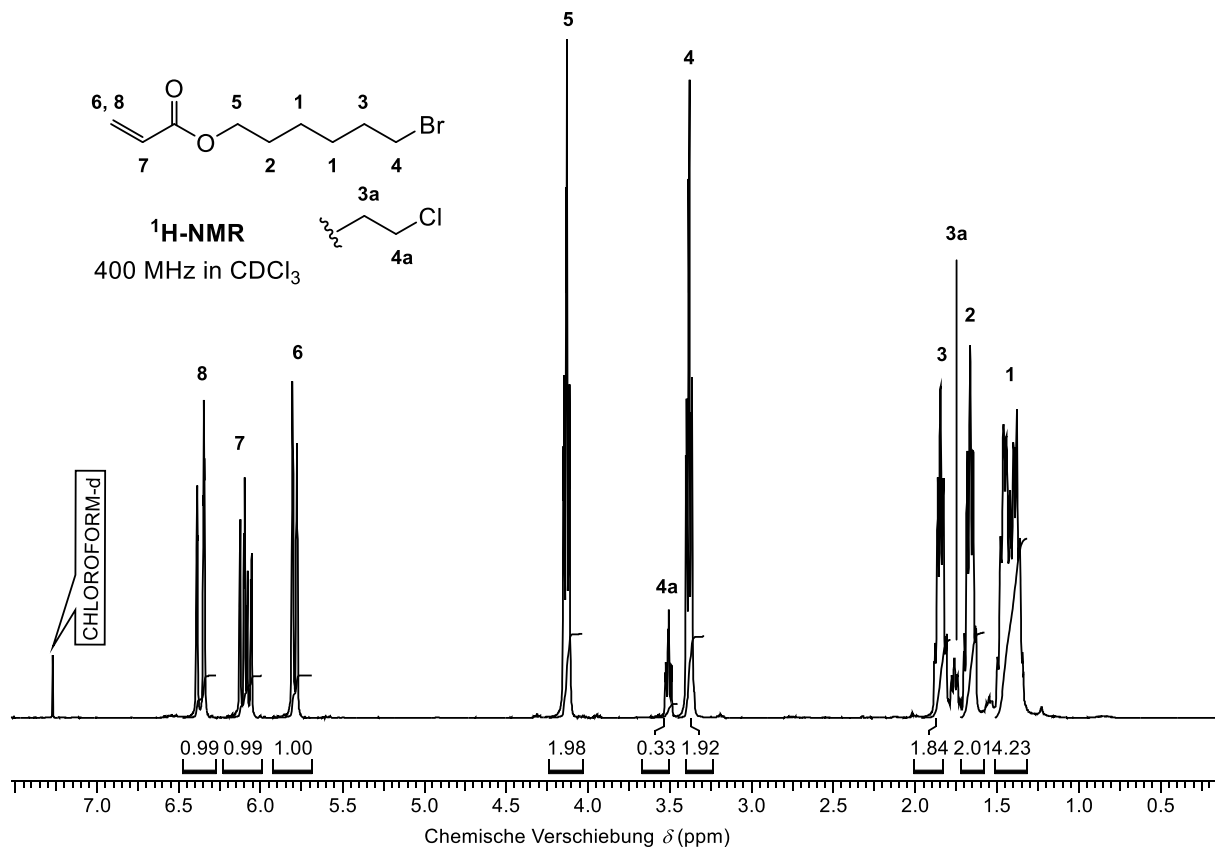


## 11.5 Spektrenverzeichnis

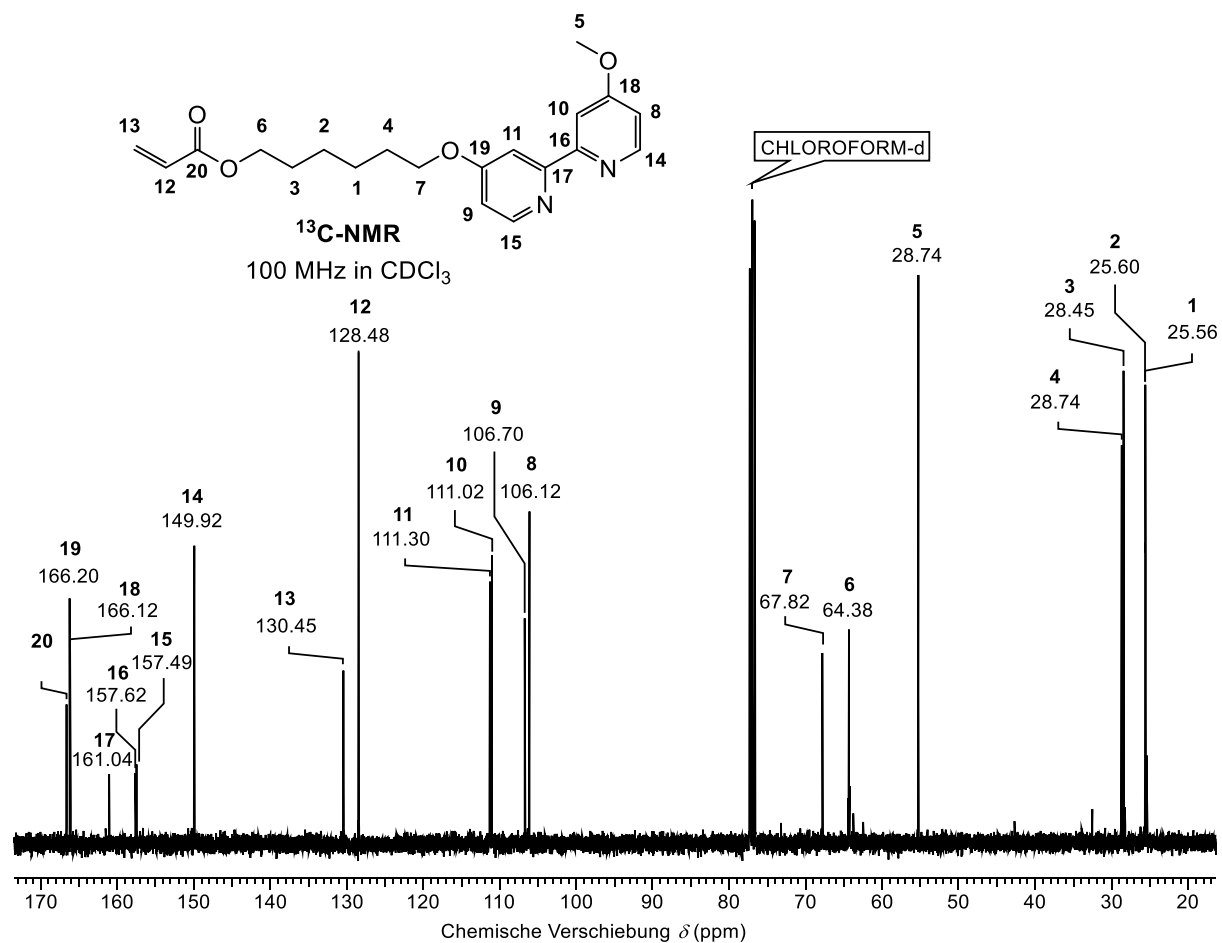
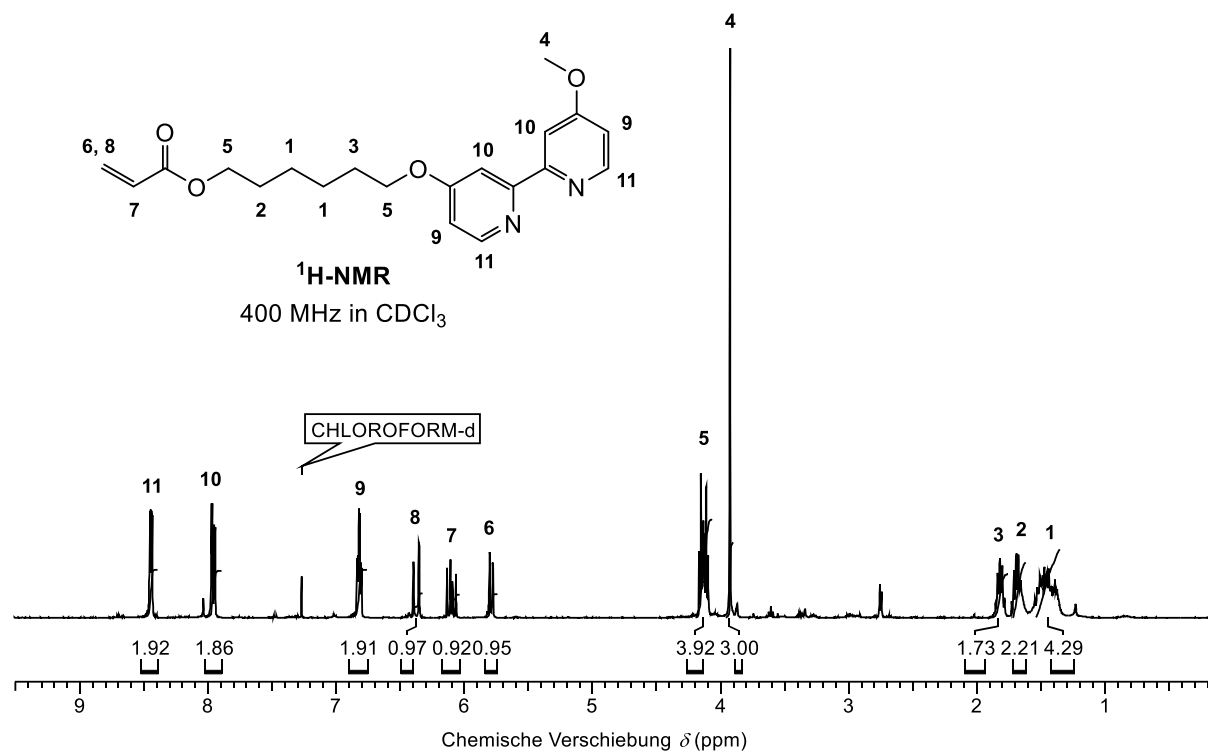
## 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin



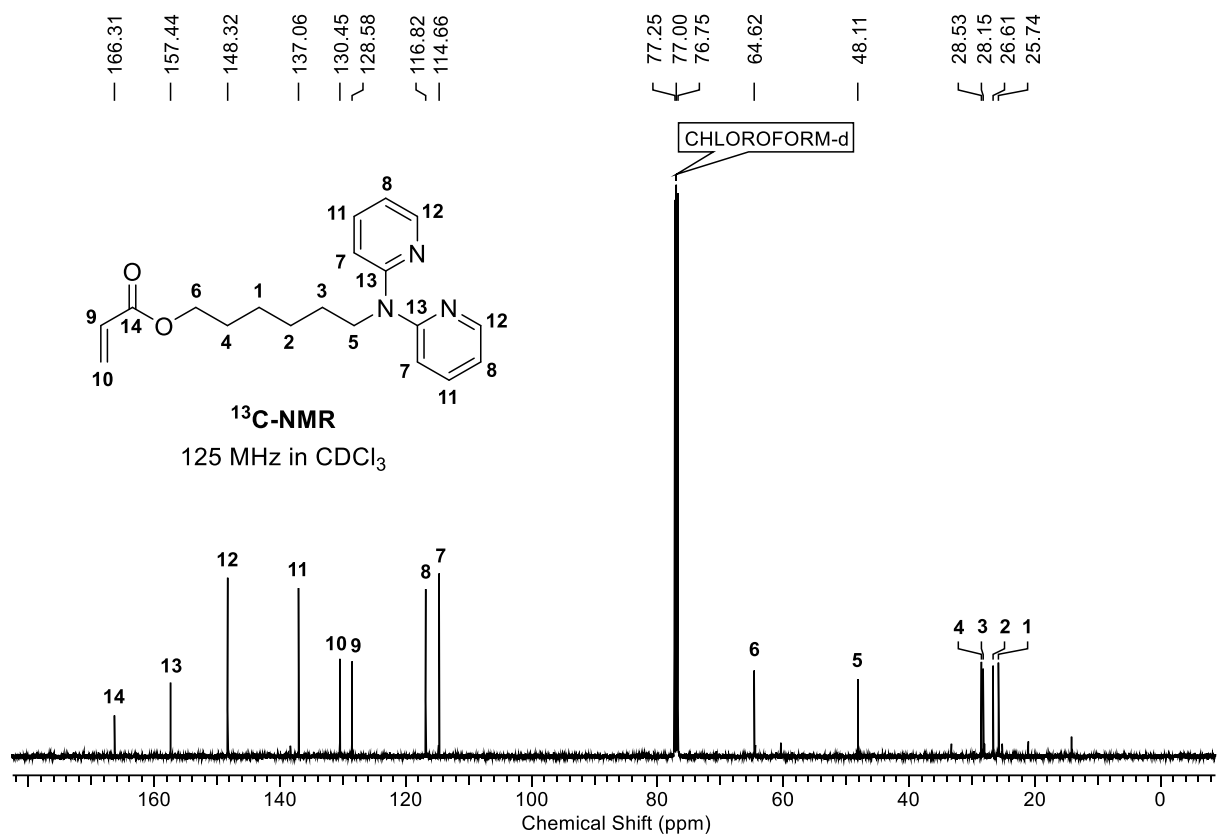
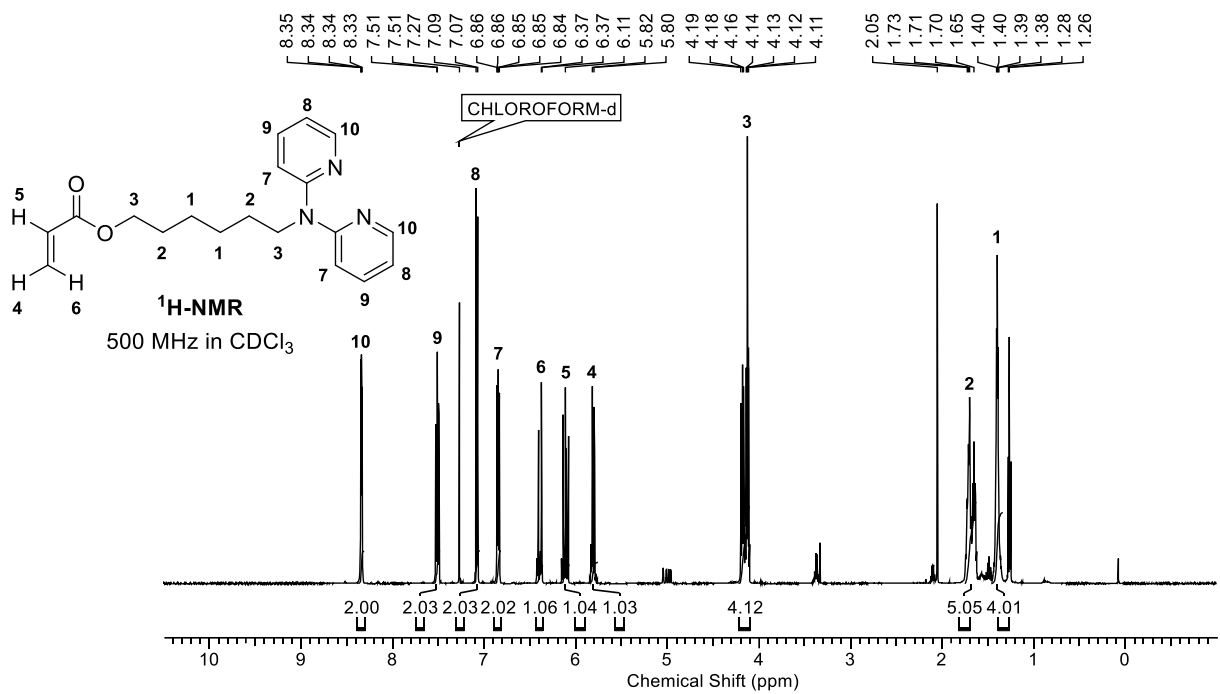
## 6-Bromhexylacrylat

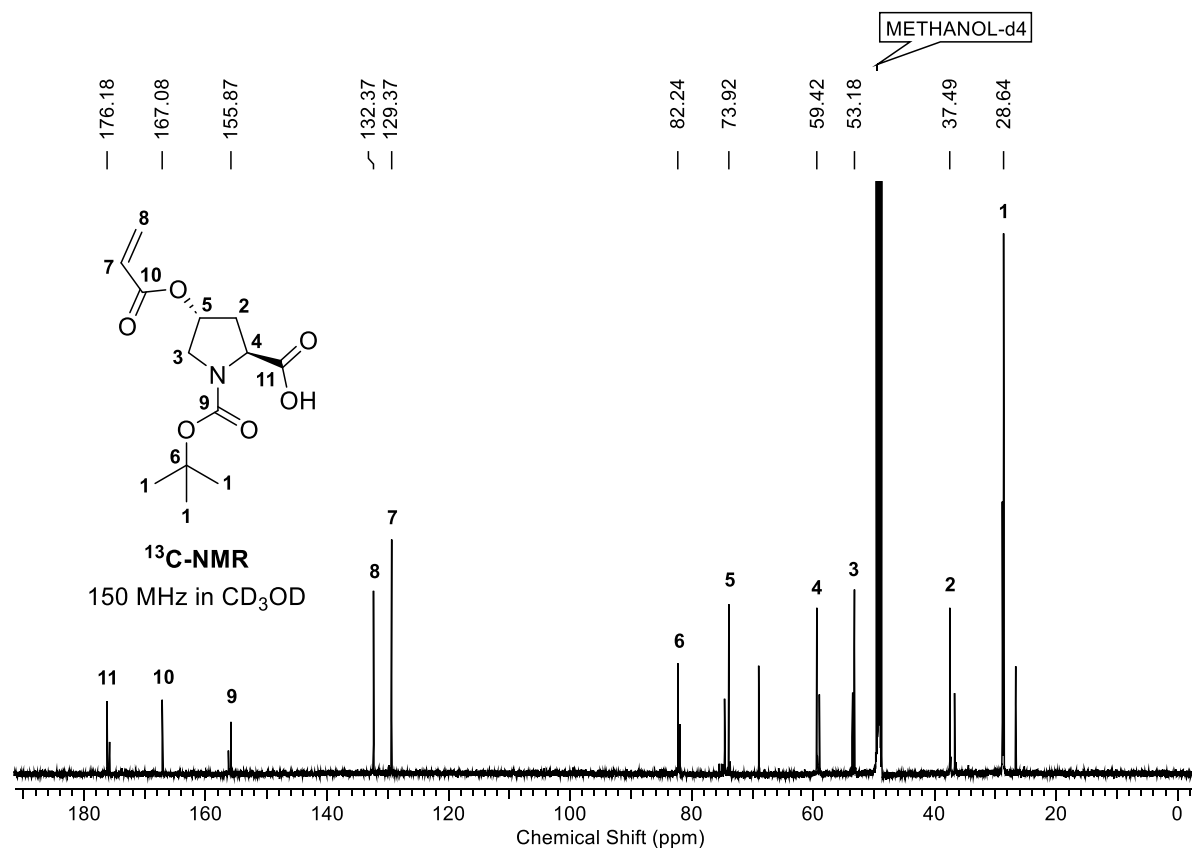
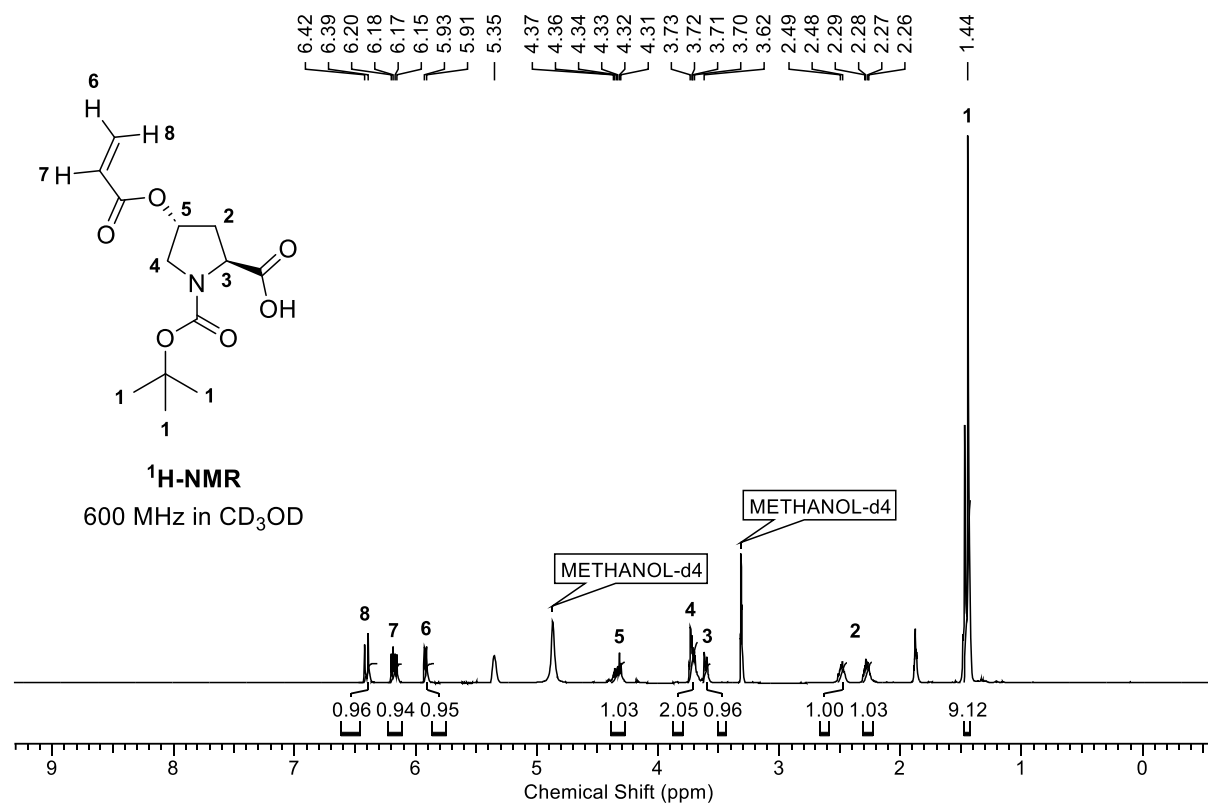


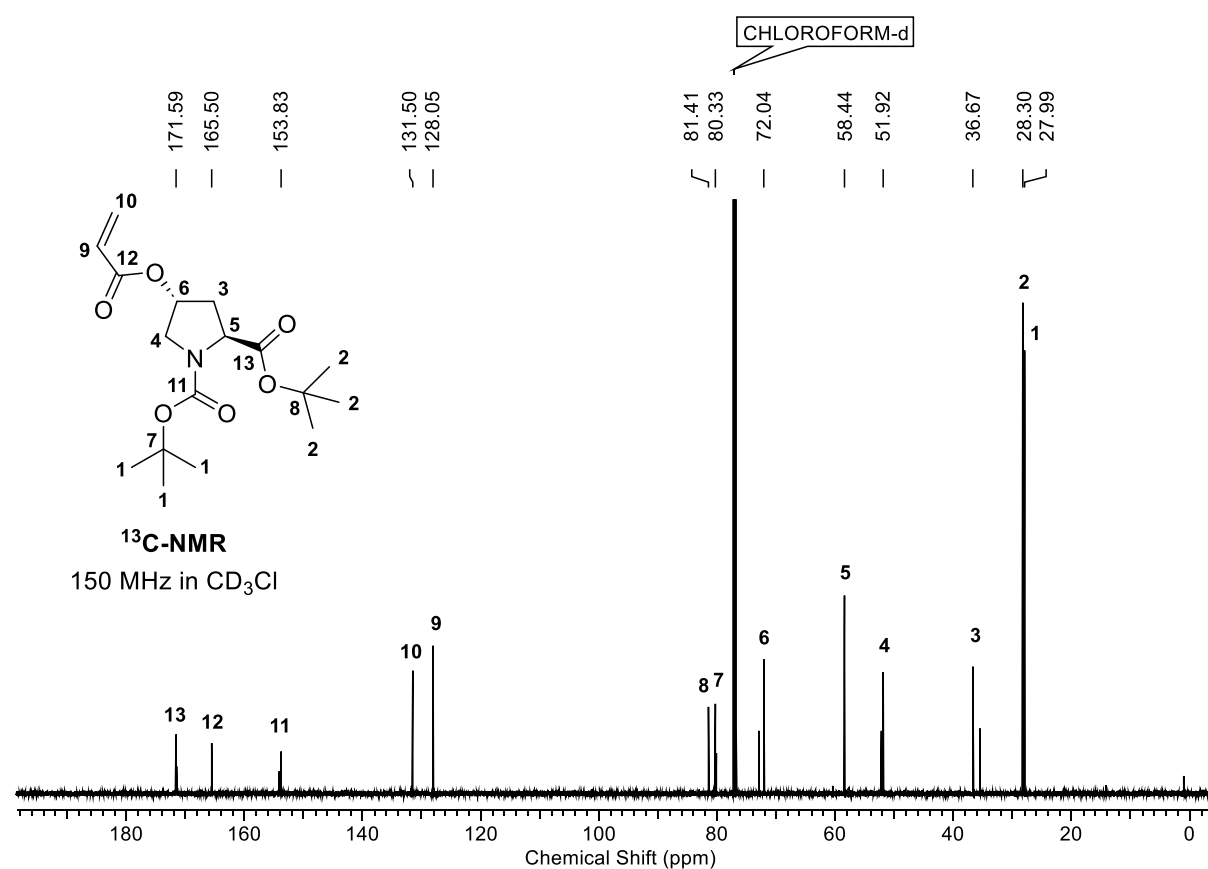
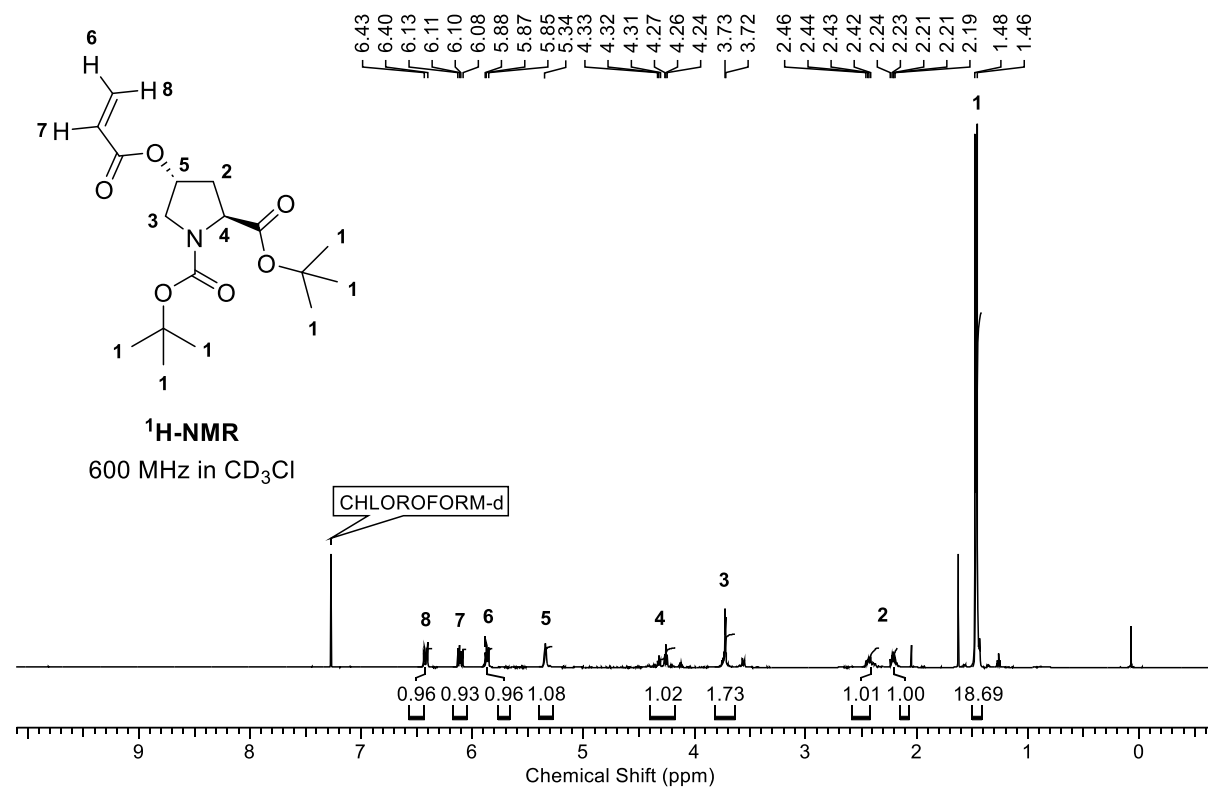
## 6-((4'-Methoxy-[2,2'-bipyridin]-4-yl)oxy)hexylacrylat

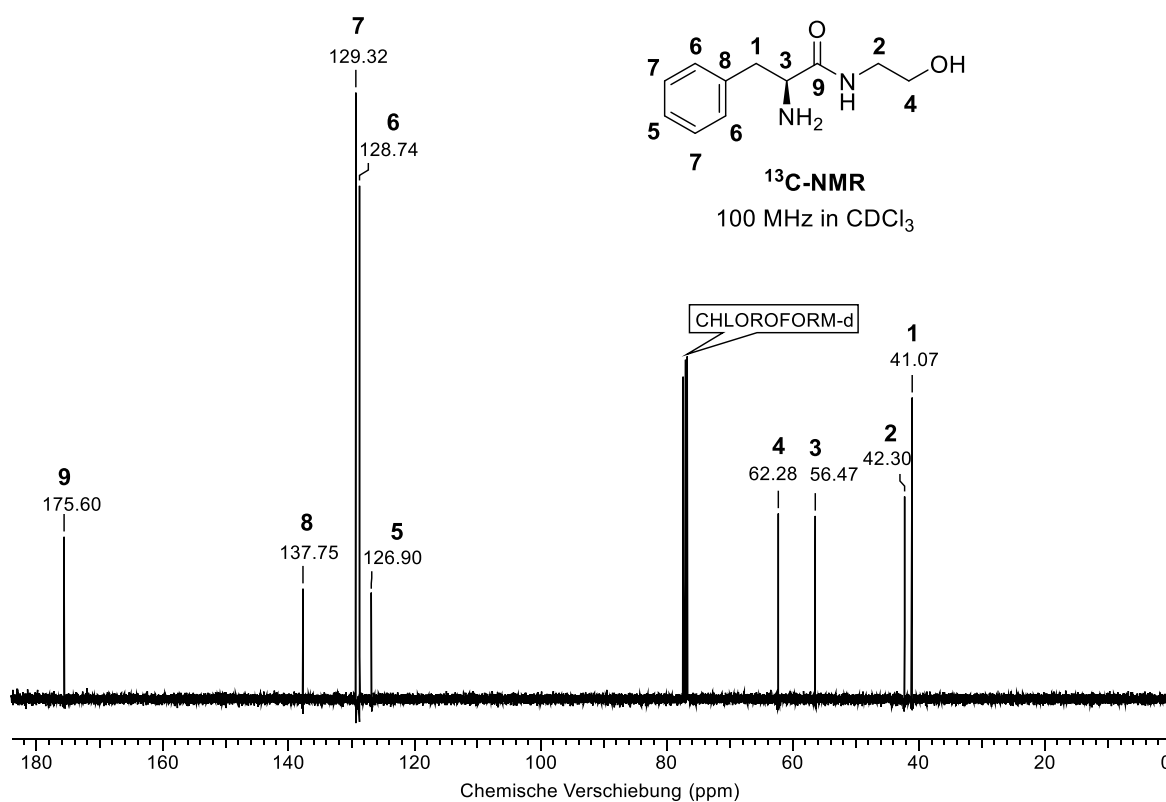
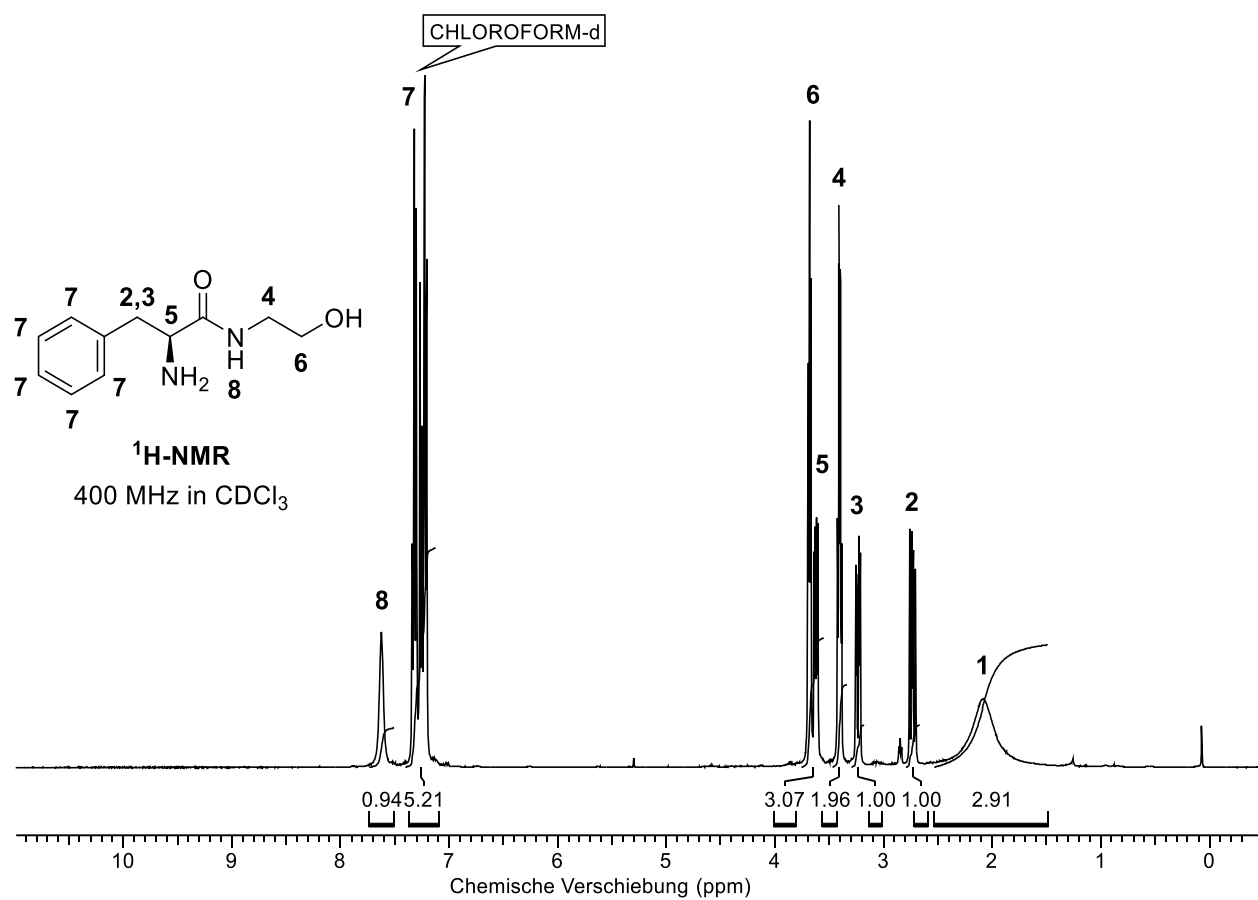


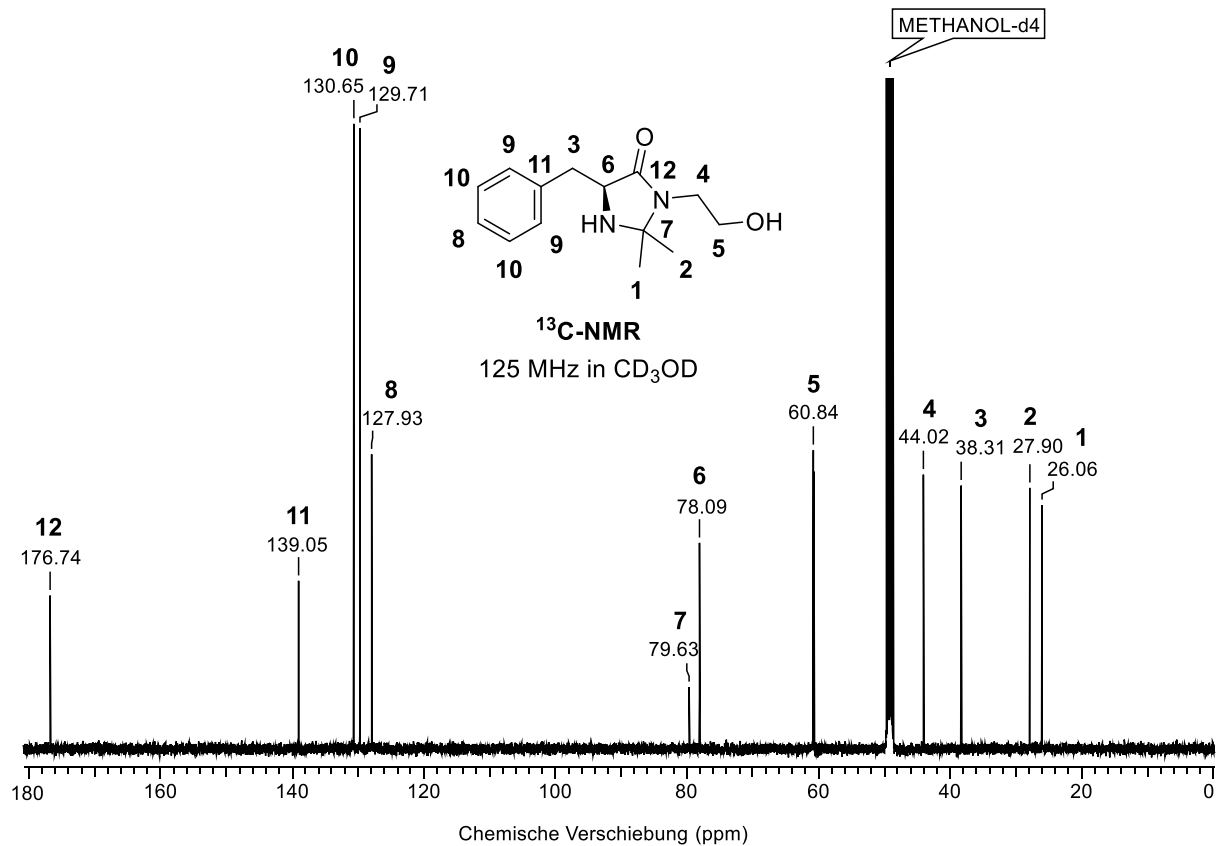
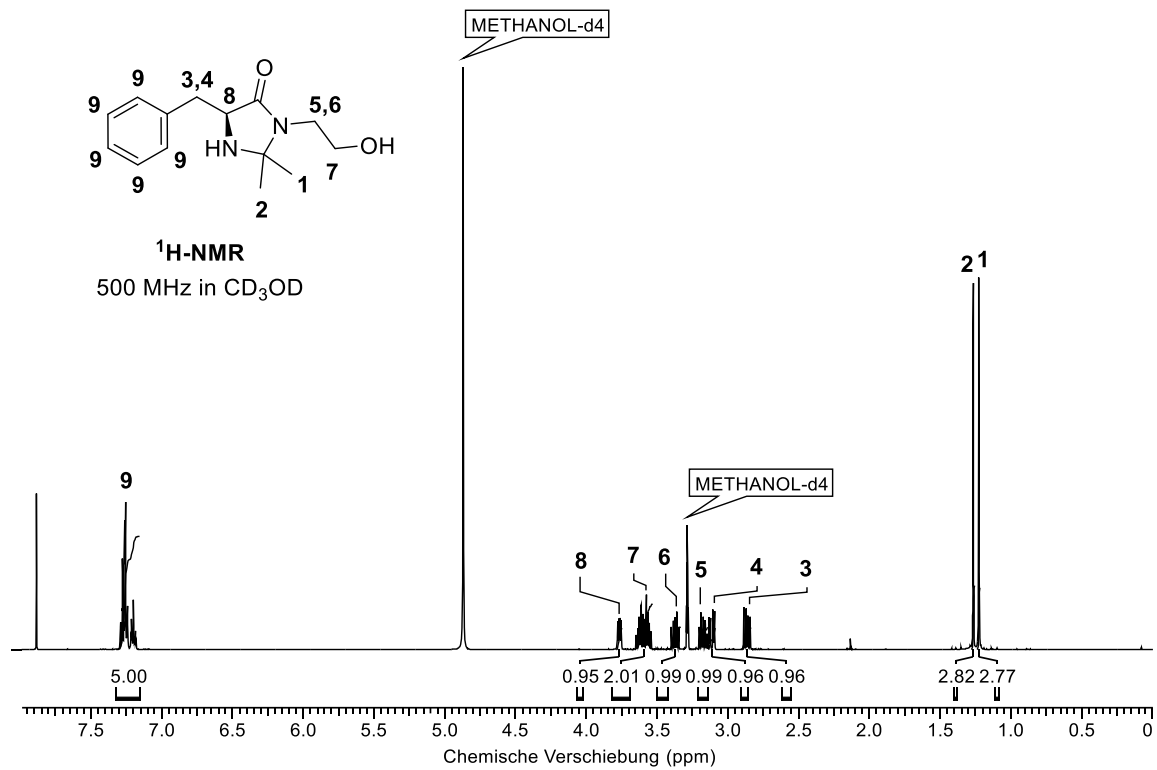
## 6-(Di(pyridin-2-yl)amino)hexylacrylat



**(2S,4R)-4-(Acryloyloxy)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carbonsäure**

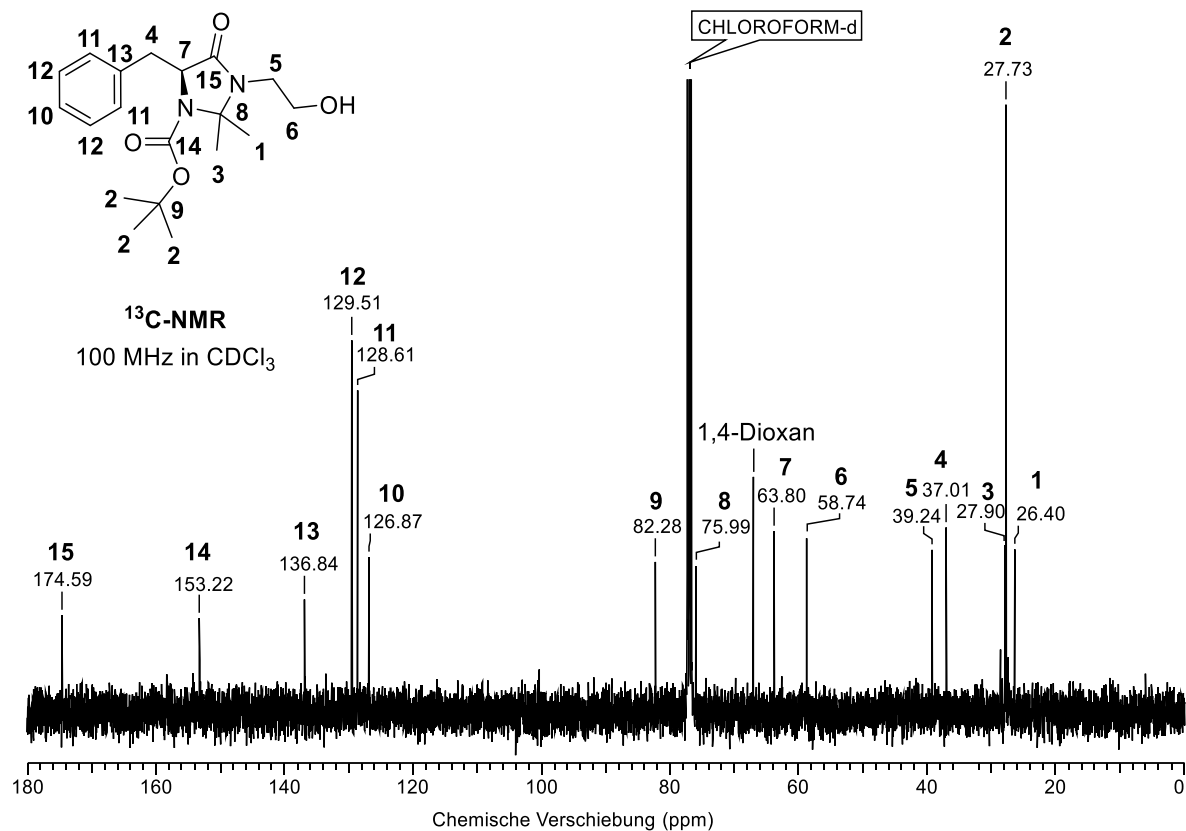
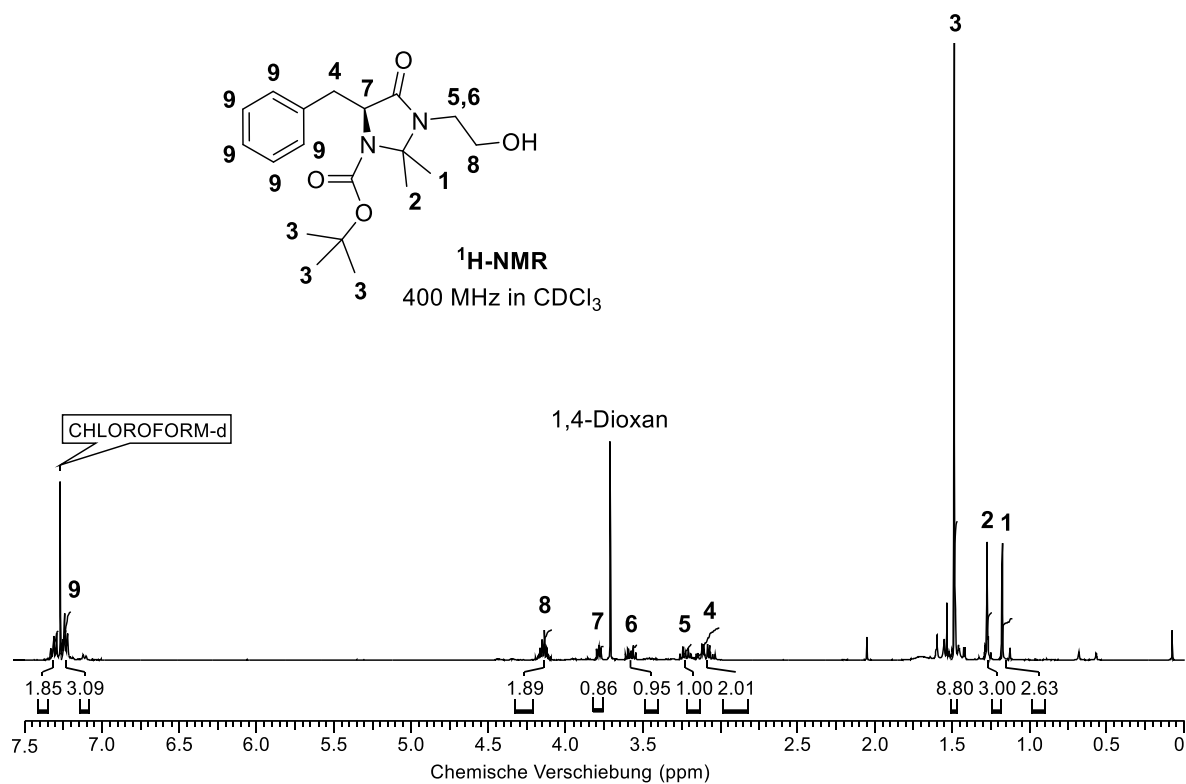
Di-*tert*-butyl-(2*S*,4*R*)-4-(acryloyloxy)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat

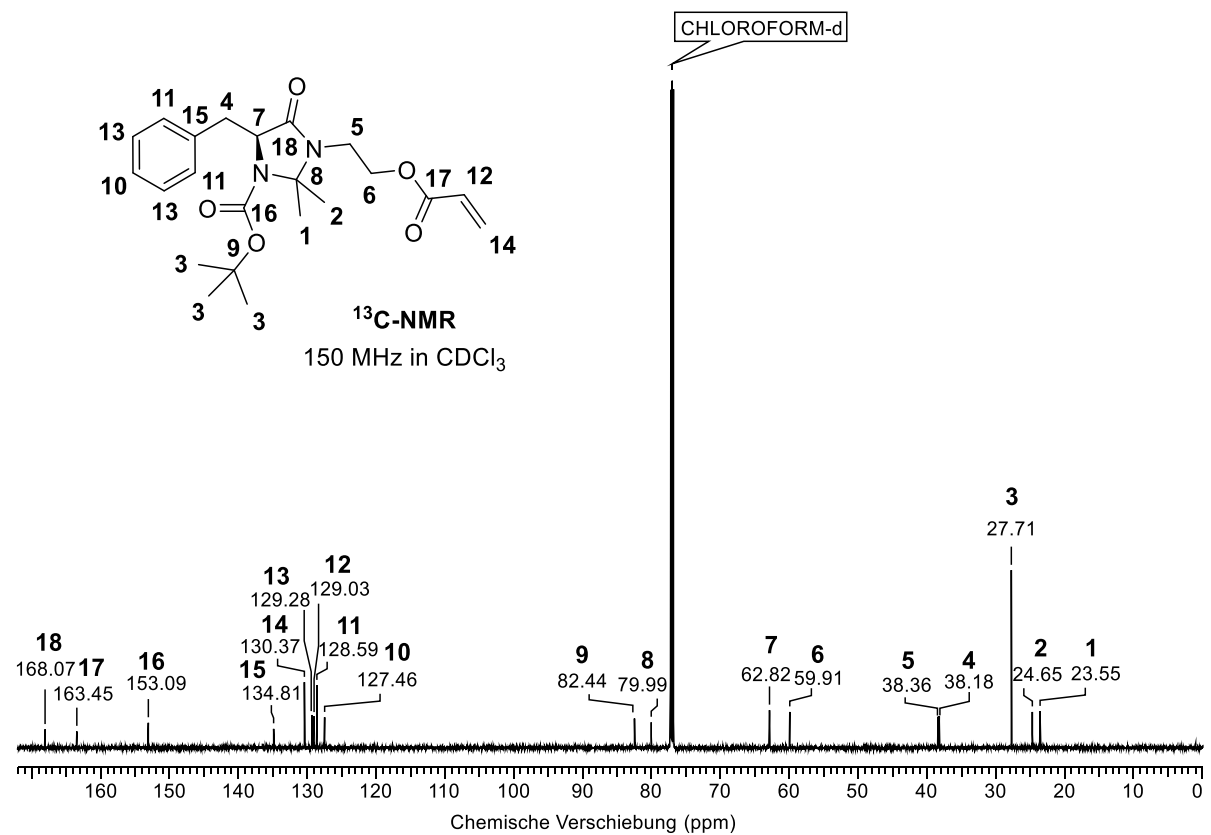
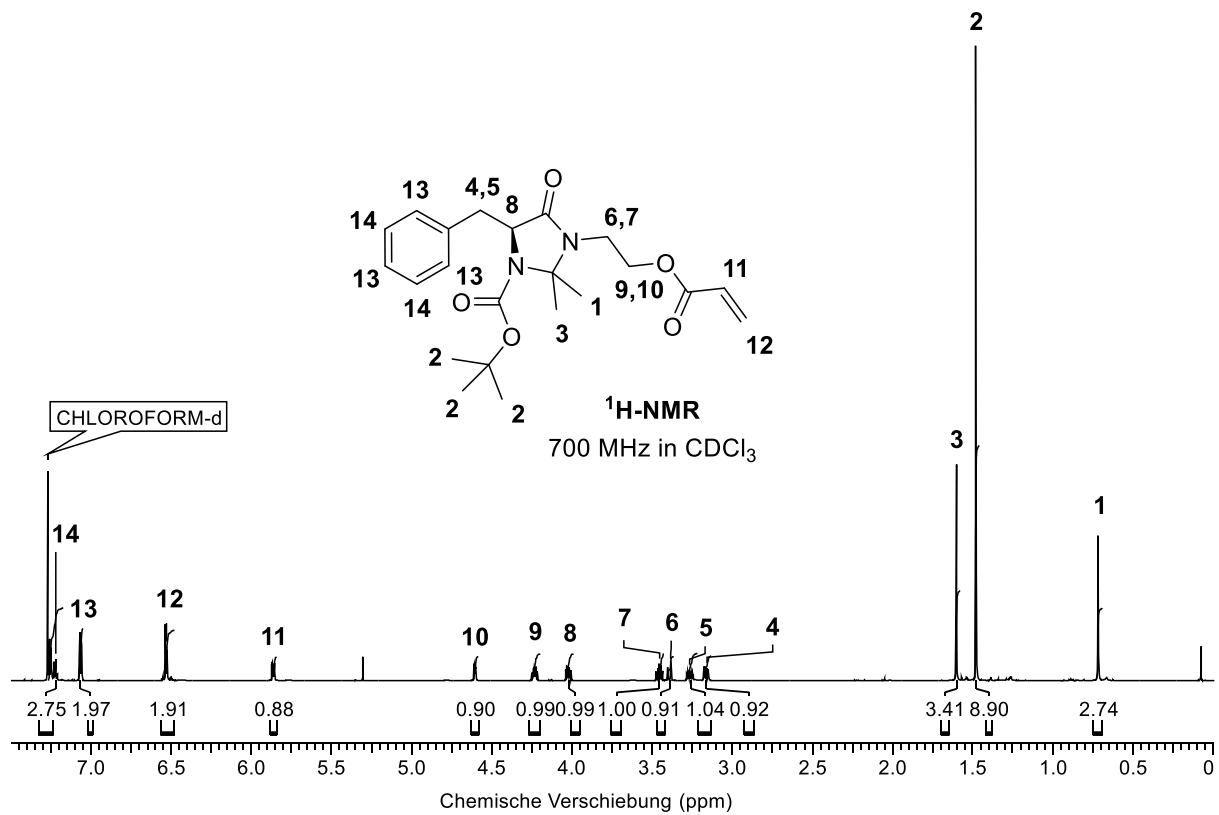
**(S)-2-Amino-N-(2-hydroxyethyl)-3-phenylpropanamid**

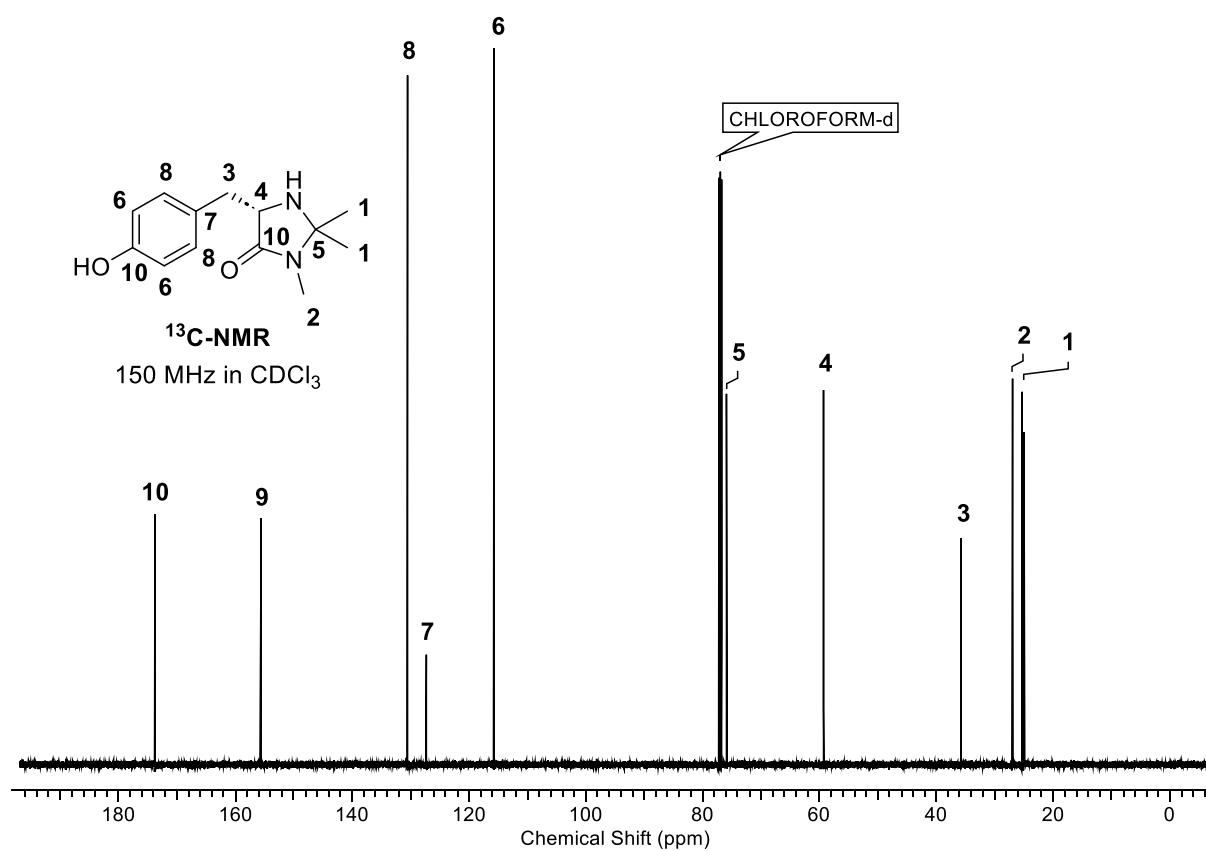
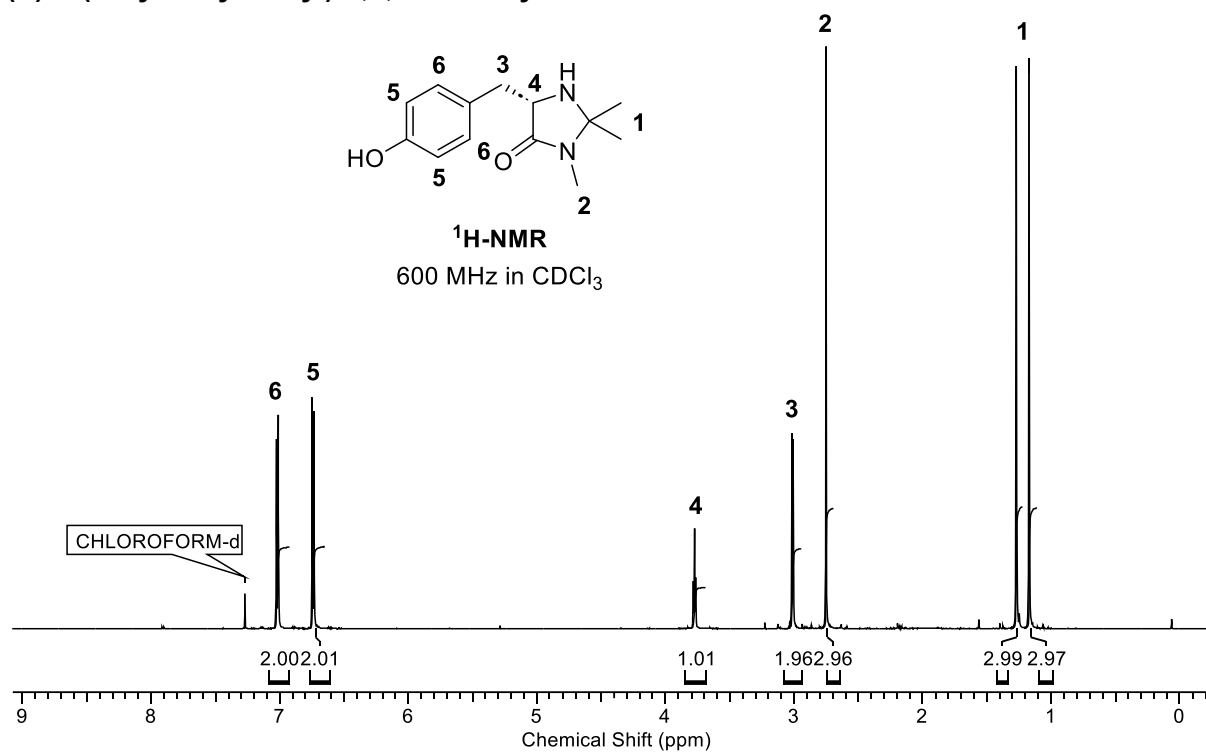
**(S)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on**

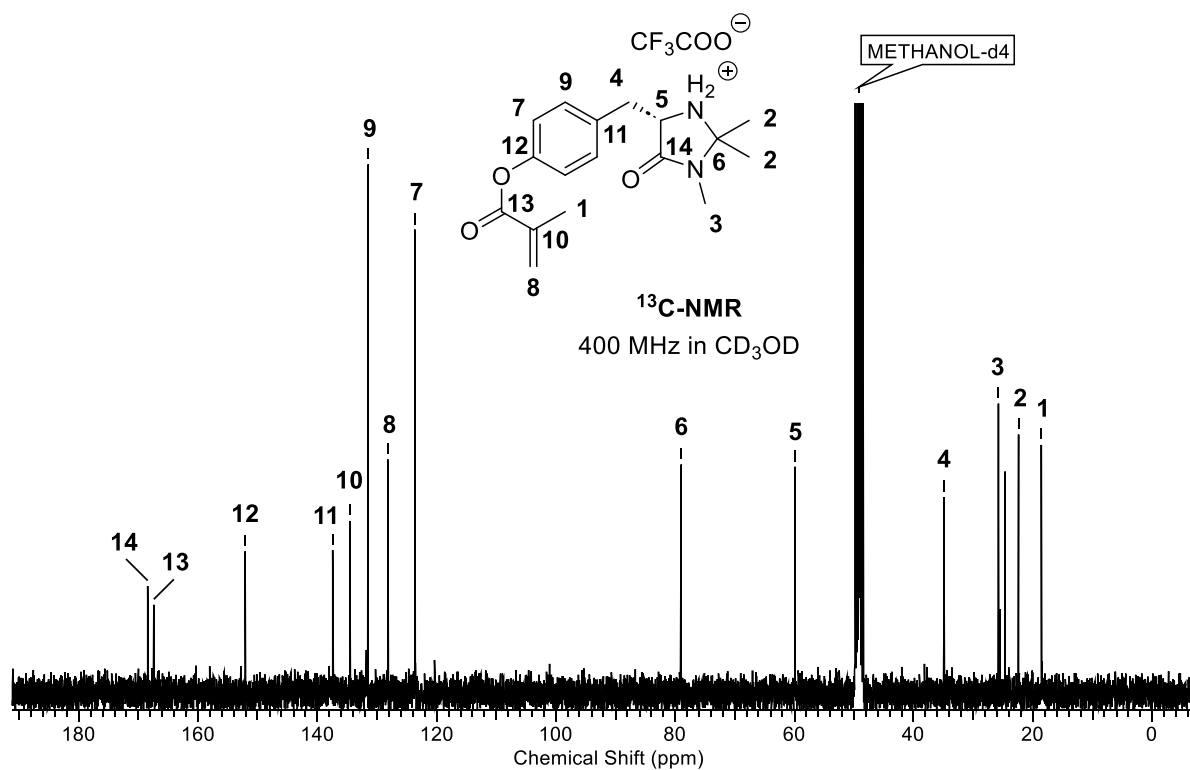
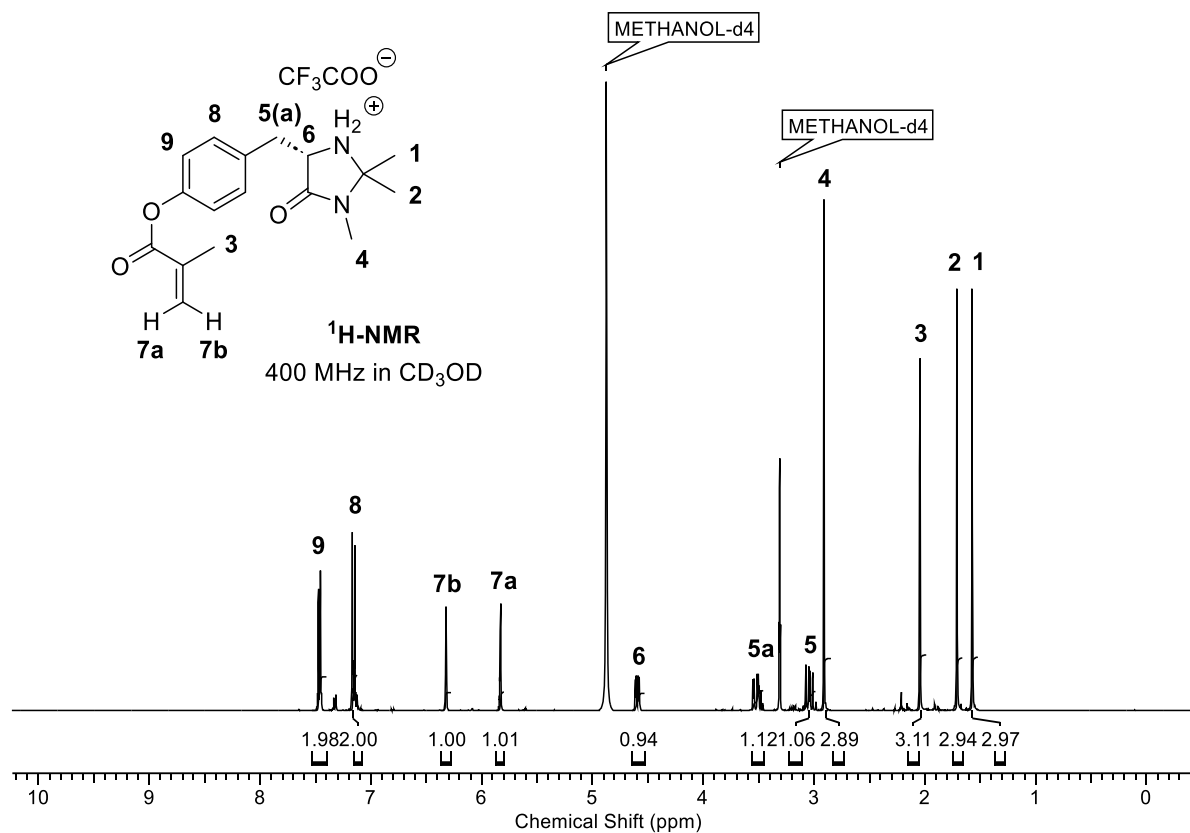


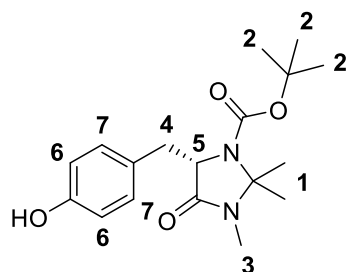
***N*-tert-butyl-(*S*)-5-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethylimidazolidinon-4-on**



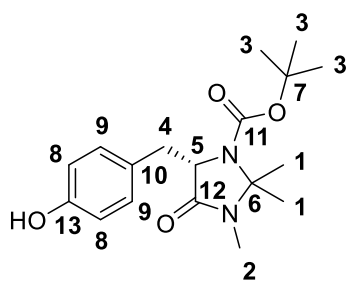
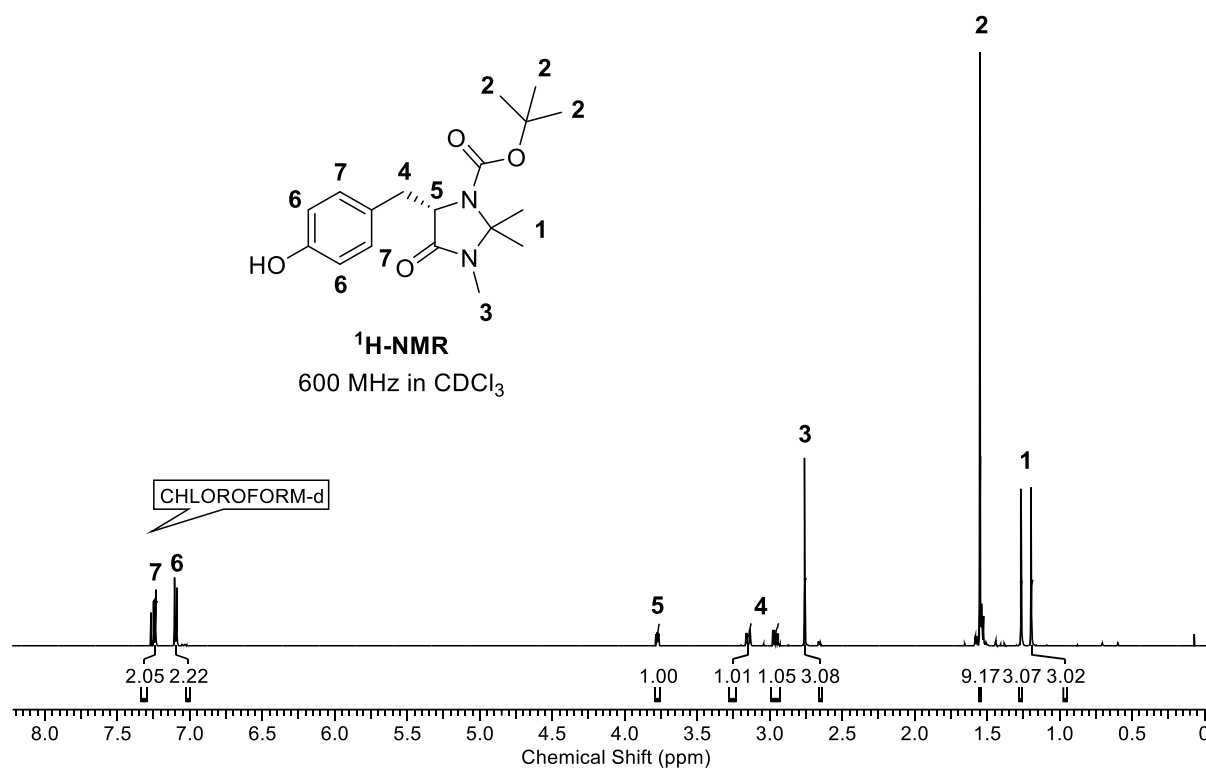
**N-Boc-(S)-3-(2-(Acryloyloxy)ethyl)-5-benzyl-2,2-dimethyl-4-oxolimidazolidinon**

**(S)-5-(4-Hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethylimidazolidinon-4-on**

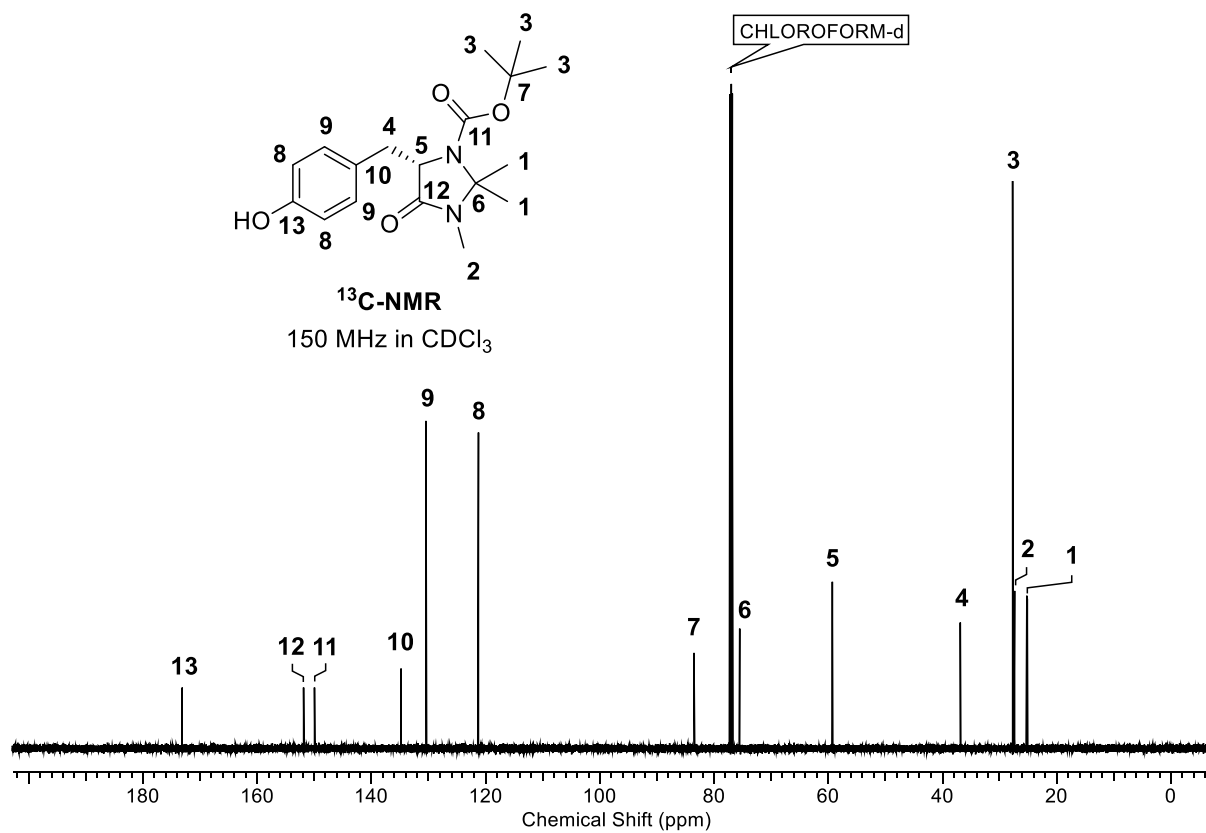
**(S)-5-(4-(methacryloyloxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxolimidazolidinon-1-ium-2,2,2-trifluoroacetat**

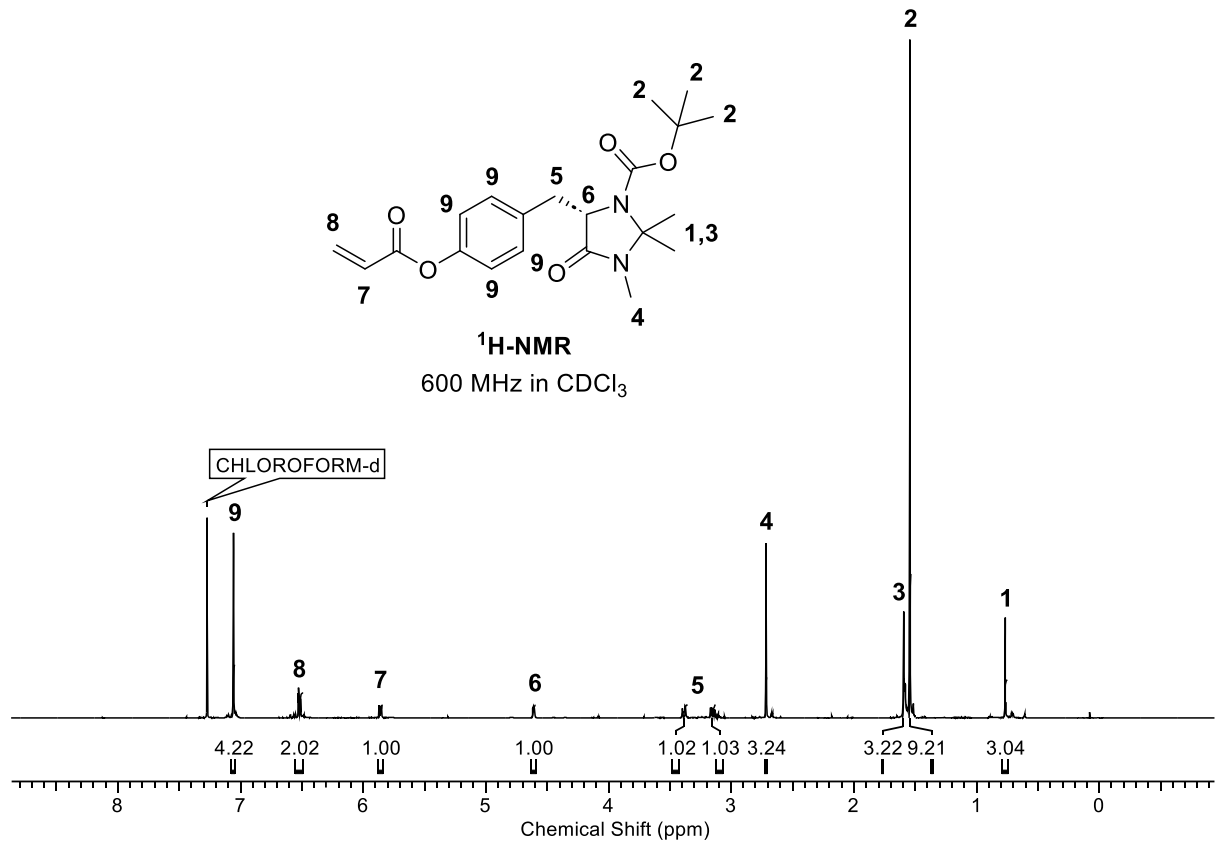
**tert-Butyl-(S)-5-(4-hydroxybenzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oxolimidazolidinon-1-carboxylat**

**<sup>1</sup>H-NMR**  
600 MHz in CDCl<sub>3</sub>

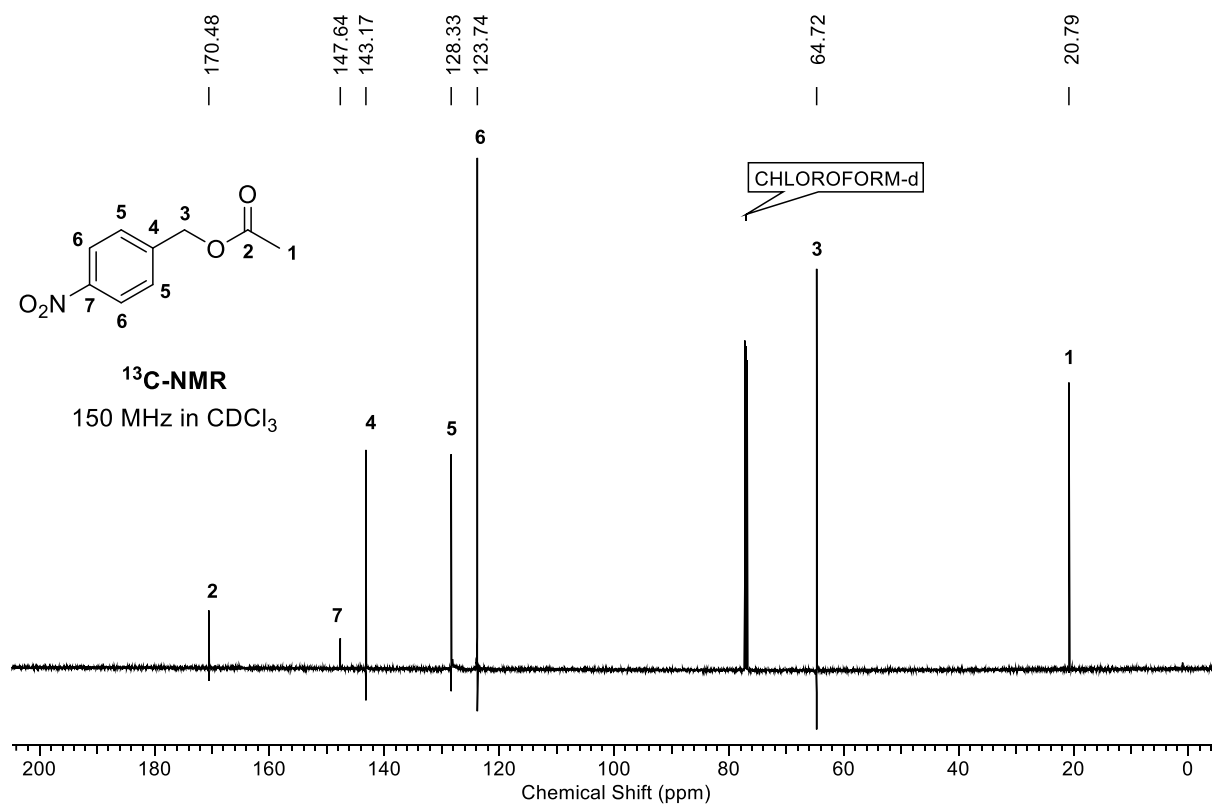
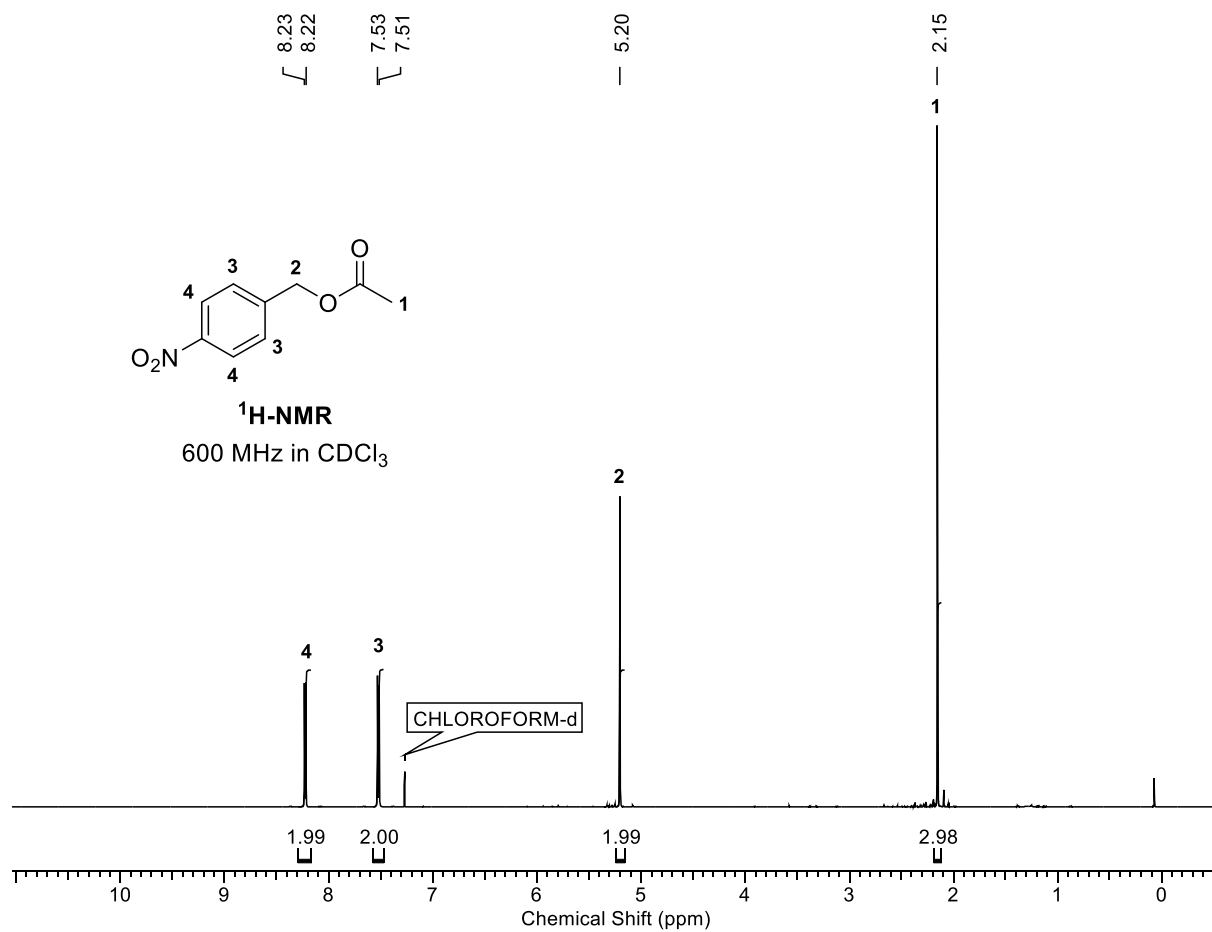


**<sup>13</sup>C-NMR**  
150 MHz in CDCl<sub>3</sub>

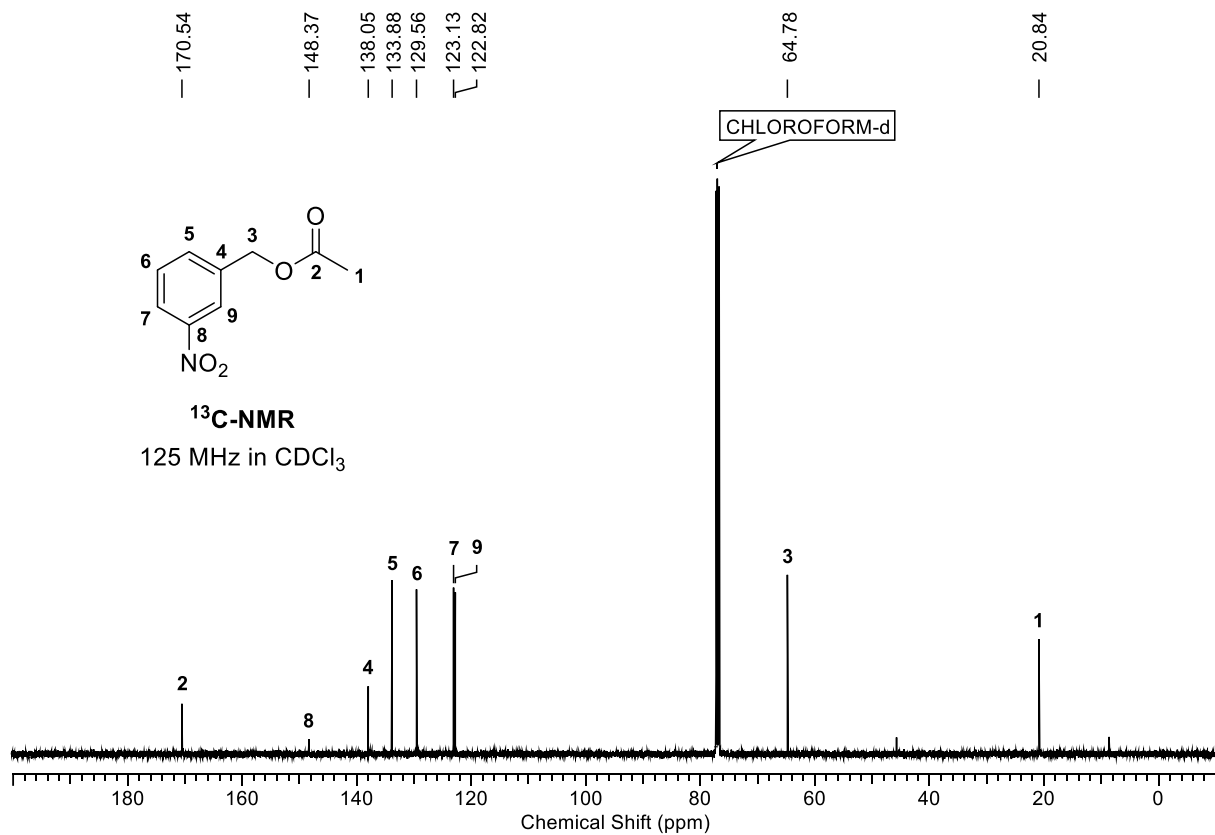
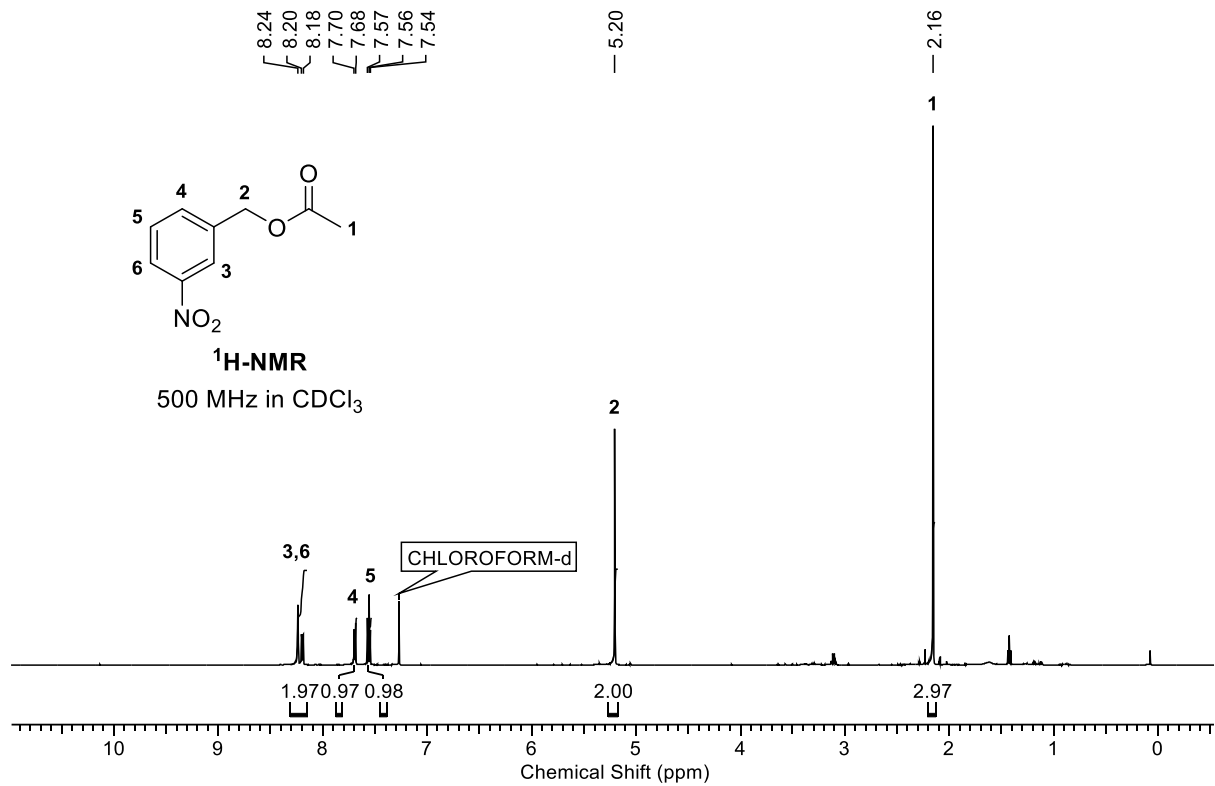


**tert-butyl-(S)-5-(4-(Acryloyloxy)benzyl)-2,2,3-trimethyl-4-oximidazolidinon-1-carboxylat**

## 4-Nitrobenzylacetat

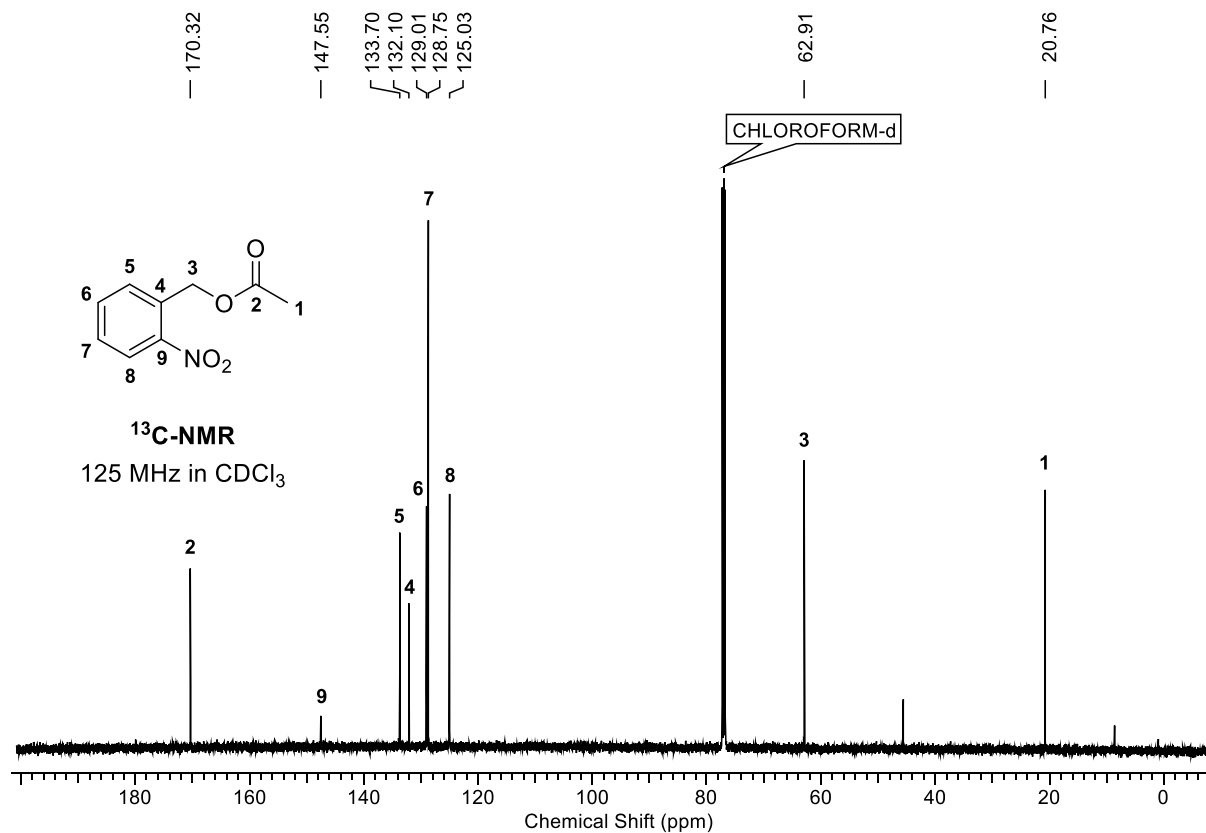
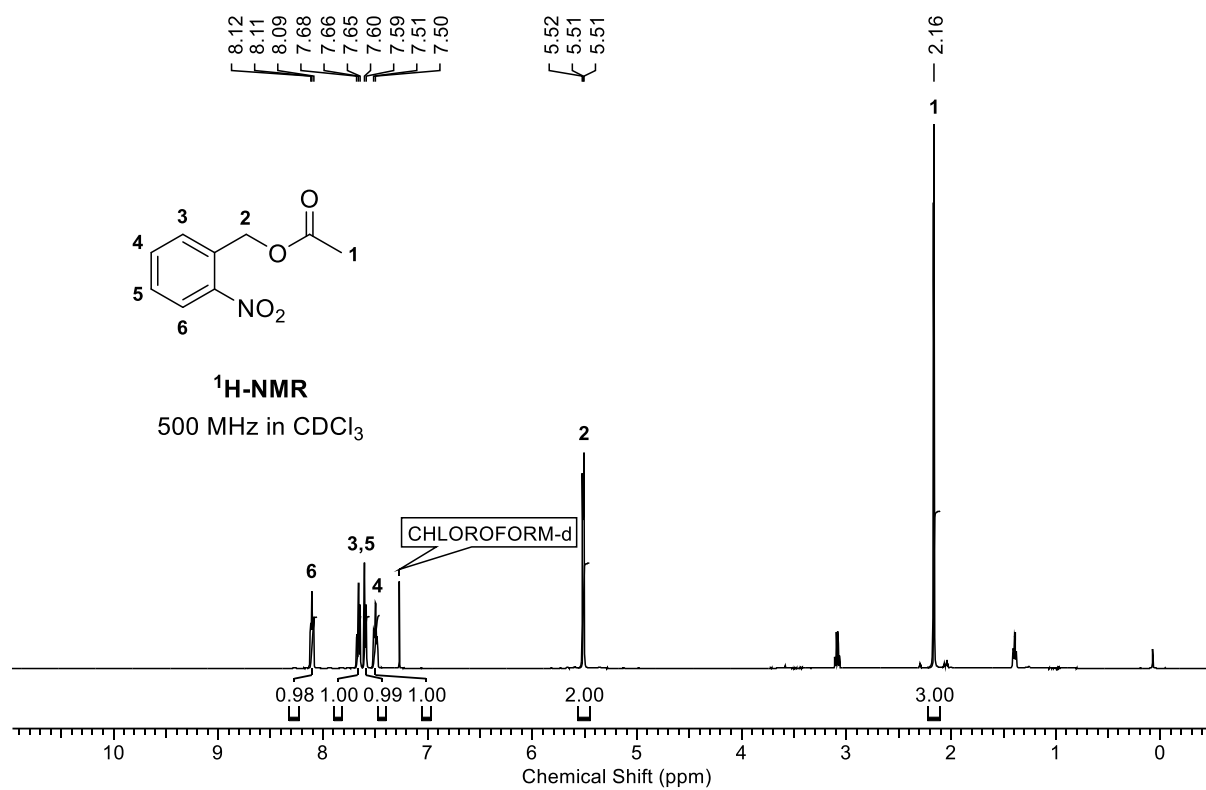


## 3-Nitrobenzylacetat

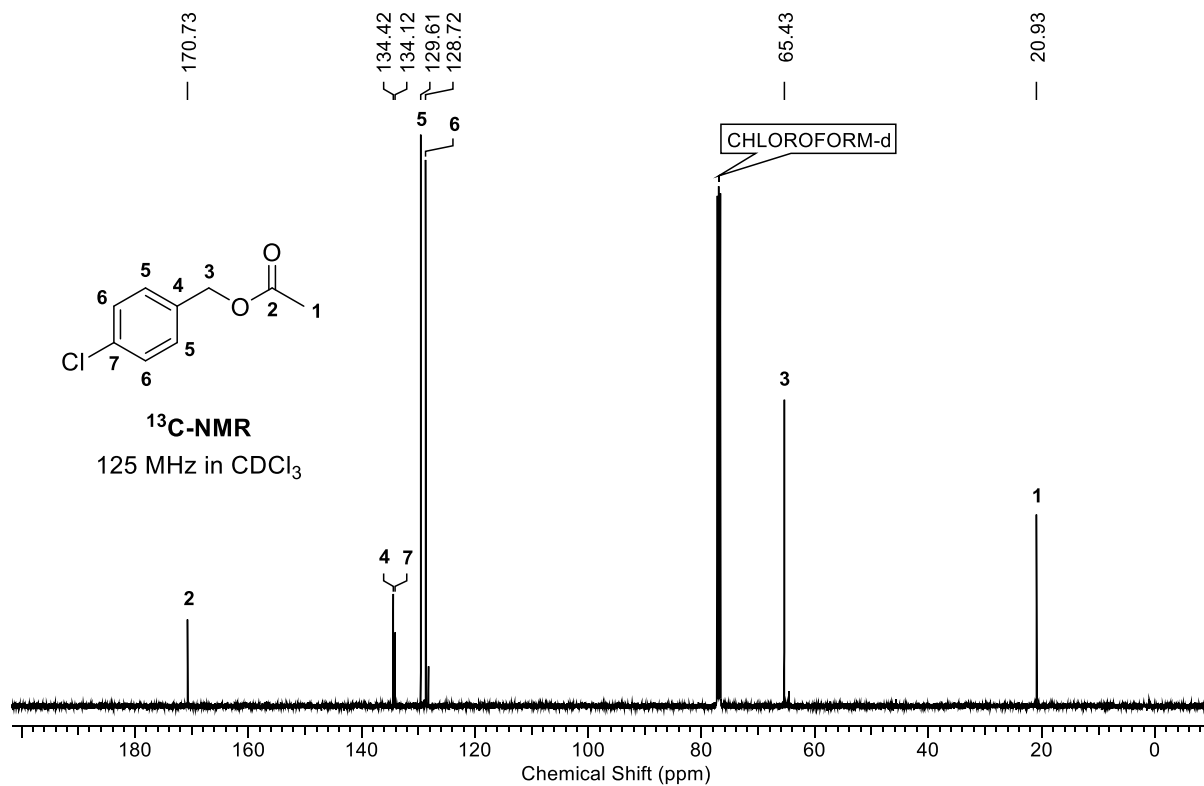
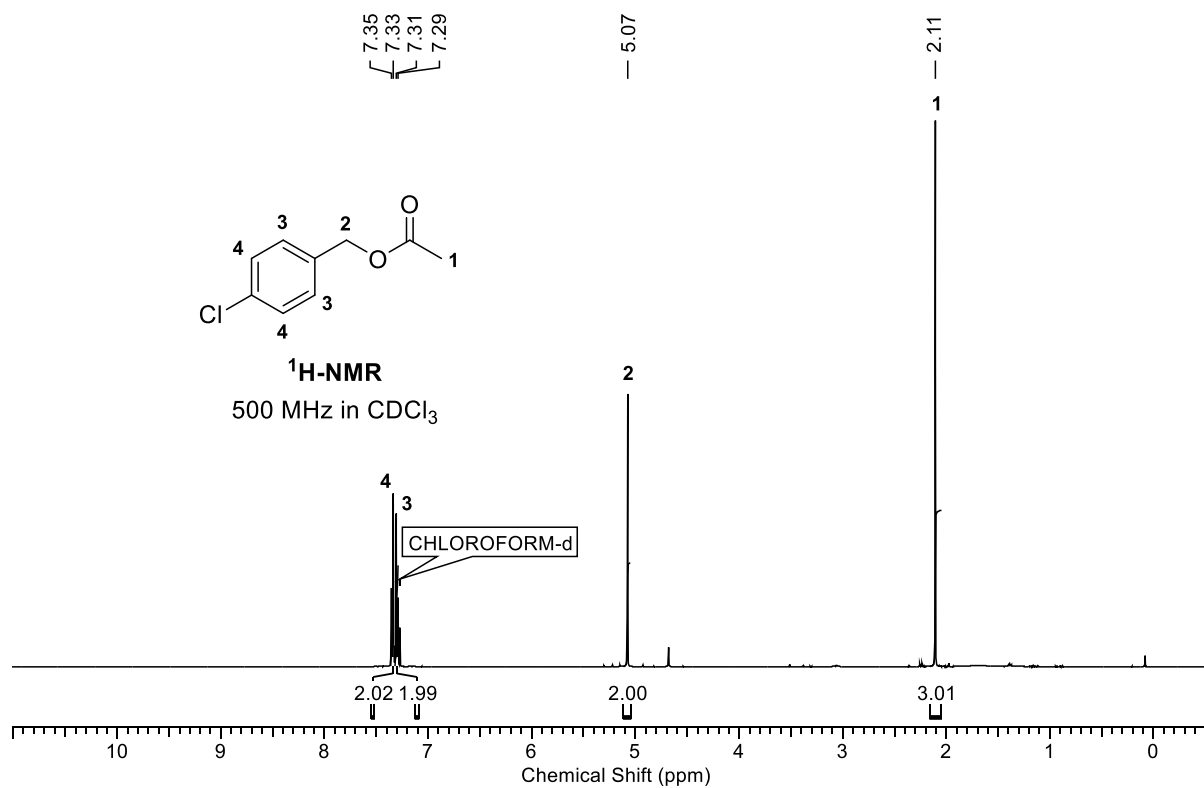


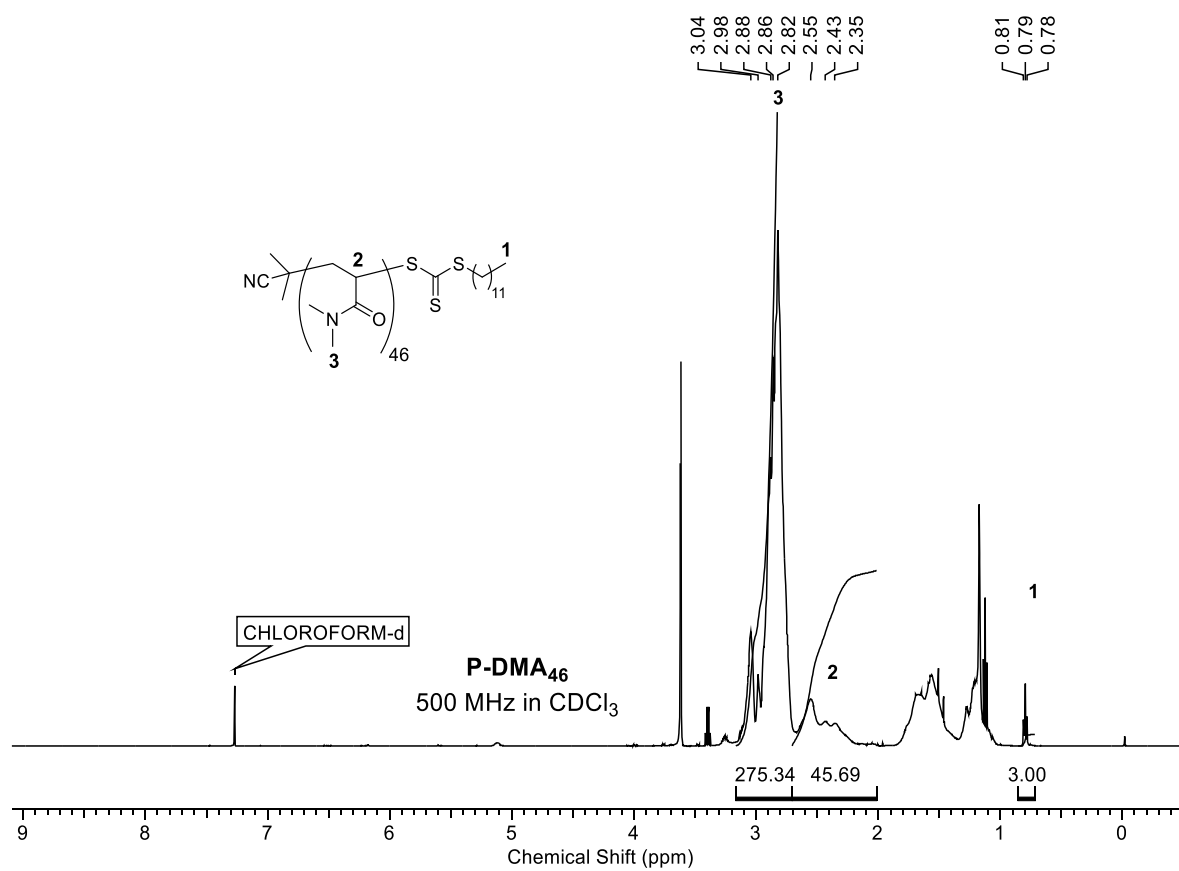
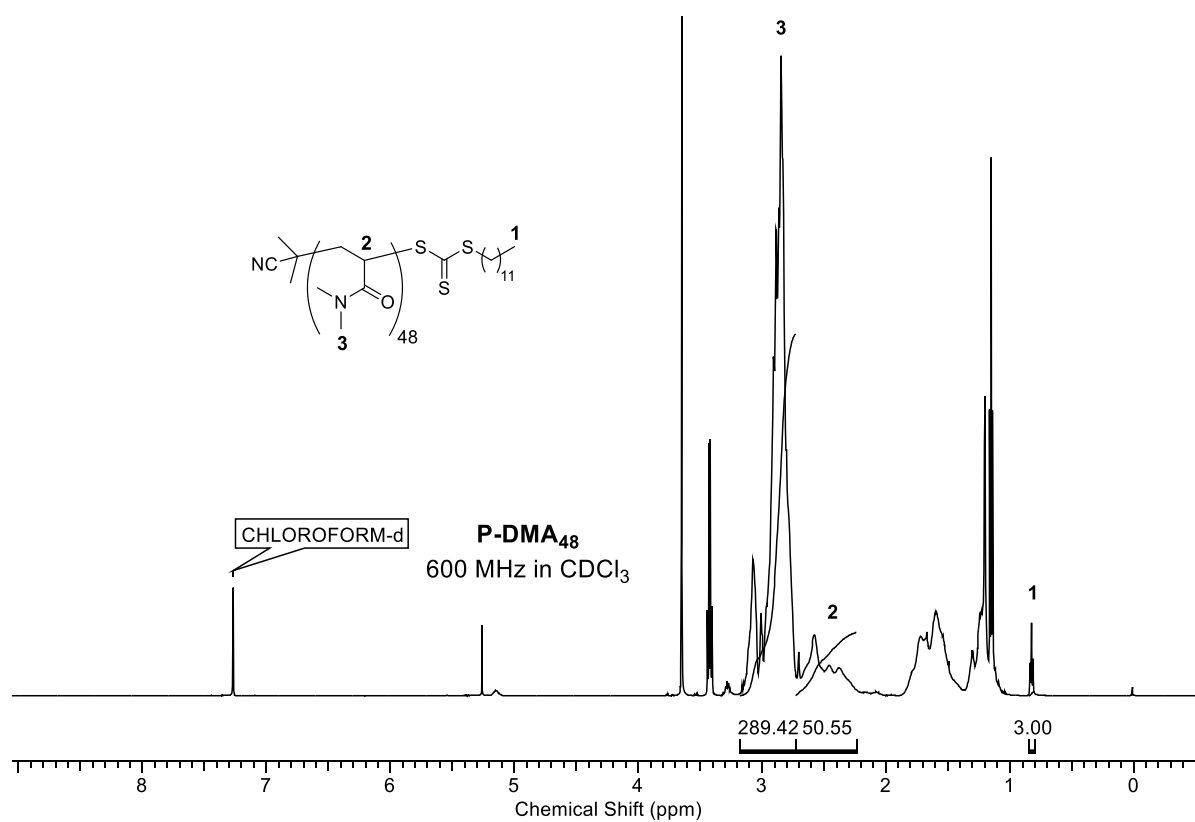


## 2-Nitrobenzylacetat

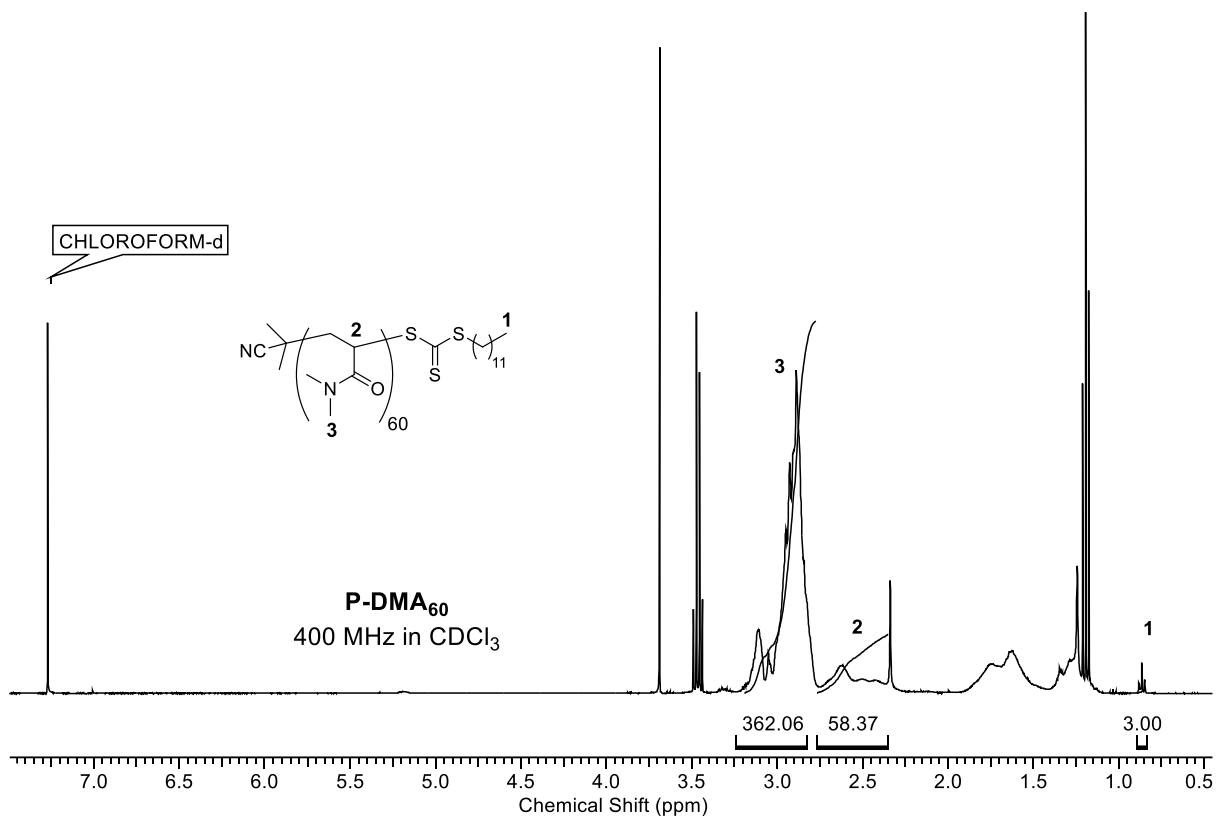


## 4-Chlorbenzylacetat

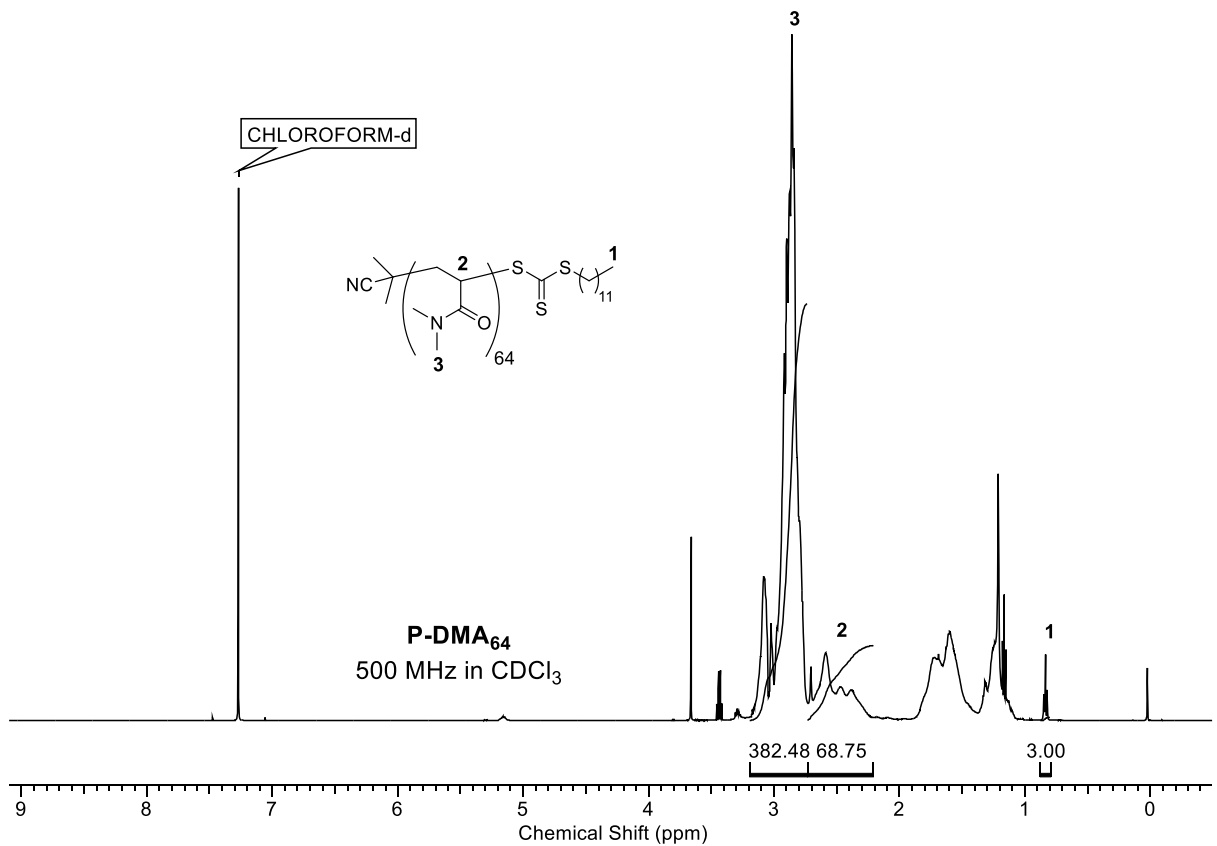


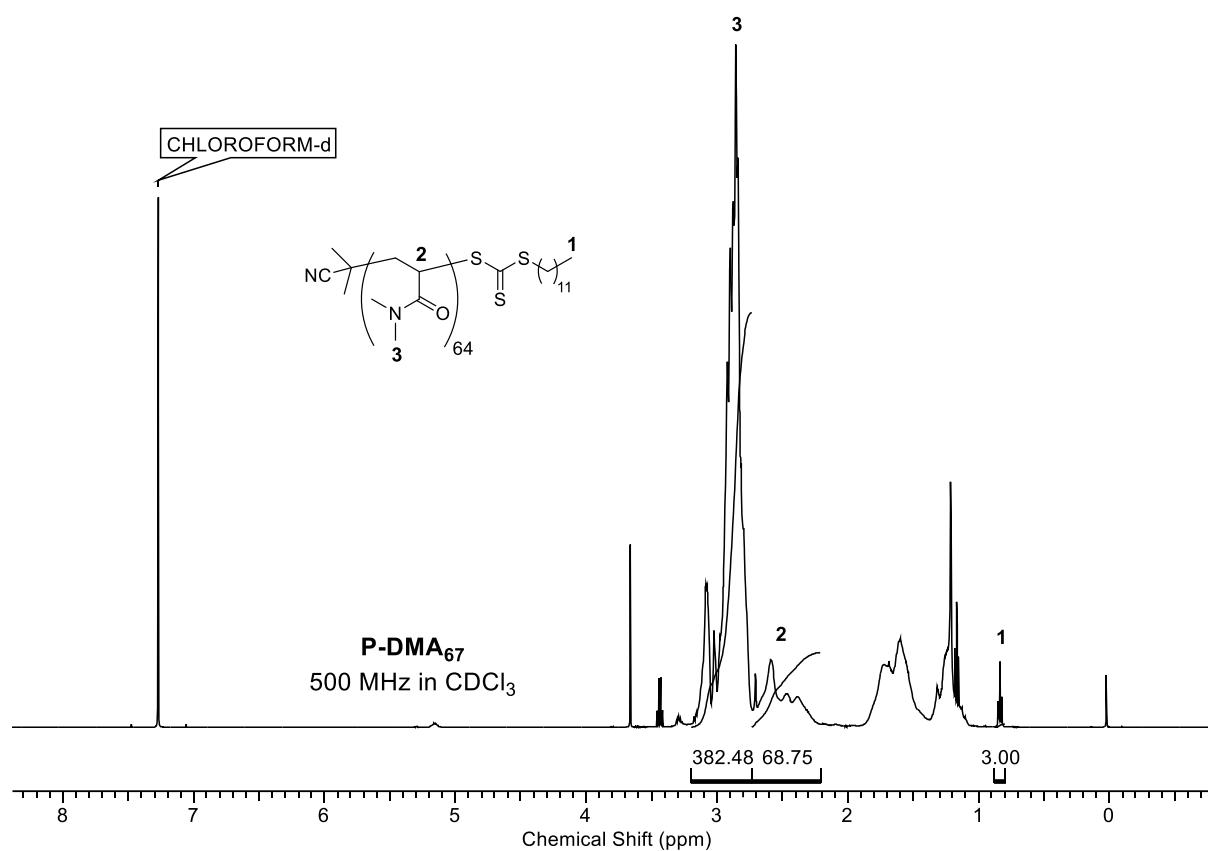
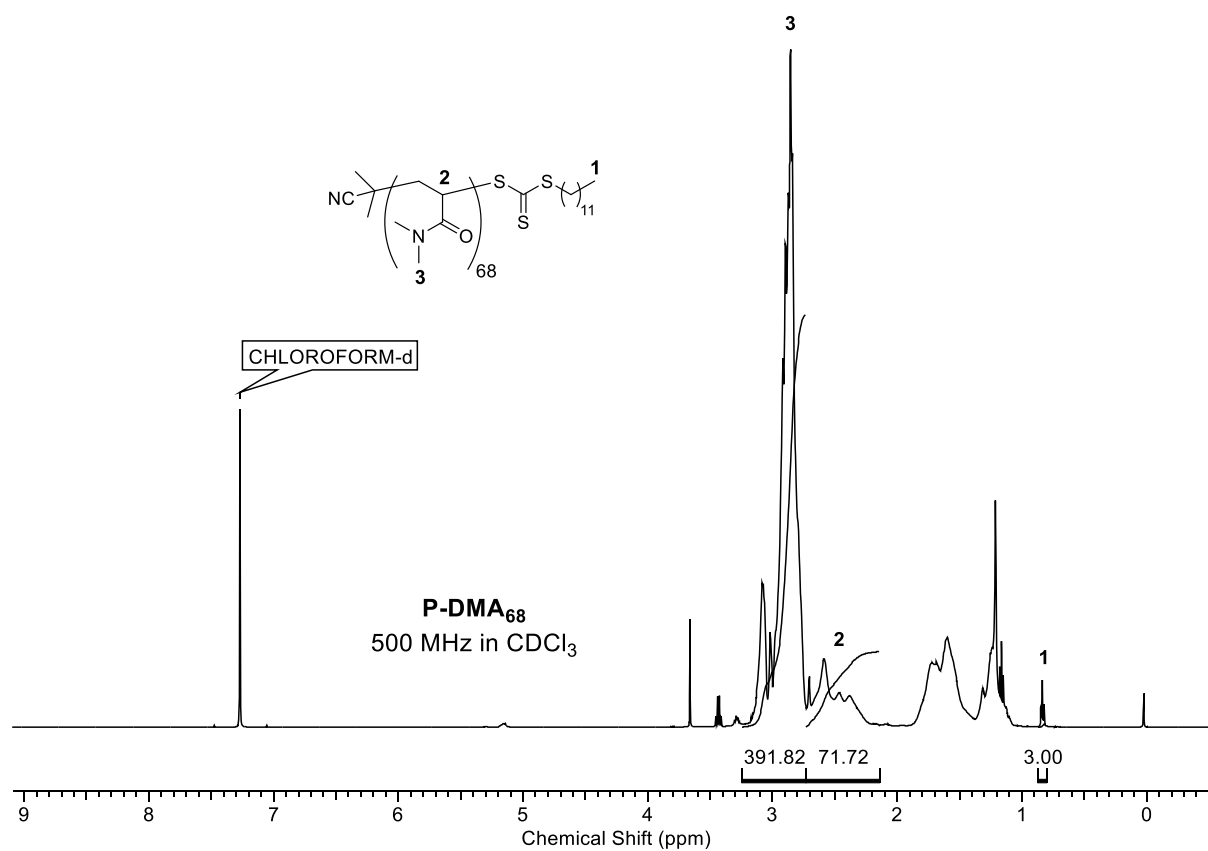
P-DMA<sub>46</sub>P-DMA<sub>48</sub>

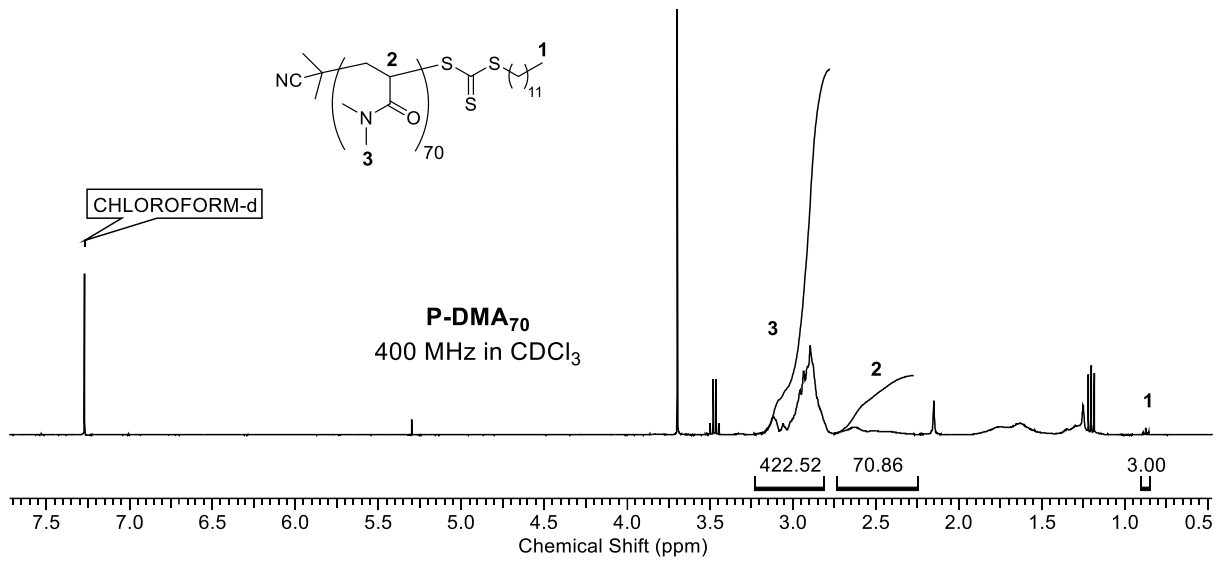
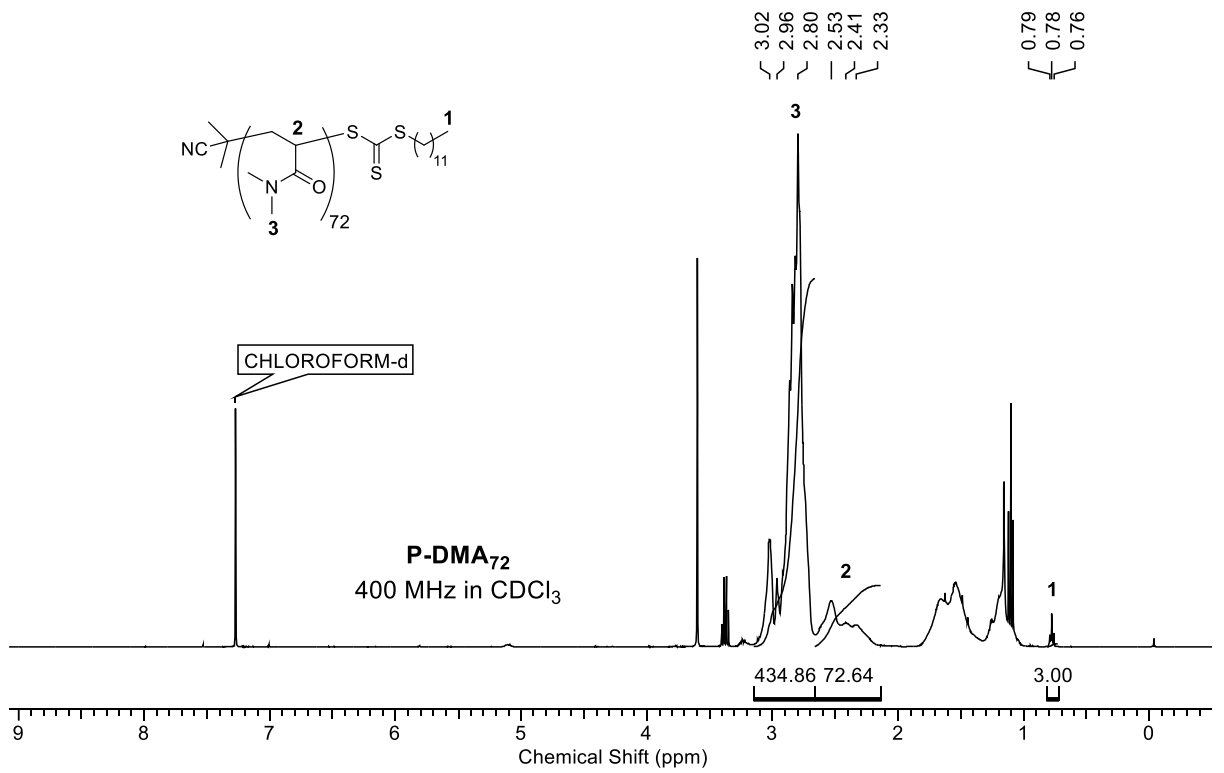
**P-DMA<sub>60</sub>**



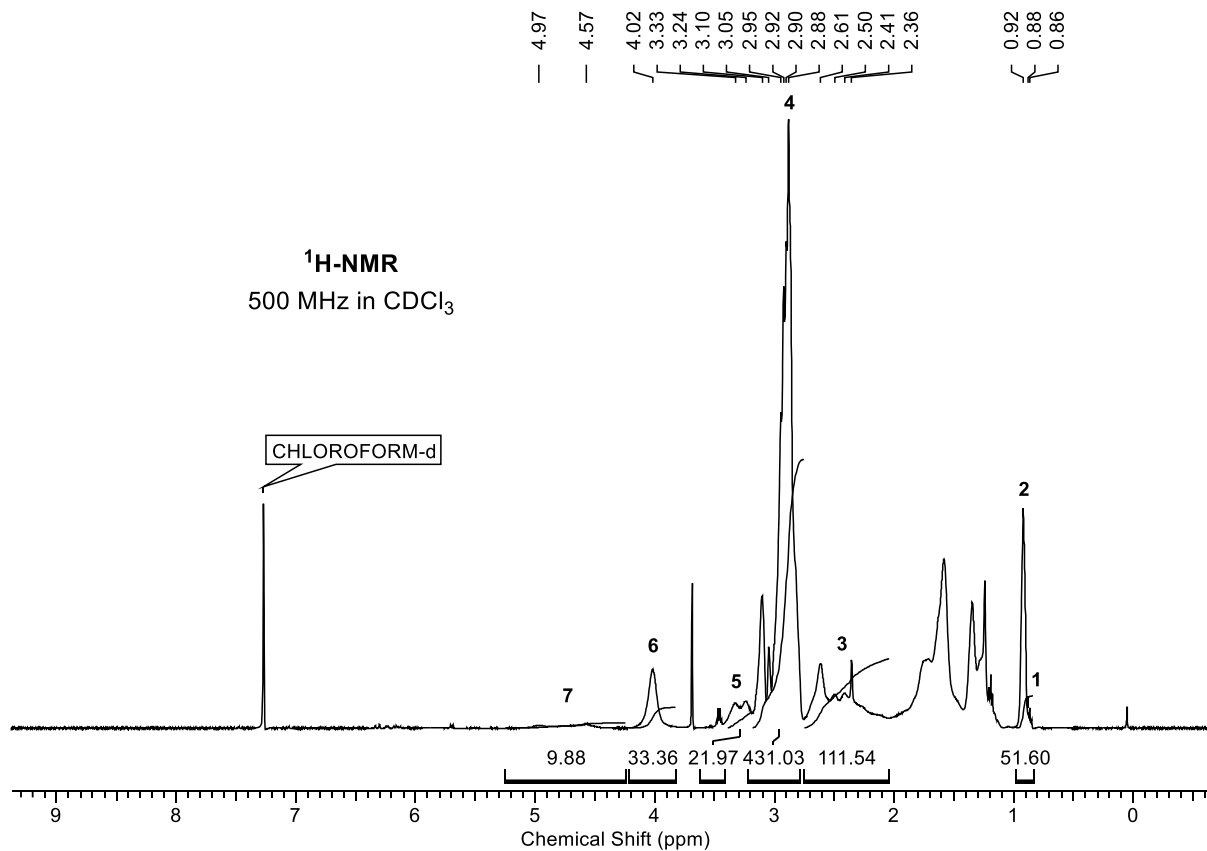
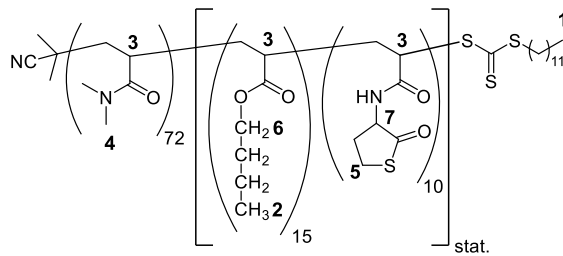
**P-DMA<sub>64</sub>**

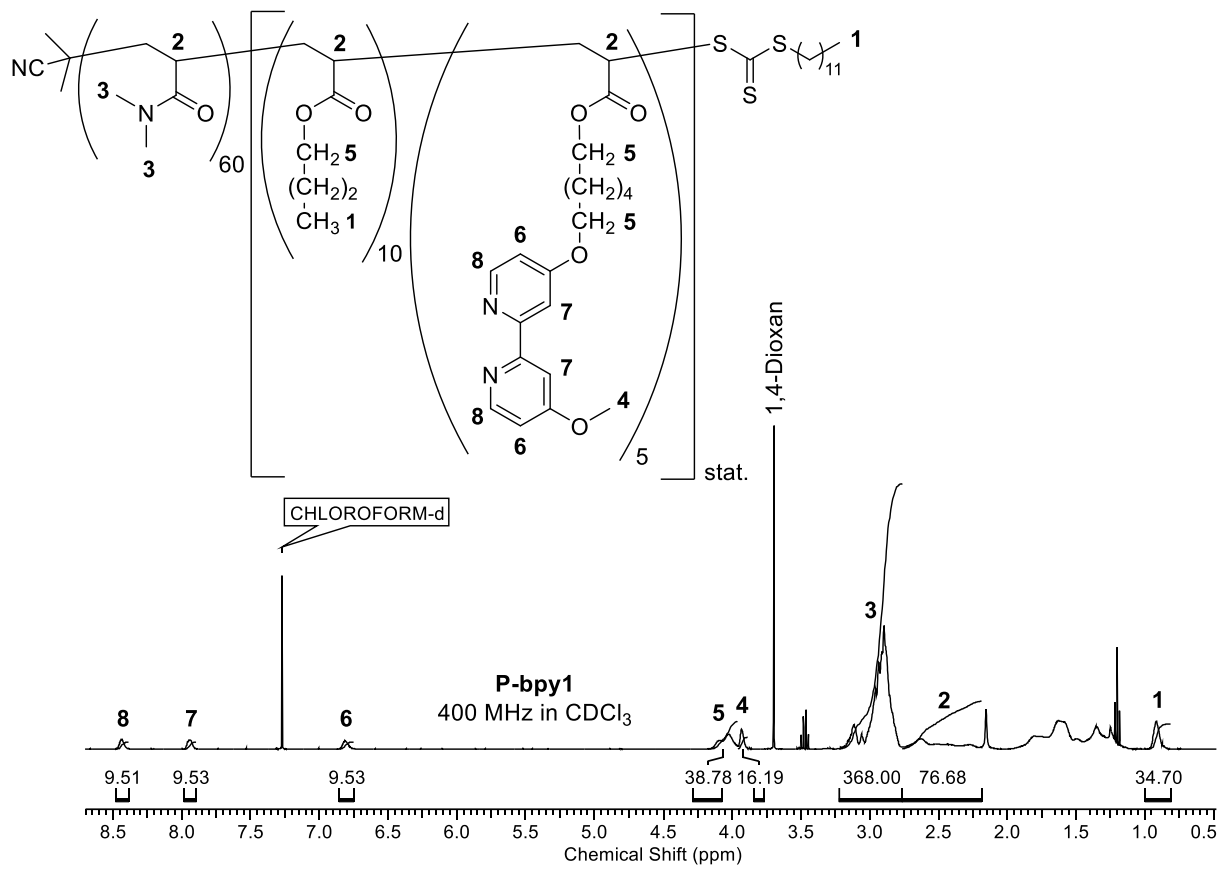


P-DMA<sub>67</sub>P-DMA<sub>68</sub>

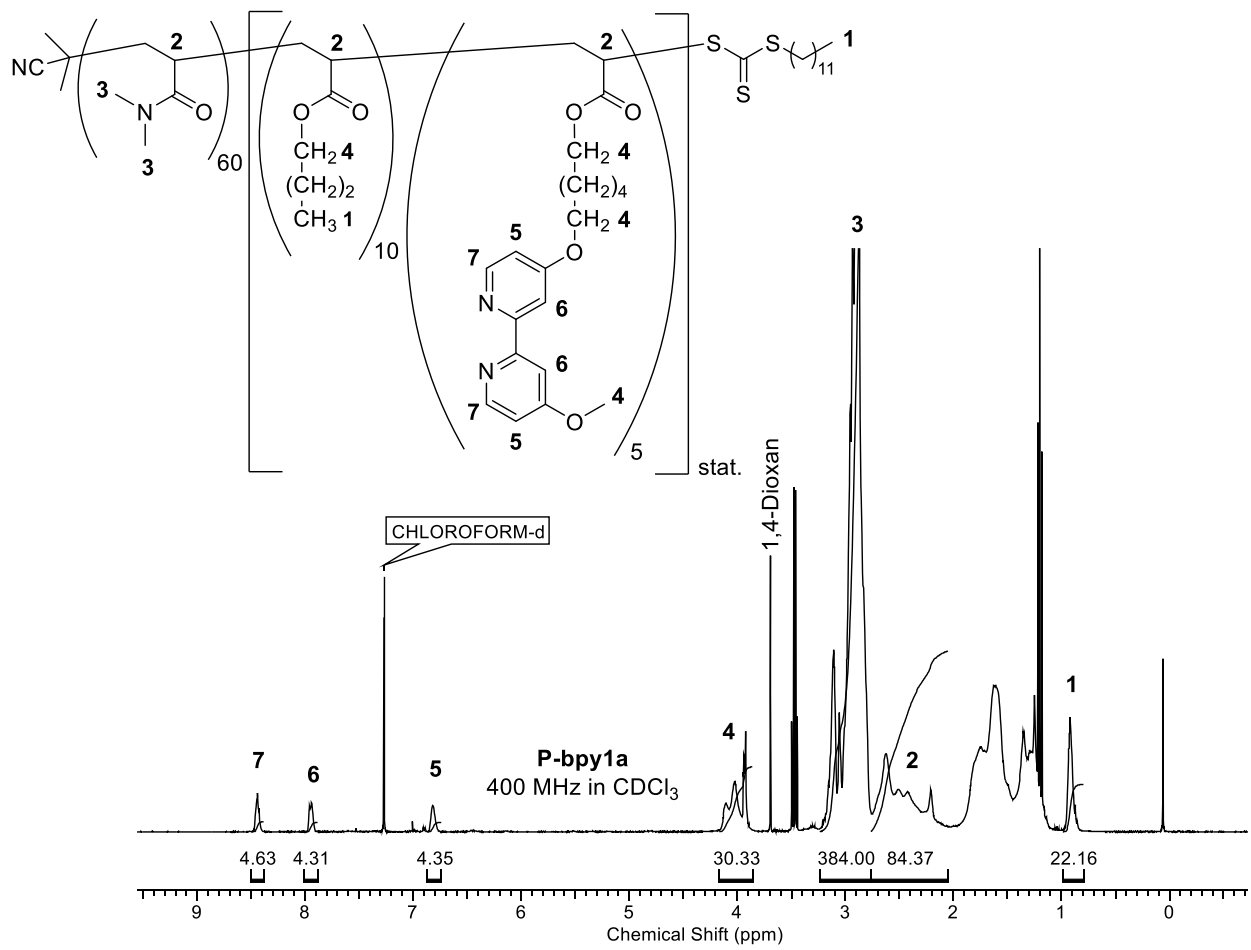
**P-DMA<sub>70</sub>****P-DMA<sub>72</sub>**

P-TL2

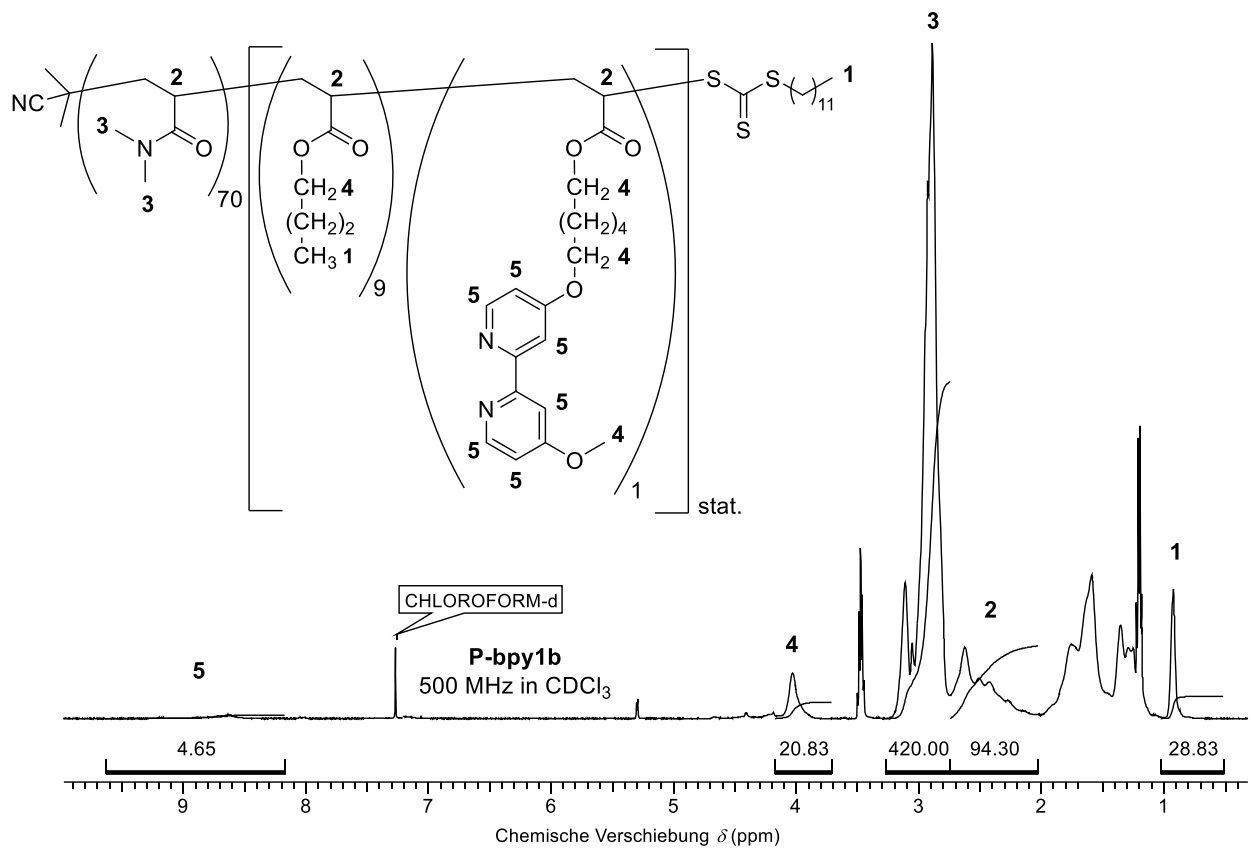


**P-bpy1**

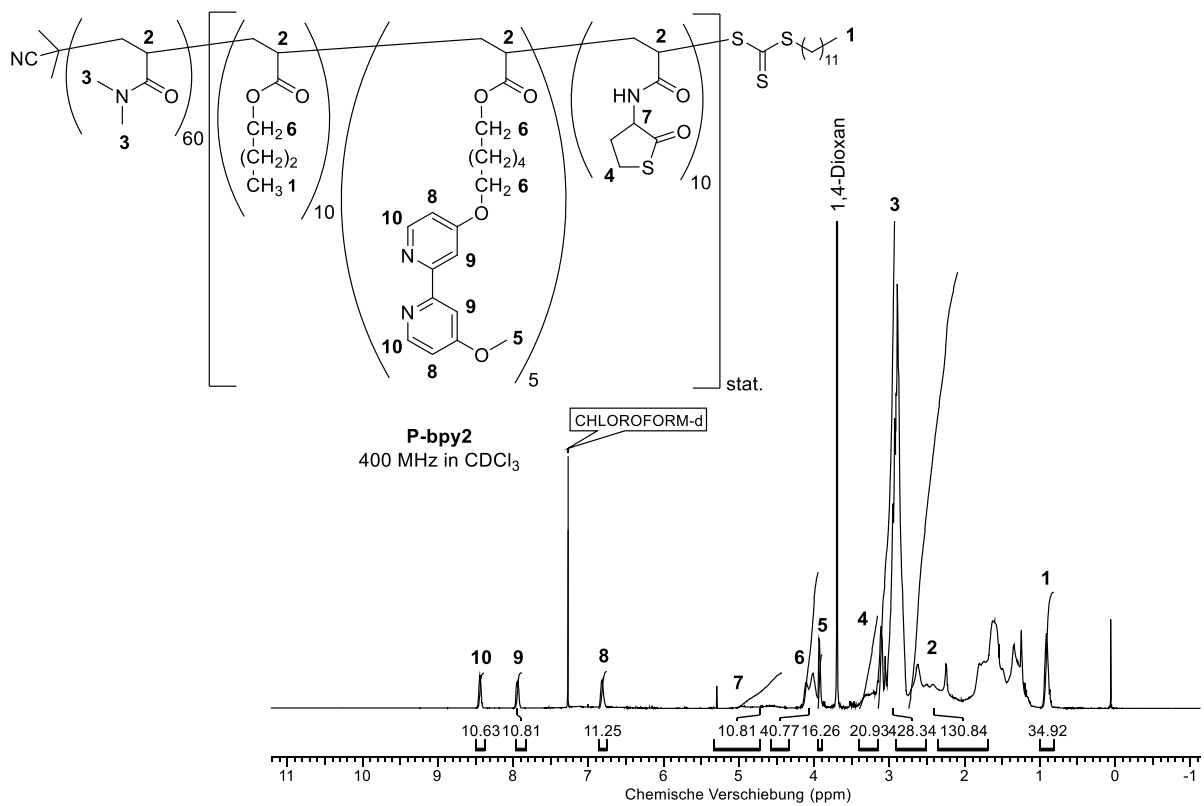


**P-bpy1a**

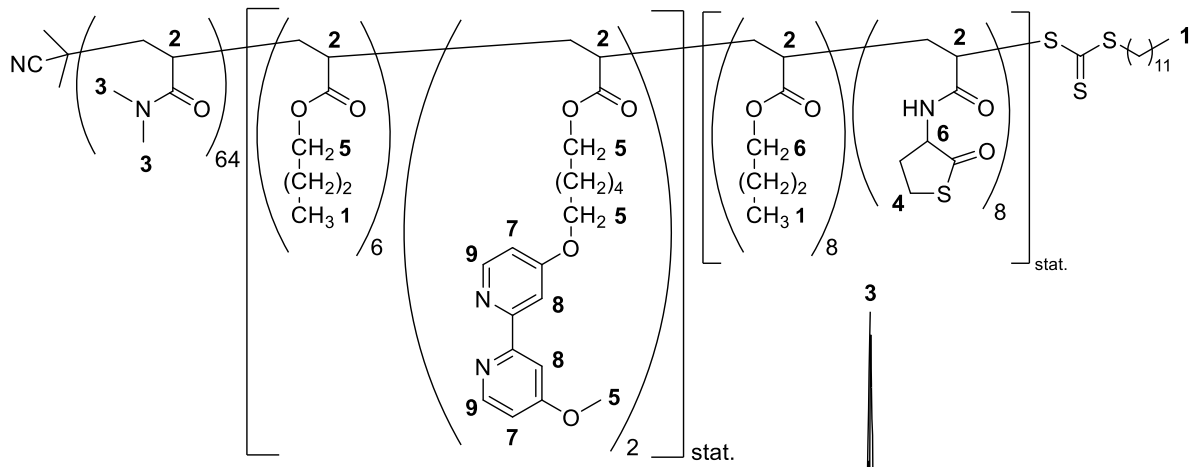
## P-bpy1b



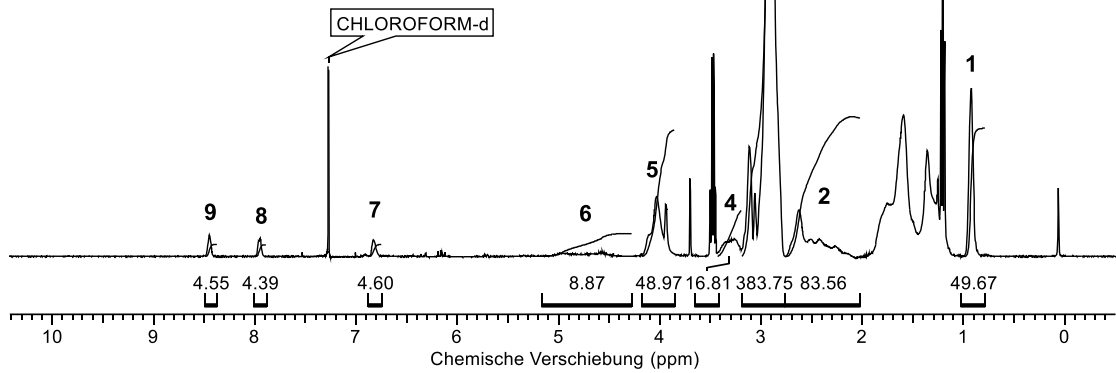
## P-bpy2



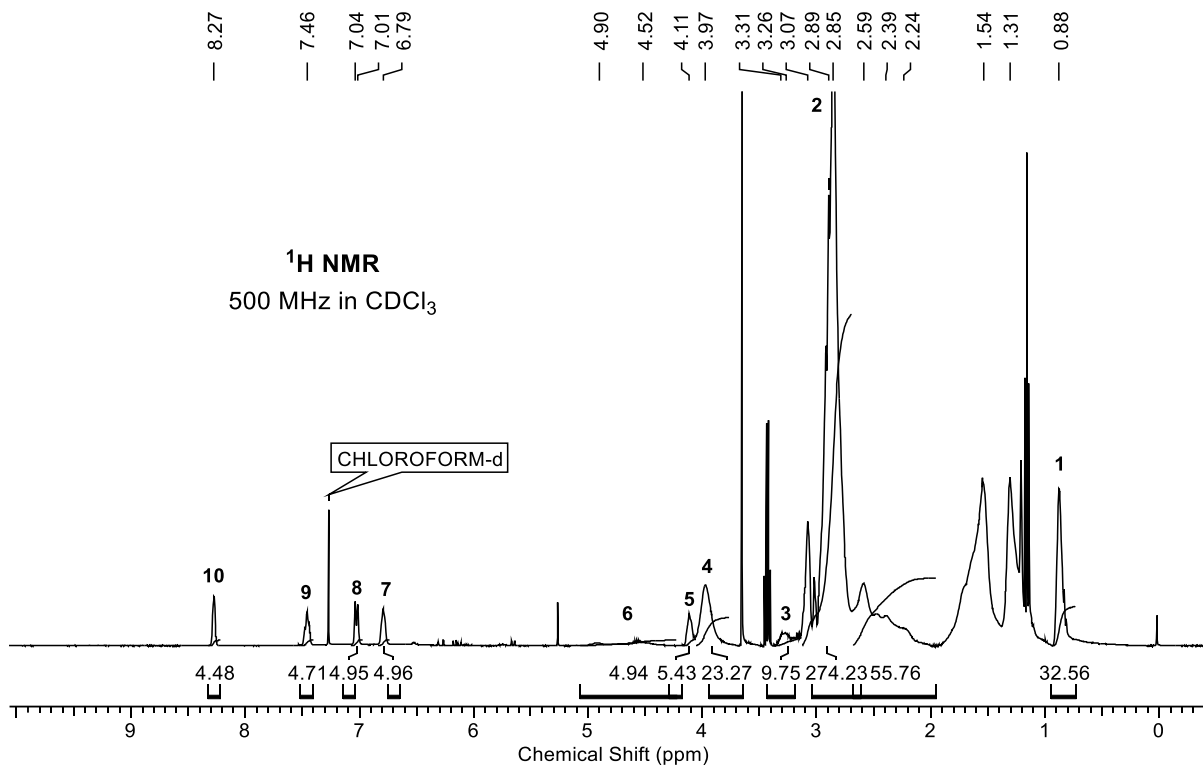
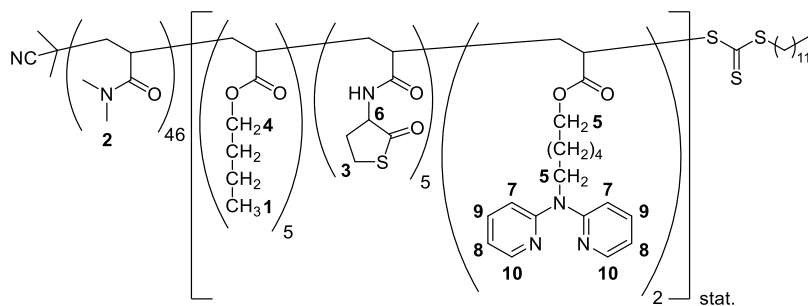
## P-bpy3



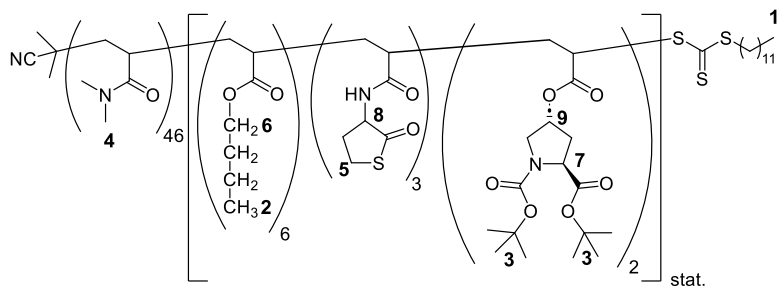
**P-bpy3**  
400 MHz in CDCl<sub>3</sub>



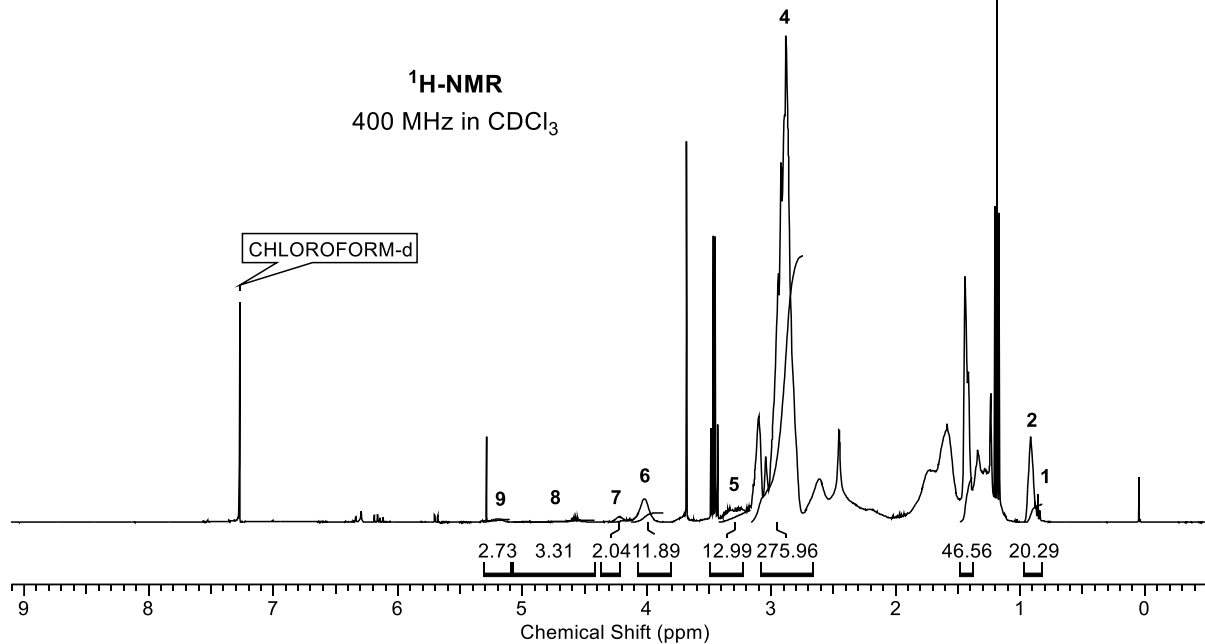
**P-dpa1**



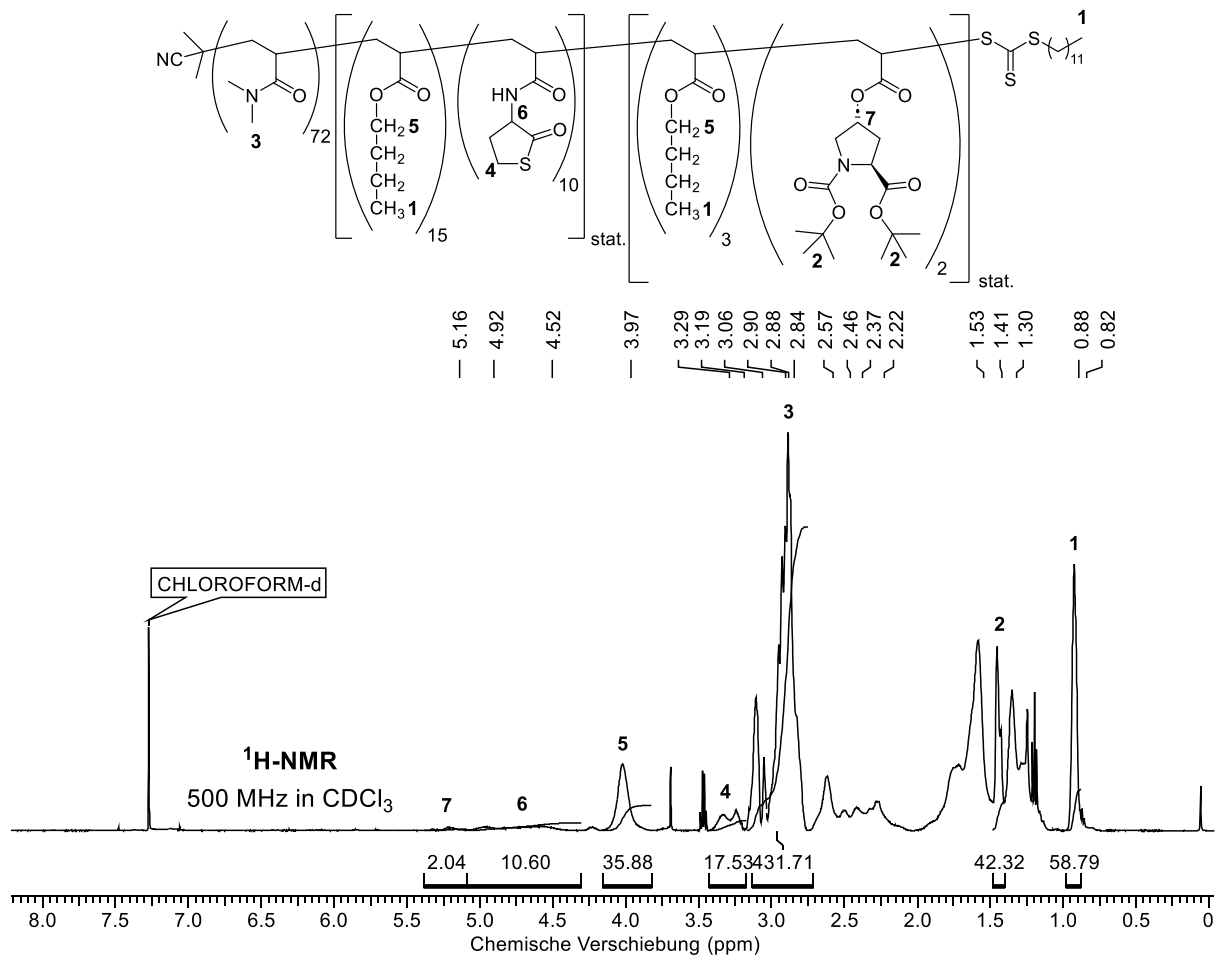
P-Pro1



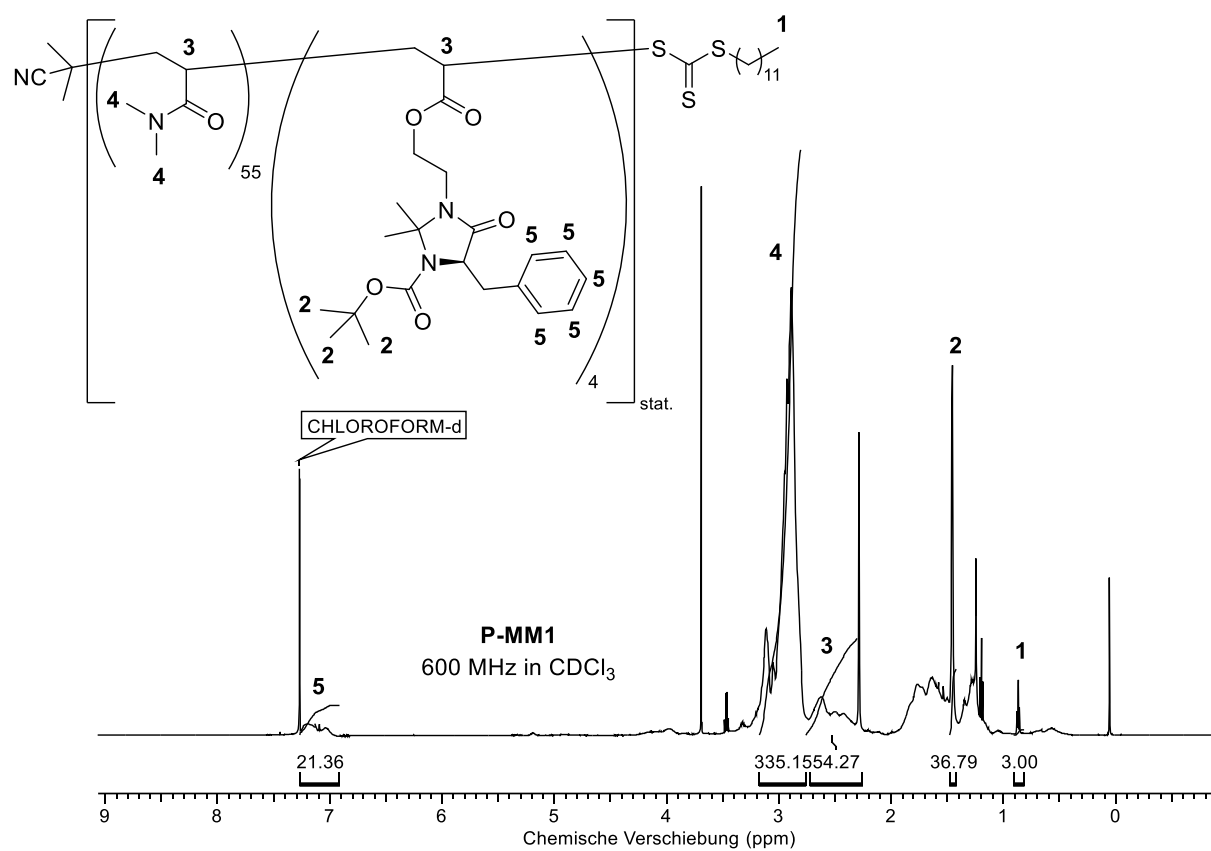
5.20  
4.96  
4.59  
4.21  
4.02  
3.36  
3.32  
3.26  
3.24  
3.10  
3.05  
2.92  
2.88  
1.44  
0.92  
0.88  
0.86  
0.84



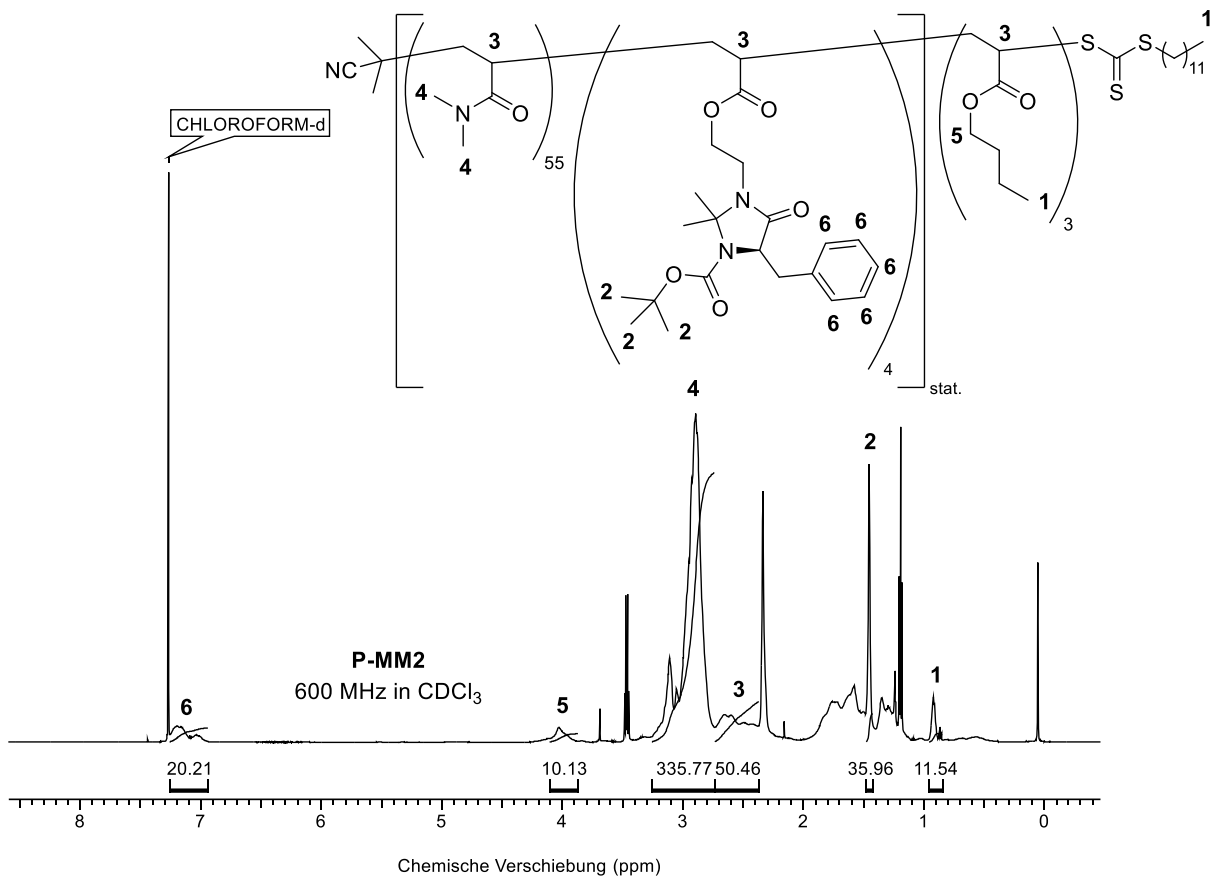
## P-Pro2



## P-MM1

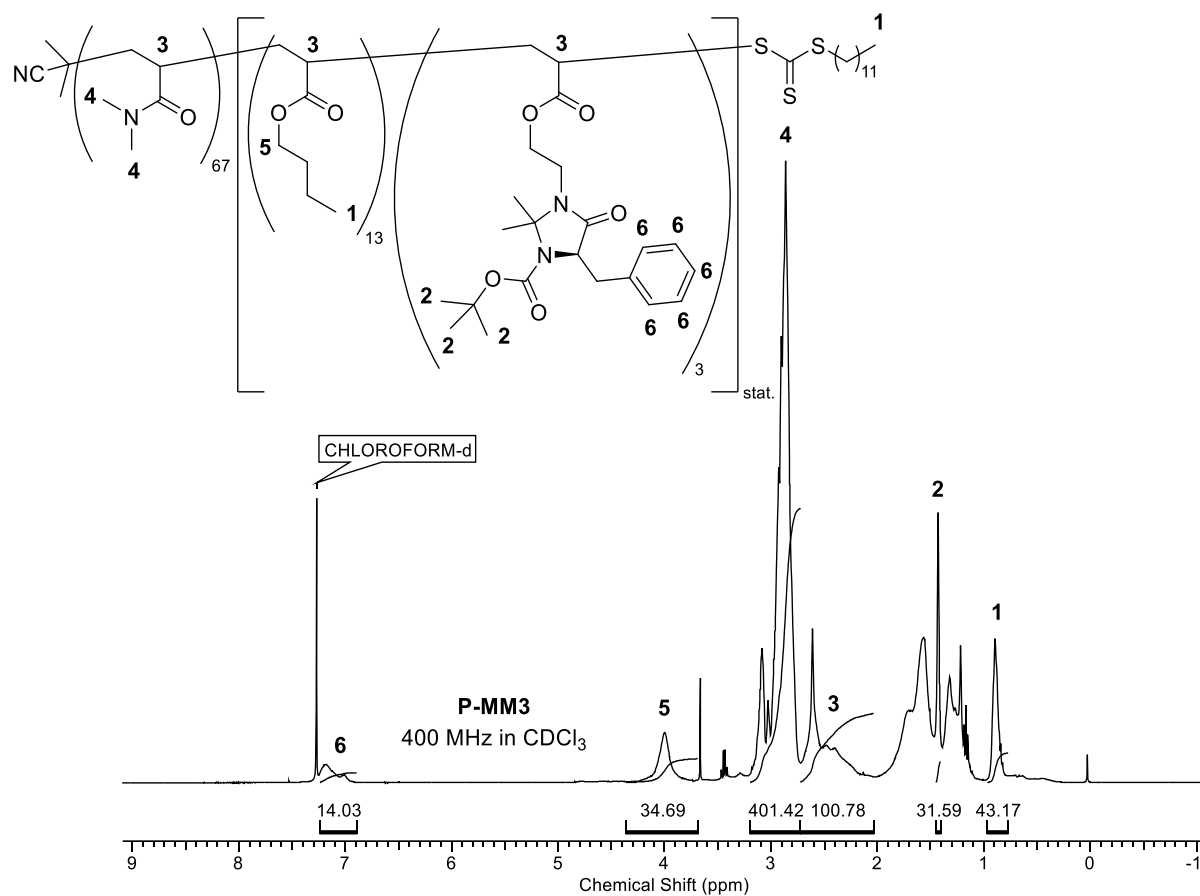


**P-MM2**

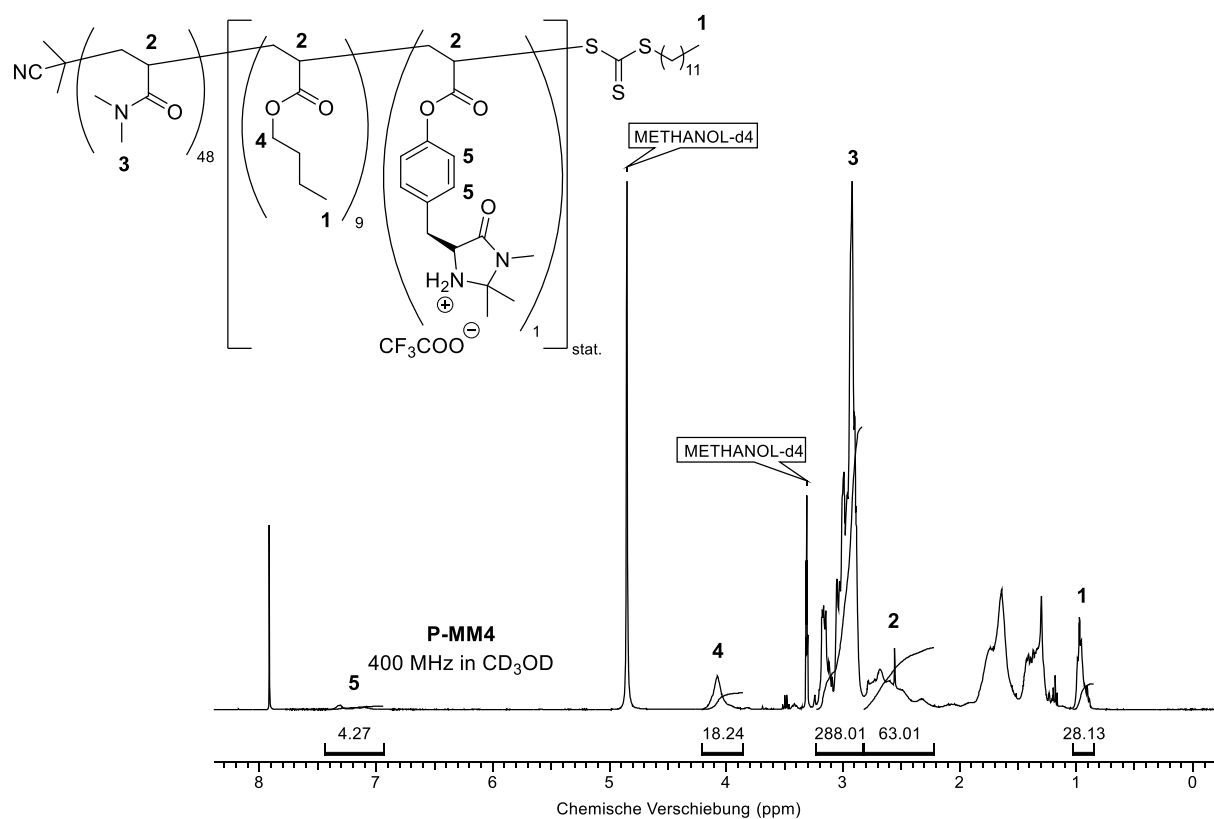


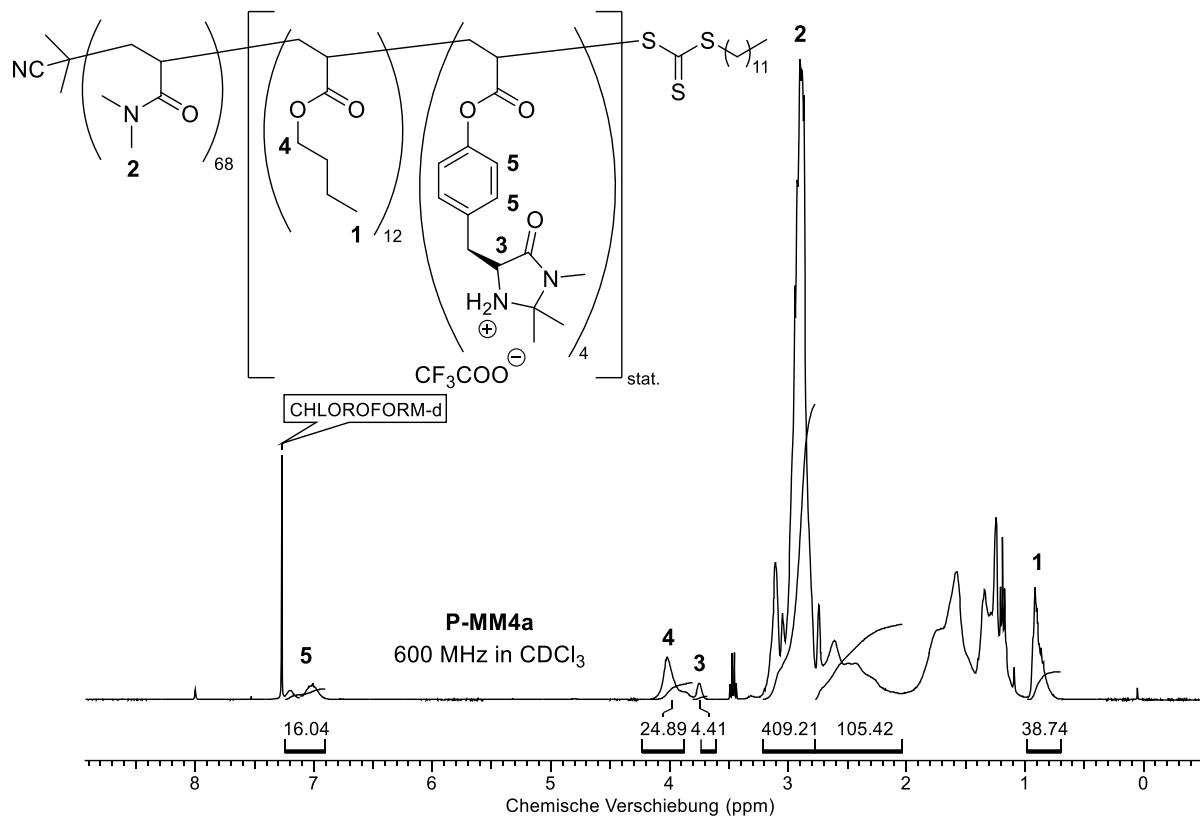


## P-MM3

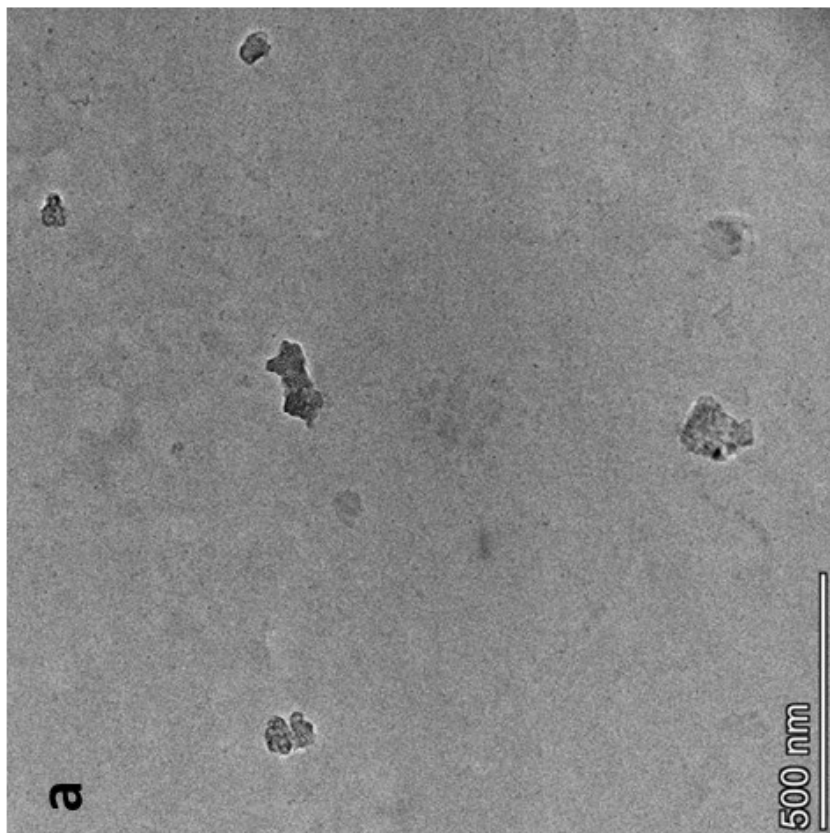
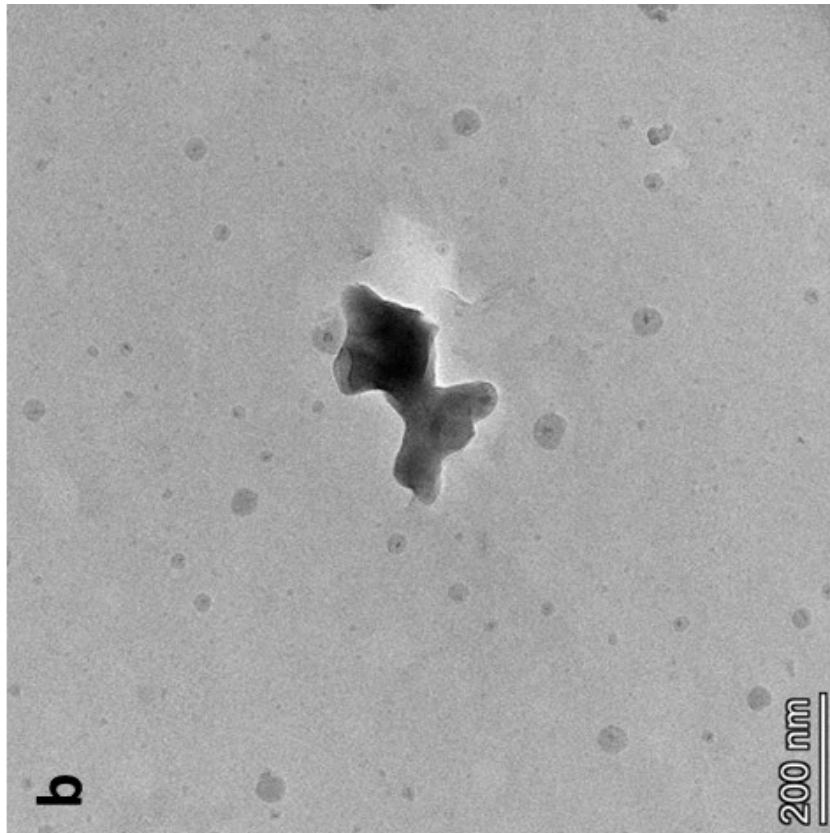


## P-MM4



**P-MM4a**

## 11.6 TEM-Aufnahmen



## Rohdaten und statistische Auswertung

| Area   | Mean    | Min      | Max     | Angle                      | Length        |
|--------|---------|----------|---------|----------------------------|---------------|
| 32.812 | 98.267  | 0        | 254.907 | -59.744                    | 52.097        |
| 36.328 | 75.281  | 0        | 211.674 | -29.899                    | 57.676        |
| 26.172 | 99.372  | 13.686   | 204.592 | -25.017                    | 41.382        |
| 27.344 | 75.494  | 1.888    | 208.000 | -81.634                    | 42.957        |
| 16.016 | 81.990  | 3,66E-08 | 165.400 | 53.130                     | 25.000        |
| 25.391 | 84.544  | 0.000    | 248.225 | -64.231                    | 40.253        |
| 15.625 | 83.706  | 6.867    | 235.473 | -78.111                    | 24.271        |
| 12.109 | 87.350  | 3.360    | 154.040 | 53.130                     | 18.750        |
| 26.953 | 78.697  | 18.088   | 164.601 | 57.011                     | 42.472        |
| 13.281 | 95.616  | 6.992    | 151.983 | 43.781                     | 20.776        |
| 16.797 | 104.223 | 19.333   | 175.939 | 44.029                     | 26.078        |
| 15.625 | 92.250  | 3.501    | 199.000 | 43.958                     | 24.311        |
| 8.594  | 104.281 | 28.000   | 194.469 | 45.000                     | 13.258        |
| 26.172 | 67.685  | 3.912    | 163.000 | 49.304                     | 41.217        |
| 13.281 | 93.365  | 17.192   | 157.949 | 19.537                     | 20.559        |
| 21.484 | 83.744  | 0.000    | 161.000 | 43.493                     | 33.599        |
| 7.812  | 71.955  | 8.742    | 161.000 | 47.121                     | 11.941        |
| 15.625 | 92.942  | 31.036   | 184.387 | 43.958                     | 24.311        |
| 10.547 | 102.103 | 48.787   | 200.219 | 65.376                     | 16.500        |
| 16.016 | 99.655  | 0.000    | 218.938 | 60.255                     | 25.195        |
| 12.500 | 70.448  | 2.000    | 212.000 | 59.349                     | 19.615        |
| 13.672 | 90.062  | 24.422   | 177.000 | 35.538                     | 21.506        |
| 37.500 | 87.661  | 0.000    | 231.139 | 16.526                     | 59.326        |
| 17.969 | 84.218  | 10.000   | 152.564 | 23.703                     | 27.986        |
| 21.484 | 89.474  | 0.000    | 203.000 | 36.027                     | 34.004        |
| 12.500 | 91.262  | 33.157   | 151.296 | 39.806                     | 19.526        |
| 16.016 | 95.577  | 15.090   | 196.240 | 57.095                     | 25.311        |
| 19.141 | 122.892 | 52.854   | 201.938 | 38.290                     | 30.259        |
| 17.578 | 101.770 | 0.000    | 199.091 | 5.194                      | 27.613        |
| 23.828 | 86.262  | 1.930    | 165.040 | -44.326                    | 37.568        |
| 16.797 | 95.918  | 3.143    | 225.079 | 26.565                     | 26.553        |
| 26.562 | 81.442  | 0.382    | 174.363 | 32.735                     | 41.608        |
| 13.672 | 72.060  | 0.000    | 208.000 | 29.539                     | 21.551        |
| 11.719 | 115.184 | 26.241   | 207.517 | 1.975                      | 18.136        |
| 12.109 | 89.652  | 0.000    | 179.933 | 23.199                     | 19.039        |
| 19.922 | 74.759  | 0.000    | 181.454 | 25.017                     | 31.037        |
| 18.750 | 73.756  | 1.195    | 144.000 | 32.005                     | 29.481        |
|        |         |          |         | <b>Mittelwert:</b>         | <b>29.533</b> |
|        |         |          |         | <b>Standardabweichung:</b> | <b>11.700</b> |

## Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

---

Matrikelnummer

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Polymerbasierte Nanopartikel zur Anwendung in tandemkatalytischen Reaktionen“**

selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erbracht habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

### Belehrung

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden. (§ 63 Abs. 5 Hochschulgesetz - HG -) Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt wird mit Freiheitsstrafe bis zu 3 Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Die Technische Universität Dortmund wird ggfs. elektronische Vergleichswerkzeuge (wie z.B. die Software „turnitin“) zur Überprüfung von Ordnungswidrigkeiten in Prüfungsverfahren nutzen. Die obenstehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

---

Ort, Datum

---

Unterschrift