

**Synthese funktionalisierter und amphiphiler Poly(aminoester)
durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation
N-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Tino Mackiol

geboren in Wiesbaden

Mainz, Mai 2024

Dekanin: 

Erster Berichterstatter: 

Zweiter Berichterstatter: 

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2024

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2020 bis Mai 2024 am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in der Arbeitsgruppe von [REDACTED] angefertigt und ist überwiegend in deutscher Sprache verfasst. Die Ausführungen zur experimentellen Vorgehensweise wurden in englischer Sprache verfasst.

Teile dieser Arbeit sollen in internationalen wissenschaftlichen Journalen veröffentlicht werden.

D77 – Dissertation Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Personen, von denen ich während meiner Zeit als Doktorand etwas lernen durfte, die mich unterstützt und zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein erster Dank geht an [REDACTED]. Danke für die Möglichkeit, in deiner Arbeitsgruppe an einem spannenden Thema zu forschen, für das Vertrauen in meine Arbeit und die Chance, an herausfordernden Situationen zu wachsen.

Anschließend danke ich [REDACTED] für die Erstellung des Zweitgutachtens zu dieser Arbeit.

Meinem Kooperationspartner [REDACTED] danke ich für die Durchführung der biologischen Polymerabbauversuche sowie für die gute Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt [REDACTED] und [REDACTED] für die MALDI-Messungen der Polymere sowie [REDACTED] für die DSC-Messungen der Homopolymere. Außerdem möchte ich mich bei allen dreien sowie bei [REDACTED] vielmals für das nicht zu unterschätzende Korrekturlesen dieser Arbeit herzliche bedanken.

Ich bedanke mich bei [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED], die während meiner Promotion an Projekten mit Poly(aminoestern) beteiligt waren. Durch konstruktiven Austausch und hervorragende Zusammenarbeit konnten Herausforderungen schneller gemeistert werden.

Ich danke dem AK Frey, dass ich ihre GPC-Systeme, ihre Glovebox und ihre DSC benutzen durfte, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu erzielen. Mein größter Dank in diesem Zusammenhang gilt [REDACTED], durch den ich einen schnellen und stets hilfsbereiten Kontakt zur Gruppe hatte. Bei allen Fragen rund um Polymere konnte er mir weiterhelfen oder mich an die entsprechenden Gruppenmitglieder weiterleiten. Ein großes Dankeschön möchte ich daher allen Mitgliedern des AK Frey aussprechen, die mein regelmäßiges Erscheinen bald nicht mehr in Frage stellten und mit denen ich eine wunderbare Zeit auf der Konferenz und danach in Schweden hatte. [REDACTED] danke ich für die Durchführung der GPC-Messungen, ihre freundliche Art und ihre Hilfsbereitschaft bei Fragen zu GPC-Systemen. In diesem Zusammenhang möchte ich auch [REDACTED] für die Durchführung der GPC-Messungen danken.

Danke an die Mitglieder des AK Wahl, insbesondere an [REDACTED] und [REDACTED], dafür, dass ich regelmäßig in ihrer Glovebox arbeiten durfte. Danke an den AK Walther, bei dem ich DSC-Messungen durchführen durfte.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen, kurz und langfristigen Gruppenmitgliedern bedanken, die während meiner Zeit als Doktorand Teil der Arbeitsgruppe Besenius waren. Die erfolgreiche Organisation und strukturierte Arbeit in einem Labor erfordert eine Gruppe engagierter und kollegialer Personen. Ich möchte daher allen Mitgliedern für ihren Beitrag danken. Neben der Forschungsarbeit Verantwortung für Instrumente und Zusatzaufgaben zu übernehmen und vor allem ordentlich damit umzugehen ist keine Selbstverständlichkeit. Insbesondere danke ich daher [REDACTED], [REDACTED], mit denen ich den Großteil meiner Promotionszeit verbracht habe. Abschließend danke ich meiner [REDACTED] sowie all meinen wunderbaren Freunden, für die emotionale Unterstützung.

Kurzzusammenfassung

Poly(aminoester) (PAE) weisen sowohl Ester- als auch Aminogruppen innerhalb ihrer Wiederholungseinheiten auf. Die spaltbaren Estergruppen machen sie zu einem interessanten abbaubaren Material. Darüber hinaus können über die Aminogruppen unterschiedliche Seitenketten eingebracht werden, um deren Materialeigenschaften und Funktionalität anzupassen. Dies macht sie relevant für biomedizinische Anwendungen wie etwa die Transfektion oder den Wirkstofftransport. Mit dem Anspruch, definierte und segmentierte Polymerstrukturen darzustellen, wurden bisher nur wenige zyklische Monomere genutzt, um funktionelle PAEs über Kettenpolymerisation darzustellen. Darunter fallen *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-one (OxPs), die im Rahmen dieser Arbeit durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation (ROP) zu amphiphilen und oxidationsresponsiven *N*-acylierten PAEs umgesetzt werden.

Das Einleitungskapitel (Kapitel 1) beginnt mit einer Übersicht über die (Bio-)Abbaubarkeit von Polymermaterialien. Daraufhin wird die bisherige Forschung an PAEs und ihre Darstellung über unterschiedliche Polymerisationsmethoden erläutert. Im weiteren Verlauf wird die organokatalytische Ringöffnungspolymerisation vorgestellt, sowie das Verhalten amphiphiler Moleküle beschrieben. In Kapitel 3 steht die Synthese von *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-on-Derivaten über zwei unterschiedliche Synthesestrategien im Fokus. Neben Monomeren mit Aryl- und Alkylresten werden auch funktionalisierbare Reste zugänglich gemacht. Die dargestellten Monomere werden zu einer Reihe von *N*-acylierten Poly(aminoestern) umgesetzt und diese charakterisiert. Sowohl ein hydrophiles als auch ein hydrophobes Polymer mit Alkylseitenkette werden auf ihren Abbau in wässrigem und organischem Lösungsmittel bei unterschiedlichen pH-Werten sowie in der Anwesenheit von Enzymen getestet. Die beiden Monomere zur Darstellung des hydrophilen und hydrophoben Polymers mit Alkylseitenketten werden zu amphiphilen AB-Diblockcopolymeren und ABA-Triblockcopolymeren mit variierenden Molekulargewichtsanteilen der jeweiligen Segmente umgesetzt (Kapitel 4). Der Einfluss der hydrophilen Anteile auf die Wasserlöslichkeit sowie die Selbstassemblierung der Amphiphile zu Aggregaten wird untersucht. Abschließend wird eine Thioetherfunktion in die Polymerseitenkette eines amphiphilen AB-Diblockcopolymers integriert und die Oxidationsresponsivität des Materials analysiert (Kapitel 5). Die in wässriger Umgebung gebildeten Polymeraggregate, deren Löslichkeit sich durch die Oxidation der Seitenketten zu Sulfoxiden verändert, werden abschließend hinsichtlich der oxidationsresponsiven Freigabe von hydrophobem Cargo untersucht.

Abstract

Poly(amino esters) (PAE) incorporate both ester and amino groups within their repeating units. The cleavable ester groups make them an interesting degradable material. Additionally, different side chains can be introduced via the amino groups to tune their material properties and functionality, which makes them relevant for biomedical applications such as transfection or drug delivery. To date, only a few cyclic monomers have been utilized to produce well-defined and segmented PAEs via chain polymerization. These include *N*-acyl-1,4-oxazepan-7-ones (OxPs), which are utilized in this work to synthesize amphiphilic and oxidation-responsive *N*-acylated PAEs by organocatalytic ring-opening polymerization (ROP).

The introductory chapter (Chapter 1) begins with an overview of the (bio)degradability of polymer materials. This is followed by an overview of previous research on PAEs and their synthesis using different polymerization methods. The organocatalytic ring-opening polymerization is then introduced, followed by a part about the behavior of amphiphilic molecules. Chapter 3 focuses on the synthesis of *N*-acyl-1,4-oxazepan-7-one derivatives using two different synthesis strategies. In addition, two monomers with aryl and alkyl residues, functionalizable residues are also accessible. The monomers are used to prepare and characterize a series of *N*-acylated poly(amino esters). Both a hydrophilic and a hydrophobic polymer with an alkyl side chain are subjected to degradation testing in aqueous and organic solvents at varying pH values and in the presence of enzymes. The two monomers used for the preparation of the hydrophilic and hydrophobic polymer with alkyl side chains are then used to synthesize amphiphilic AB diblock copolymers and ABA triblock copolymers, with varying molecular weight fractions of the respective segments (Chapter 4). The impact of the hydrophilic segment on the water solubility and the self-assembly behavior of the amphiphiles into aggregates is investigated. Finally, a thioether function is integrated into the polymer side chain of an amphiphilic AB diblock copolymer and the oxidation responsiveness of the material is analyzed (Chapter 5). The polymer aggregates formed in an aqueous environment, whose solubility can be altered by the oxidation of the side chains to sulfoxides, are examined regarding their oxidation triggered release of hydrophobic cargo.

Inhaltsverzeichnis

KAPITEL 1	1
Einleitung	1
1.1 Abbaubare Polymermaterialien	2
1.2 Poly(aminoester)	5
1.3 Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation	13
1.4 Selbstassemblierung amphiphiler Moleküle und Blockcopolymere in Wasser	17
KAPITEL 2	21
Motivation und Ziele	21
KAPITEL 3	25
Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation N-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one	25
3.1 Motivation und Ziele	26
3.2 Ergebnisse und Diskussion	27
3.2.1 Synthese N-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one	27
3.2.2 Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation	46
3.2.3 Degradation von Poly(N-acyl-1,4-oxazepan-7-on)	55
3.3 Fazit	66
KAPITEL 4	69
Amphiphile Poly(N-acyl-1,4-oxazepan-7-on)-Blockcopolymere	69
4.1 Motivation und Ziele	70
4.2 Ergebnisse und Diskussion	71
4.2.1 Synthese amphiphiler AB-Blockcopolymere	71
4.2.2 Synthese amphiphiler ABA-Blockcopolymere	74
4.2.3 Selbstassemblierung der amphiphilen Blockcopolymere in Wasser	78
4.3 Fazit	81
KAPITEL 5	85
Oxidationsresponsive Poly(N-acyl-1,4-oxazepan-7-on)-Blockcopolymere	85
5.1 Motivation und Ziele	86
5.2 Ergebnisse und Diskussion	87
5.2.1 Synthese oxidationsresponsiver Poly(aminoester)	87
5.2.2 Selbstassemblierung und Oxidation in Wasser	95
5.3 Fazit	98
KAPITEL 6	101
Zusammenfassung und Ausblick	101

KAPITEL 7	105
Experimental Procedures	105
7.1 Materials, Methods and Instrumentation	106
7.2 General Experimental Procedures (GEP)	111
7.3 Monomer and Catalyst Synthesis	112
7.4 Polymerization Procedures	125
Zusätzliche Daten	135
Abkürzungsverzeichnis	172
Literaturverzeichnis	175

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Abbaubare Polymermaterialien

Als Polymere werden Makromoleküle bezeichnet, die aus Ketten sich wiederholenden Bausteinen, den Monomeren, aufgebaut sind. Kunststoffe sind synthetische Polymere, die in Form von Fasern, Partikeln, Klebstoffen, Folien oder Platten zur Herstellung vielzähliger alltäglicher Werkstoffe verwendet werden. Sie werden größtenteils zur Herstellung von Verpackungsmaterialien und im Bau- und Konstruktionsgewerbe genutzt, aber auch in der Textil-, Kosmetik-, Auto- und Elektroindustrie sowie in der Landwirtschaft.^[1-3] Im Jahr 2022 wurden weltweit 400,3 Megatonnen Kunststoffe hergestellt. Damit hat sich die Zahl seit Anfang des 21. Jahrhunderts verdoppelt, wobei eine weiter steigende Tendenz zu beobachten ist.^[2,4] Die vielfältige Nutzbarkeit von Polymeren als robuste und funktionelle Materialien geht mit der erfolgreiche Forschungsbemühungen an Makromolekülen seit ihrer Entdeckung vor rund 100 Jahren durch *Hermann Staudinger* im Jahre 1920 einher.^[5] Die steigende Nachfrage nach Polymeren wirft neue wissenschaftliche und gesellschaftliche Fragestellungen im Hinblick auf einen nachhaltigen Umgang und die Verwertung der Materialien auf. Verpackungsmaterialien werden nach dem oft einmaligen Gebrauch zu 72 % nicht weiter verwertet. Darunterfallen, dass 40 % des gesammelten Materials deponiert werden und 32 % in die Umwelt gelangen oder nicht ordnungsgemäß getrennt werden. Weitere 14 % werden recycelt und die verbleibenden 14 % werden zur thermischen Abfallverwertung genutzt (Abb. 1.1, rechts).^[4] Lediglich etwa 9 % der hergestellten Kunststoffe stammen aus mechanisch recyceltem und <1 % aus biobasiertem Ausgangsmaterial. Der überwiegende Teil – über 90 % – der Kunststoffe wird aus fossilen Rohstoffen hergestellt. Polyolefine wie Polypropylen (PP) und Polyethylen (PE) stellen dabei die wichtigsten Kunststoffklassen dar, die insbesondere zur Herstellung von Verpackungsmaterialien verwendet werden (Abb. 1.1, links).^[2]

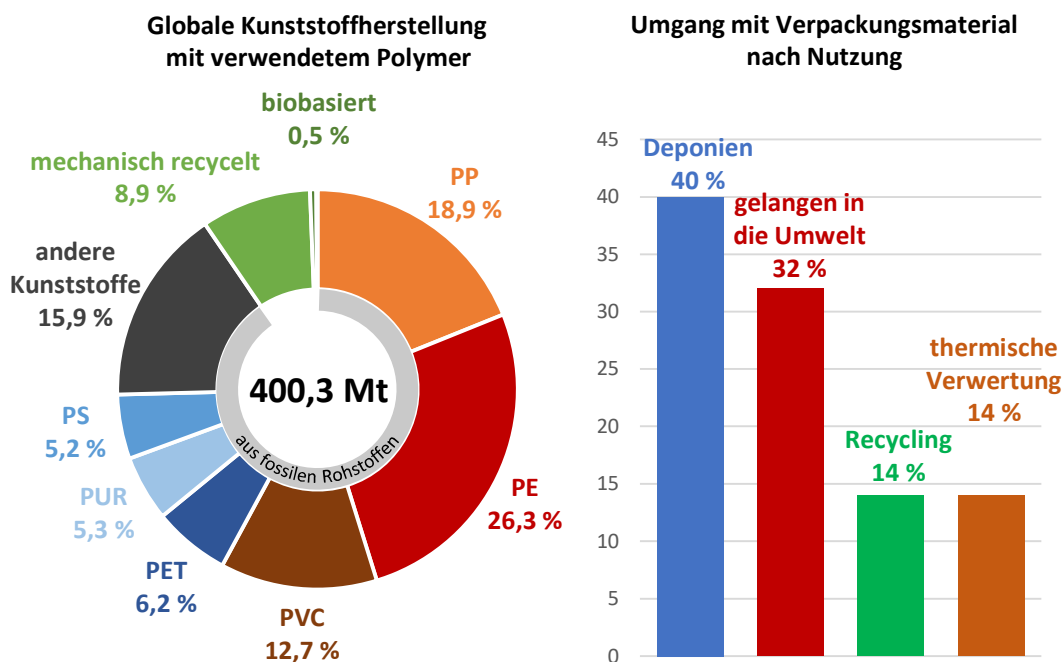


Abb. 1.1 Aufschlüsselung der Polymere für die globalen Kunststoffproduktion im Jahr 2022 (links) und Umgang mit Verpackungsmaterial nach Nutzung im Jahr 2013 (rechts).^[2,4]

Sowohl neue chemische und mechanische Recyclingmethoden als auch ein verbessertes Abfallmanagement stellen nachhaltige Lösungsansätze dar, um die negativen ökologischen Auswirkungen der steigenden Kunststoffproduktion zu reduzieren. Zudem sollten mehr biobasierte und (bio-)abbaubare Polymere entwickelt und zur Herstellung nachhaltiger Kunststoffe verwendet werden.^[1,3,6,7]

Die Möglichkeiten, wie Kunststoffe recycelt oder von der Umwelt abgebaut werden können, hängt von ihrer Polymerzusammensetzung sowie deren molekularen Aufbau ab. Die Wiederholungseinheiten vieler Polymere zur Kunststoffherstellung, wie PP, PE, Polystyrol (PS) und Polyvinylchlorid (PVC), sind ausschließlich aus Kohlenstoffketten aufgebaut. Aufgrund des stabilen Kohlenstoffgerüsts sind die Materialien unter den meisten Umweltfaktoren nahezu inert, sodass die Halbwertszeiten für deren Abbau je nach Verarbeitung mehrere hundert Jahre betragen.^[1,6,8,9] Abbaubare Polymere weisen funktionelle Gruppen in ihrem Rückgrat auf, die durch chemische Reaktionen gespalten werden können. Hierzu zählen eine Vielzahl von Polymerklassen wie beispielsweise Polysaccharide, Proteine, verschiedene Polyester wie Polyhydroxyalkanoate (PHA), Poly(aminoester), Poly(esteramide), Polycarbonate, Polyphosphoester und Polycarbamate.^[10-13]

Der Abbau von Polymeren kann in zwei Teilschritte unterteilt werden, die Fragmentierung und die Mineralisierung. Bei der Fragmentierung wird das Polymer zu Fragmenten mit geringeren Molekulargewichten gespalten. Die Fragmentierung kann als abiotischer (nicht-biologischer) Polymerabbau durch Hydrolyse, thermalen oder mechanischen Abbau sowie Photodegradation stattfinden. Alternativ kann sie auch biotisch durch exogene (veräußerte) Enzyme erfolgen, sodass es sich um einen biologischen Abbau handelt.^[14,15] Bei der Mineralisierung werden die Moleküle in Organismen aufgenommen und unter aeroben oder anaeroben Bedingungen zu Kohlenstoffdioxid, Wasser, Methan oder Biomasse umgesetzt (Abb. 1.2).^[1,16-18]

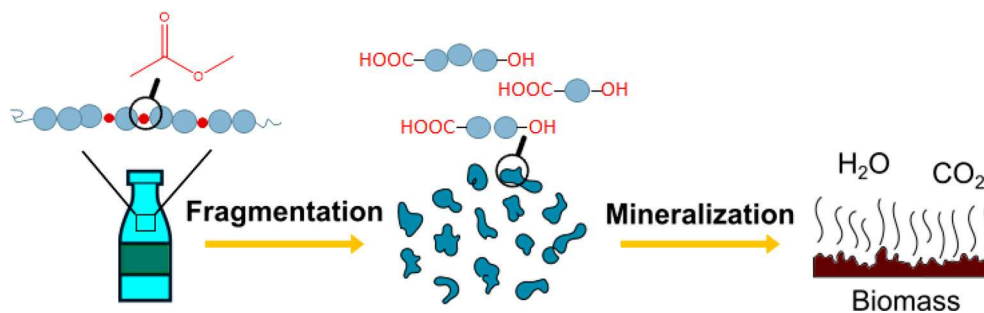


Abb. 1.2 Fragmentierung eines Polymers durch Spaltung von Esterfunktionen sowie die Mineralisierung der Polymerfragmente. Nachdruck mit Genehmigung aus Referenz ^[1] (Copyright © 2021, American Chemical Society).

Polymere werden als bioabbaubar bezeichnet, wenn sie biotisch, also durch Mikroorganismen abgebaut werden können. Als Beispiele für bioabbaubare Polymere können Polysaccharide wie Cellulose sowie eine Reihe von Polyestern wie Polyhydroxybutyrat (PHB), Polylactid (PLA), Polycaprolacton (PCL) und Polyhydroxyessigsäure (PGA) genannt werden. Ihre Verwendung erstreckt sich auf Verpackungsmaterialien, landwirtschaftliche Mulchfolien, medizinische Anwendungen, beispielsweise als Nähte oder Stents sowie den Wirkstofftransport.^[9,13,19-22] Die biologische Abbaubarkeit von Polymeren wird durch eine Vielzahl von Materialeigenschaften beeinflusst. Dazu zählen unter anderem die

Monomerstruktur, das Molekulargewicht, die Hydrophobizität, die Kristallinität und die Mikrostruktur.^[9,19-21] Aufgrund der Tatsache, dass Umweltfaktoren den biologischen Abbau von Kunststoffen beeinflussen, existieren verschiedene Methoden zur Untersuchung, ob und wie gut ein Material bioabbaubar ist.

Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD), die Internationale Organisation für Normung (ISO), die American Society for Testing and Materials (ASTM) und das Deutsches Institut für Normung (DIN) halten standardisierte Methoden und Prüfverfahren fest, die beispielsweise unter aeroben, anaeroben und wässrigen Bedingungen sowie unter Kompostierbedingungen erfolgen und Aufschluss über die biologische Abbaubarkeit von Kunststoffen geben.^[20] Entscheidend in den Methoden ist der Anteil des Materials der in bestimmten Messzeiten von Mikroorganismen zu Kohlenstoffdioxid oder Biogas umgesetzt wird. Nach der OECD-Testserie 301 gilt ein Material als „leicht biologisch abbaubar“, wenn es innerhalb von 28 Tagen zu 60 % in Kohlenstoffdioxid umgesetzt wurde.^[20]

Tabelle 1.1 Prüfmethoden verschiedener Organisationen zur Untersuchung von Kunststoffen auf deren bioabbaubares Verhalten. Nachdruck mit Genehmigung aus Referenz ^[15]. (Copyright © 2023, American Chemical Society).

Category	Standard	Medium	Temperature	Time
Aerobic atmosphere	ASTM D6400-21 "Standard specification for labeling of plastics designed to be aerobically composted in municipal or industrial facilities"	Compost	58 ± 2 °C	180 days
	ASTM D5338 "Standard test method for determining aerobic biodegradation of plastic materials under controlled composting conditions incorporating thermophilic temperatures"	Compost	58 ± 2 °C	45 days
	ISO 14855-1 "Determination of the ultimate aerobic biodegradability of plastic materials under controlled composting conditions – Method by analysis of evolved carbon dioxide - Part 1: General method"	Compost	58 ± 2 °C	180 days
	ASTM D5988 "Standard test method for determining aerobic biodegradation of plastic materials in soil"	Soil	25 ± 2 °C	180 days
	ISO 17556 "Plastics-determination of the ultimate aerobic biodegradability in soil by measuring the oxygen demand in a respirometer or the amount of carbon dioxide evolved"	Soil	25 ± 2 °C	180 days
	ASTM D6691 "Standard test method for determining aerobic biodegradation of plastic materials in the marine environment by a defined microbial consortium or natural sea water inoculum"	Seawater	30 ± 2 °C	28 days
	ISO 14851 "Determination of the ultimate aerobic biodegradability of plastic materials in an aqueous medium-Method by measuring the oxygen demand in a closed respirometer"	Aqueous	25 ± 1 °C	28 days
Anaerobic atmosphere	ISO 14852 "Determination of the ultimate aerobic biodegradability of plastic materials in an aqueous medium-Method by analysis of evolved carbon dioxide"	Aqueous	25 ± 1 °C	100 days
	ISO 14853 "Determination of the ultimate anaerobic biodegradation of plastic materials in an aqueous system-Method by measurement of biogas production"	Aqueous	35 ± 2 °C	90 days
	ASTM D5511 "Standard test method for determining anaerobic biodegradation of plastic materials under high-soils anaerobic-digestion conditions"	Household waste	52 ± 2 °C	28 days
	ASTM D5526 "Standard test method for determining anaerobic biodegradation of plastic materials under accelerated landfill conditions"	Household waste	35 ± 2 °C	30 days
	ISO 15985 "Plastics-Determination of the ultimate anaerobic biodegradation and disintegration under high-solids anaerobic-digestion conditions-Method by analysis of released biogas"	Household waste	52 ± 2 °C	15 days

Der Polymerabbau wird durch verschiedene Analyseverfahren charakterisiert, die es ermöglichen, Veränderungen der Struktur sowie der physikalischen und chemischen Materialeigenschaften zu untersuchen.^[9,23] Eine chromatographische Methode zur Untersuchung der Molekulargewichtsverteilung von Polymeren ist die Größenausschluss-Chromatographie (GPC). Mittels GPC können veränderte Molekulargewichtsverteilungen festgestellt und Rückschlüsse auf den Abbau gezogen werden. Als Relativmethode wird durch die Verwendung von analytischen Standards das Molekulargewicht der Polymere bestimmt. Das Molekulargewicht eines Polymers kann ebenfalls mittels Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie bestimmt werden. Mit ihr lassen sich Veränderungen des molekularen Aufbaus der Polymere sowie neu gebildete Moleküle identifizieren.

1.2 Poly(aminoester)

Synthetische, (bio-)abbaubare Polymere mit spaltbaren Wiederholungseinheiten sind für nachhaltige, biologische und biomedizinische Anwendungen von großer Bedeutung. Zu den Vertretern dieser Klasse zählen beispielsweise Polyester, Polycarbonate oder Polyphosphoester.^[12,15,24]

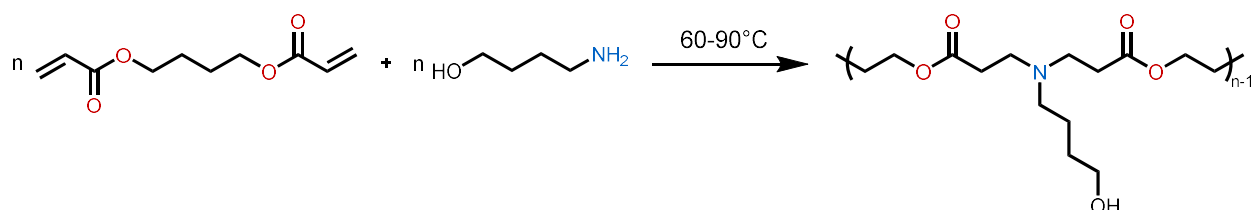
Poly(aminoester) (PAE) stellen eine Klasse funktionalisierter Polyester dar, die sowohl spaltbare Estergruppen als auch Aminogruppen in ihren Wiederholungseinheiten aufweise. An die Aminogruppen können variable Reste in die Polymerseitenketten eingeführt werden, um die Basizität der tertiären Amine zu verändern oder wasserlösliche Materialien mit pH- oder temperaturresponsiven Eigenschaften herzustellen. Die biokompatiblen und abbaubaren Eigenschaften von PAEs wurden bereits vielfach beschrieben und machen sie zu einer interessanten Polymerklasse für biomedizinische Anwendungen, beispielsweise als Vektoren zur Transfektion, zum Wirkstofftransport oder für die biologische Bildgebung.^[11,25,34,26-33] Vor allem als nicht-virale Vektoren für Transfektionen wurden PAEs bereits vielseitig untersucht, da sie durch Einstellung des pK_B -Wertes der tertiären Amine im protonierten Zustand mit negativ geladener DNA wechselwirken und Komplexe bilden können.^[27]

Poly(aminoester) werden vor allem durch Michael-Addition, aber auch Polykondensation oder spontane zwitterionische Copolymerisation (SZWIP) aus mindestens zwei Edukten hergestellt. Die Variation der Reaktionskomponenten erlaubt die Darstellung einer Vielzahl von PAEs. Aufgrund der Reaktionsmechanismen müssen für hohe Molekulargewichte allerdings auch hohe Monomerumsätze erreicht werden. Die Kettenpolymerisation erlaubt den Aufbau definierter Polymerarchitekturen mit einstellbaren Molekulargewichten und niedrigen Dispersitäten. Allerdings ist die Auswahl an Molekülen, die als Monomere für Kettenpolymerisationen wie Ringöffnungspolymerisation (ROP) zu Poly(aminoestern) umgesetzt werden können, begrenzt.^[11,32]

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Polymerisationsreaktionen zur Herstellung von Poly(aminoestern) beschrieben. Dabei werden die Reaktionsbedingungen zur Synthese, Funktionalisierungsmöglichkeiten sowie die Eigenschaften und Anwendungen von PAEs erörtert, um einen Überblick über diese Polymerklasse zu geben.

Michael-Addition

Poly(β -aminoester) wurden 1970 erstmals in der Gruppe um *Paolo Ferruti* in einer Michael-Addition von Diacrylaten mit bifunktionellen Aminen dargestellt. Bei der Entwicklung von kationischen und biologisch abbaubaren Polyestern für den Gentransfer mit nicht-toxischen Abbauprodukten griffen *David M. Lynn* und *Robert Langer* diese Synthesestrategie auf und bezeichneten die dargestellten Polymere erstmals als Poly(β -aminoester) (PBAE).^[27,35,36] Die Synthese erfolgte in einer einstufigen Michael-Addition ohne Nebenprodukte bei Reaktionstemperaturen bei 60–90 °C (Schema 1.1).

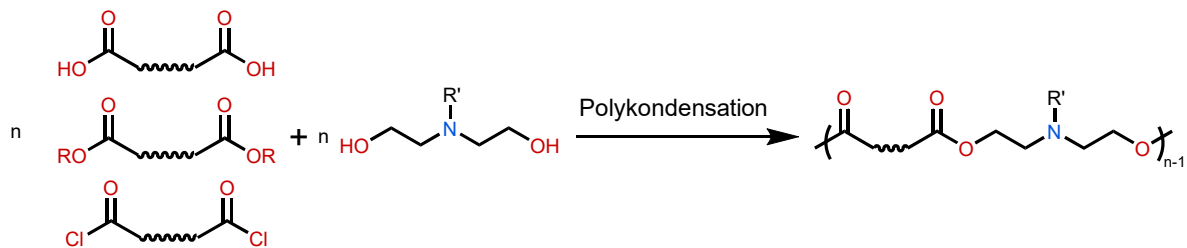


Schema 1.1 Michael-Addition von Diacrylat und Amin zu PBAE für den Gentransfer.^[27,36,37]

Durch Variation der verwendeten Diacrylate und Amine wurde eine Vielzahl von PBAEs mit Molekulargewichten von 2–50 kg/mol und Dispersitäten (D) von $D = 1,55$ – $2,20$ dargestellt und für die Bindung und den Transport von DNA optimiert.^[27,37–40] Die optimierten PBAE bildeten Nanopartikel mit Durchmessern bis zu 200 nm und wurden durch Hydrolyse und in Abhängigkeit vom pH-Wert innerhalb weniger Stunden abgebaut.^[27,36] Die Darstellung von PBAE durch Michael-Addition von Diacrylaten mit Aminen hat seitdem ein breiteres Forschungsinteresse geweckt. Durch Variation der Edukte wurden neben der Einstellung des hydrophilen und hydrophoben Charakters der Materialien auch pH-, photo- oder oxidationsresponsive Eigenschaften eingebracht.^[11,26,32,41,42]

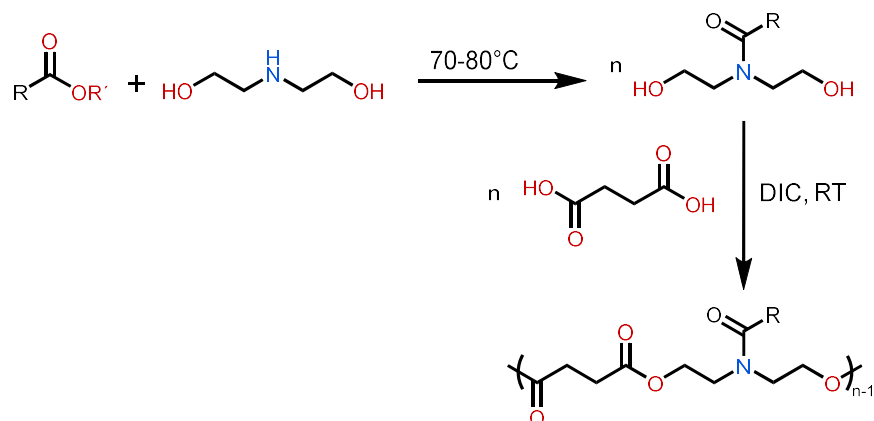
Polykondensation

Die Darstellung von PAE durch Polykondensation gelingt mit einer Vielzahl organischer Verbindungen wie Dicarbonsäuren, Carbonsäurediestern oder Carbonsäuredichloriden in Kombination mit Aminodiolen. Alternativ können auch ungleich bifunktionelle Monomere verwendet werden (Schema 1.2).^[11,43–45]



Schema 1.2 Polykondensation von Dicarbonsäure, Carbonsäurediester oder Carbonsäuredichloriden mit *N*-funktionalisiertem Diethanolamin.

Die Gruppe um *Abraham Joy* beschrieb eine zweistufige Syntheseroute zur Darstellung vielfältig funktionalisierbarer *N*-acylierter PAEs. Im ersten Schritt wurde Diethanolamin mit Ethyl- oder Methylestern bei 70–80 °C acyliert. Das funktionalisierte Diol wurde anschließend bei Raumtemperatur mit Butandisäure und dem Kupplungsreagenz Diisopropylcarbodiimid (DIC) im Überschuss zum *N*-acylierten PAE umgesetzt (Schema 1.3).^[45,46]



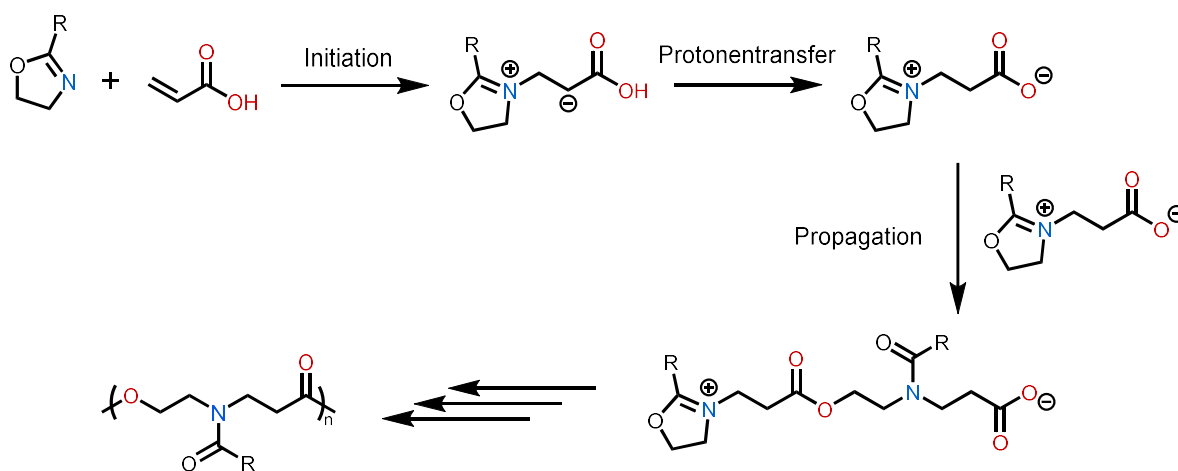
Schema 1.3 *N*-Acylierung von Diethanolamin und Polykondensation mit Butandisäure zu *N*-acyliertem PAE.^[45,47]

Die Polymere wurden mit Dispersitäten von $\mathcal{D} = 1,3\text{--}2,2$ und Molekulargewichten bis 144 kg/mol hergestellt. Durch die Auswahl der eingebrachten Seitengruppen im Diolmonomer wurden Materialeigenschaften wie die *lower critical solution temperature* (LCST) oder die Wasserlöslichkeit eingestellt und Modifikation nach der Polymerisation durchgeführt. Die *N*-acylierten PAEs wurden in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) bei 37 °C unter stetigem Molekulargewichtsverlust hydrolysiert.^[45–49]

Spontane zwitterionische Copolymerisation (SZWIP)

In der SZWIP reagieren ein nukleophiles und ein elektrophiles Monomer über ein zwitterionisches Zwischenprodukt. Die gebildeten Zwitterionen addieren sich anschließend schrittweise über elektrostatische Anziehungen der komplementären Endgruppen und bilden Polymerketten mit einheitlichen Wiederholungseinheiten. Dabei werden weder Initiatoren noch Katalysatoren benötigt, die Reaktion findet bei Temperaturen von 40–80 °C statt und erzielt binnen 24 h hohe Umsätze.^{[50,51][52]}

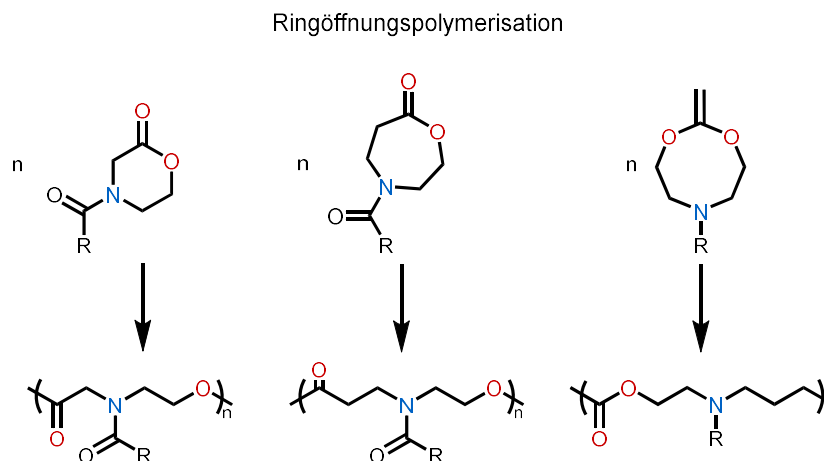
Die Darstellung von PAEs über SZWIP wurde mit zyklischen Iminoethern oder Aziridinen in Kombination mit Acrylsäuren oder Lactonen gezeigt. Durch die SZWIP von Iminoethern, wie 2-Oxazolin oder 1,3-Oxazinen mit Acrylsäure, entstehen *N*-acylierte PAEs (Schema 1.4). Derivatisierung der Monomere findet überwiegend an den Arylsäure-Derivaten statt, während 2-Oxazoline oder 1,3-Oxazine mit kurzen Alkyl- und Arylresten umgesetzt werden.^[50,51,53,54]



Schema 1.4 Spontane zwitterionische Copolymerisation von 2-Oxazolin und Acrylsäure zu *N*-acyliertem PAE.^[50,51,55]

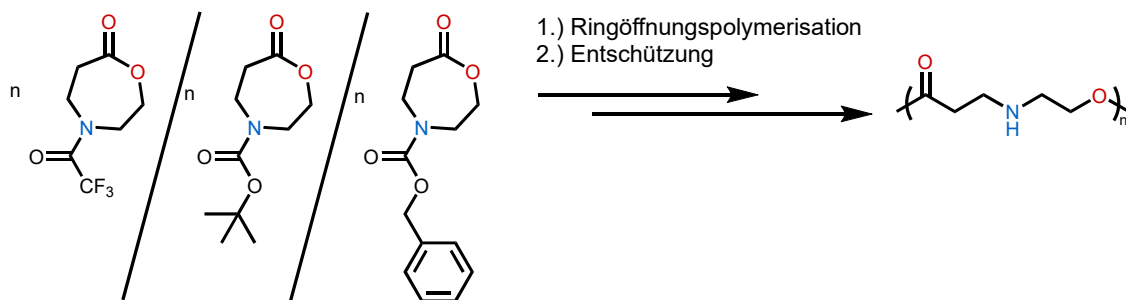
Ringöffnungspolymerisation (ROP)

Die Ringöffnungspolymerisation stellt eine Kettenpolymerisation dar. Hierbei werden zyklische Monomere vom reaktiven und wachsenden Polymerkettenende geöffnet und diesem hinzugefügt, um definierte Strukturen zu erhalten.^[56,57] Zur Synthese von PAEs über ROP werden zyklische Monomere mit Stickstoffatomen innerhalb der Ringstruktur verwendet, die sich nach der Polymerisation in den Wiederholungseinheiten zusätzlich zu einer neugeformten Esterfunktion wiederfinden. Aufgrund der Anforderungen an die molekulare Struktur von Monomeren für die ROP zu PAEs sind hierfür bisher nur wenige geeignete Strukturen bekannt. Dazu zählen Azalactone oder zyklische Ketenacetale (Schema 1.5).^[11,58-60]



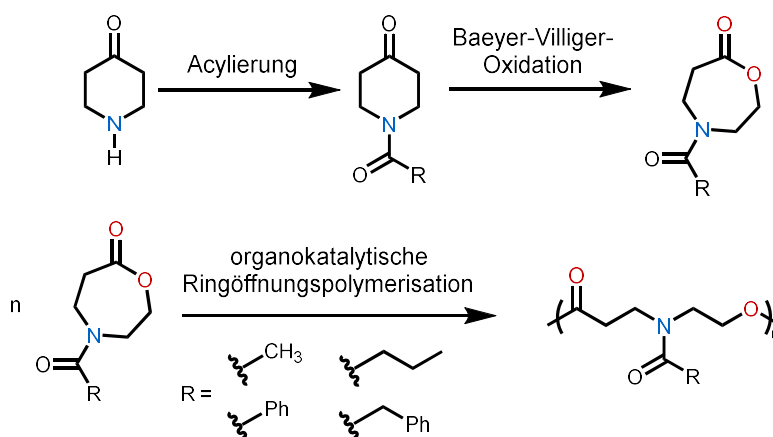
Schema 1.5 Zyklische Monomere für die ROP zu Poly(aminoestern).^[58-60]

Die Gruppe um *James L. Hedrick* zeigte die erste Polymerisation eines Azacapolactons zum PAE. Ausgehend von 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan wurde *N*-Trifluoracyl-1,4-oxazepan-7-on durch Funktionalisierung und Baeyer-Villiger-Oxidation synthetisiert und anschließend mit Aluminiumtriisopropanolat in THF bei 0 °C polymerisiert. Anschließend wurde die Acylfunktion mit Natriumborhydrid entfernt und ein sekundäres Amin im Polymerrückgrat erhalten.^[61] Ausgehend von 4-Piperidon wurden *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)- und Benzyloxycarbonyl (Cbz)-geschützte 1,4-Oxazepan-7-on-Derivate dargestellt und die Schutzgruppen nach Polymerisation entfernt, um das freie Polymerrückgrat zu erhalten (Schema 1.6).^[62-64] Das Molekulargewicht von Poly(1,4-Oxazepan-7-on) mit sekundärer Aminfunktion wurde in einer Phosphatpufferlösung mit einem pH-Wert von pH = 7,5 nach 42 Minuten halbiert.^[62]



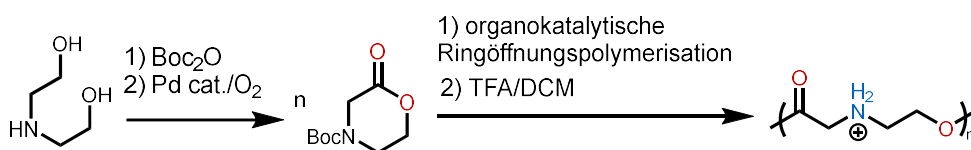
Schema 1.6 ROP und anschließende Entfernung der Schutzgruppen von *N*-funktionalisierten 1,4-Oxazepan-7-on-Derivaten zu Poly(1,4-Oxazepan-7-on).^[61-64]

Hadjichristidis und *Wang* beschrieben die organokatalytische Ringöffnungspolymerisation *N*-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one bei Raumtemperatur. Als Katalysatoren wurden 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Kombination mit dem Thioharnstoffderivat 1-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl]-3-cyclohexylthioharnstoff (TU) eingesetzt. Die Monomere mit Alkyl- und Arylseitenketten wurden ausgehend von 4-Piperidon durch Acylierung und anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation dargestellt (Schema 1.7). Die Polymerisationsgeschwindigkeit der Monomere und die Materialeigenschaften der *N*-acylierten PAEs waren abhängig von der eingeführten Acylseitengruppe. Bei dem Polymer mit Acetylseitengruppe wurde Wasserlöslichkeit beobachtet.^[11,59,64]



Schema 1.7 Synthese *N*-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one ausgehend von 4-Piperidon und organokatalytische ROP zu *N*-acylierten PAEs.^[59]

Die Gruppe um *Robert M. Waymouth* zeigte die Synthese und organokatalytische ROP von *N*-substituierten Morpholin-2-onen zu Poly(α -aminoestern). Die Monomere wurden durch Funktionalisierung von Diethanolamin und anschließende Ringschlussreaktion dargestellt. Die ROP wurde bei Raumtemperatur in Toluol mit der Katalysatorkombination aus DBU und TU durchgeführt.^[58] Die Schutzgruppen von Poly(*N*-Boc-morpholin-2-on) wurden mit Trifluoressigsäure entfernt, um sekundäre Amine im Polymerrückgrat zu erhalten (Schema 1.8).^[58,62]



Schema 1.8 Synthese von *N*-Boc-Morpholin-2-on aus Diethanolamin und ROP zum Poly(α -aminoester).^[58,62]

Abhängig vom pH-Wert und dem resultierenden Protonierungsgrad des Stickstoffatoms im Polymerrückgrat wurde das Molekulargewicht des Poly(α -aminoesters) in wässrigem Medium innerhalb weniger Minuten halbiert. Untersuchungen zeigten, dass sich in den deprotonierten Polymerketten durch intramolekularen 1,5-*O*→*N*-Acyltransfer und darauffolgenden 1,6-*O*→*N*-Acyltransfer Diketopiperazine als stabile Abbauprodukte bilden (Abb. 1.3).^[28,62]

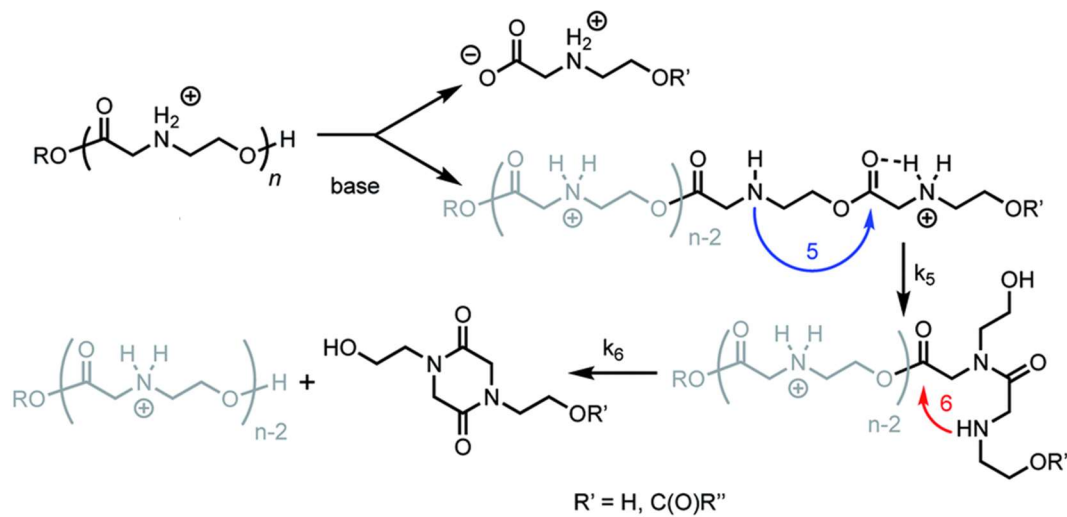
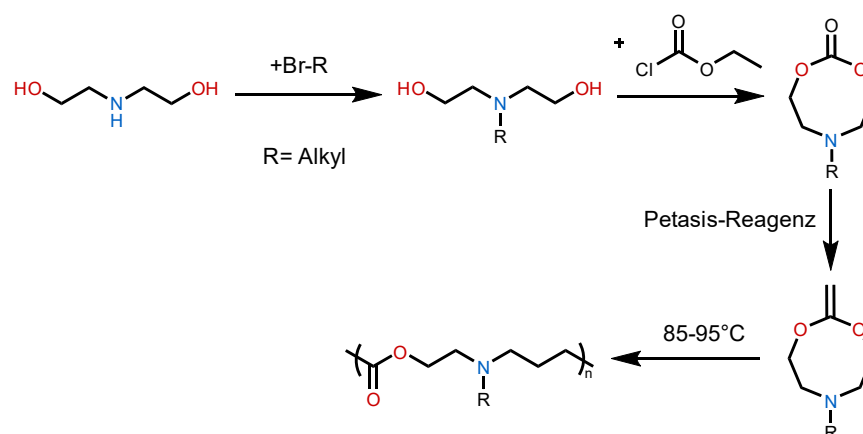


Abb. 1.3 Deprotonierung, 1,5- $O \rightarrow N$ -Acyltransfer und anschließender 1,6- $O \rightarrow N$ -Acyltransfer innerhalb des Polymerrückgrats vom Poly(α -aminoester). Abgeänderter Nachdruck aus Referenz ^[62] mit Genehmigung der Royal Society of Chemistry.

Poly(α -aminoester) mit kationischem Polymerrückgrat wurden zur Herstellung von Polyplexen für die Transfektion verwendet. Die sogenannten *charge-altering releasable transporters* (CARTs) binden negativ geladene Nukleinsäuren und schließen sie in Mizellen ein. Durch die Änderung des pH-Wertes auf physiologische Bedingungen ($pH = 7,4$) wird das Polymerrückgrat intrazellulär abgebaut und die Nukleinsäuren im Zellinneren freigesetzt.^[28,29,65,66]

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit von PAEs durch radikalische Polymerisation von zyklischen Ketenacetalen zeigte die Gruppe um *Jens Gaitzsch*. Die Monomere wurden über eine dreistufige Synthese aus Aminodiolen durch Funktionalisierung, Ringschlussreaktion und Reduktion erhalten. Die radikalische Polymerisation wurde bei 85–95 °C durchgeführt. Die PAEs können sowohl im basischen Medium als auch enzymatisch durch Lipasen abgebaut werden (Schema 1.9).^[60,67,68]



Schema 1.9 Synthese von Ketenacetalen und ROP zum PAEs.^[60,68]

Zusammenfassend können Poly(aminoester) durch Polyaddition, Polykondensation oder Kettenpolymerisation aus verschiedenen Edukten synthetisiert werden.

Während der Monomersynthese besteht die Möglichkeit, durch Funktionalisierung der Stickstoffatome verschiedene Seitenketten in die Wiederholungseinheiten einzuführen. Die Auswahl und Zugänglichkeit der Seitenketten in diesem Prozess sowie die Zugänglichkeit verschiedener Polymerarchitekturen hängen von der Wahl des jeweiligen Systems und der Polymerisation ab.

In der Literatur werden Polyadditionen und -kondensationen zu PAEs weitaus häufiger beschrieben als Kettenpolymerisationen. Für die Polyaddition und -kondensation können kommerzielle und leicht funktionalisierbare Monomere verwendet werden, die eine vielfältige Synthese von PAEs ermöglichen. Die Reaktionen erfordern oft höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten im Vergleich zu Kettenpolymerisationen. Die Polymere weisen zudem eine breitere Verteilung auf und die Synthese von Blockcopolymeren ist nur durch Modifikation nach der Polymerisation, *endcapping* oder die Verwendung von Makroinitiatoren möglich.^[11,44,50]

Bislang wurden nur wenige geeignete Monomere für die Kettenpolymerisation zu PAEs beschrieben. Die Auswahl an Seitenketten und die Funktionalisierungen der PAEs ist abhängig von den verwendeten Monomerstrukturen und den Polymerisationstechniken. Durch die organokatalytische ROP können PAEs als definierte Strukturen mit kurzen Reaktionszeiten und bei Raumtemperatur synthetisiert werden. Zudem ermöglicht diese Methode die Synthese definierter Blockcopolymere.

1.3 Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation

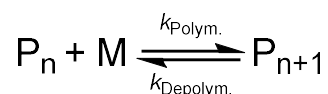
Die Ringöffnungspolymerisation bezeichnet eine Kettenpolymerisation von zyklischen Monomeren, welche an das wachsende Polymerkettenende addiert werden. Häufig werden zyklische Ether, Ester, Carbonate, Phosphoester, Amide und Oxazoline als Monomeren für die ROP verwendet.

In einem Initiationsschritt werden die Monomere durch Zugabe eines Initiators geöffnet, sodass reaktive Kettenenden entstehen. In den darauffolgenden Propagationsschritten werden weitere Monomere unter Ringöffnung addiert, wodurch die Polymerketten wachsen. Die konstante Anzahl aktiver Polymerketten wird durch die Menge an Initiator bestimmt und bleibt während der Reaktion konstant. Dies trägt dazu bei, dass die Molekulargewichte und die Molekulargewichtsverteilungen durch Kettenpolymerisationen gegenüber Polyadditionen und Polykondensationen besser einstellbar sind.^[56,57,69,70]

Die thermodynamische Triebkraft der ROP ist die hohe Ringspannung der Monomere.^[56,57,69-71] Die Polymerisation läuft ab, wenn in der Gibbs-Helmholz-Gleichung ein Wert für die Gibbs-Energie (ΔG_p) $\Delta G_p < 0$ erhalten wird (Gleichung 1.1).

$$\Delta G_p = \Delta H_p - T\Delta S_p \quad (1.1)$$

Die ROP stellt eine Gleichgewichtsreaktion aus Polymerisation und Depolymerisation der Ketten dar. Aus diesem Grund ist neben dem Enthalpieterm der Polymerisation (ΔH_p) auch die Reaktionstemperatur entscheidend, da sie die Größe des Entropieterms (ΔS_p) beeinflusst.



Schema 1.10 Gleichgewichtsreaktion zwischen Polymerisation und Depolymerisation.

Die Temperatur bei der ein Wert von $\Delta G_p = 0$ erhalten wird nennt man Ceiling-Temperatur. Bei dieser Temperatur laufen Polymerisation und Depolymerisation gleich schnell ab. Die Dainton's-Gleichung beschreibt zudem den Einfluss der Monomerkonzentration auf die Ceiling-Temperatur (Gleichung 1.2).^[69-73]

$$T_c = \frac{\Delta H_p^0}{\Delta S_p^0 + R \ln[M]} \quad (1.2)$$

ROP von zyklischen Estern kann über verschiedene Methoden, anionisch, kationisch, mit enzymatischer, metallorganischer oder organischer Katalyse durchgeführt werden. Organometall- oder Organokatalysatoren nutzen hierbei unterschiedliche Mechanismen, um die Geschwindigkeit der Polymerisation und die Molekulargewichtsverteilung der gebildeten Polyester zu beeinflussen.

Als Organometallkatalysatoren für die ROP werden häufig Zinn(II)-octanoat oder Aluminiumtriisopropanolat bei Temperaturen über 100 °C verwendet.^[74,75] Durch Koordination erhöhen die Lewis-Säuren die Elektrophilie des Monomers, sodass in einem darauffolgenden Insertionsschritt ein nukleophiler Angriff einer Hydroxygruppe des Initiators oder der wachsenden Polymerkette stattfinden kann. Die Verwendung von Organometallkatalysatoren zur Herstellung von Materialien für

biomedizinische Anwendungen oder für Mikroelektronik wird unter dem Aspekt der Reinheit und dem Verbleib des Katalysatoren diskutiert.^[64,76,77]

In der organokatalytischen Ringöffnungspolymerisation werden anstelle von metallorganischen Katalysatoren Basen wie *N*-heterozyklische Carbene (NHC), Pyridine, Phosphazene, Amidine oder Guanidine als Katalysatoren verwendet (Abb. 1.4). NHCs oder Pyridine wie 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) können als nukleophile Katalysatoren agieren, indem sie Monomere angreifen und öffnen. Nicht nukleophile Basen erhöhen durch Deprotonierung oder Koordination der Initiatoren oder des wachsenden Polymerkettenendes deren Nucleophilie, sodass ein Angriff auf die Monomere stattfindet. Als organische Lewis-Säuren wurden Thioharnstoffderivate entwickelt, die, ähnlich wie bei der ROP mit Organometallkatalysatoren, die elektrophilen, zyklischen Monomere aktivieren, sodass auch Monomere mit niedriger Ringspannung nukleophil angegriffen und polymerisiert werden können.^[56,78]

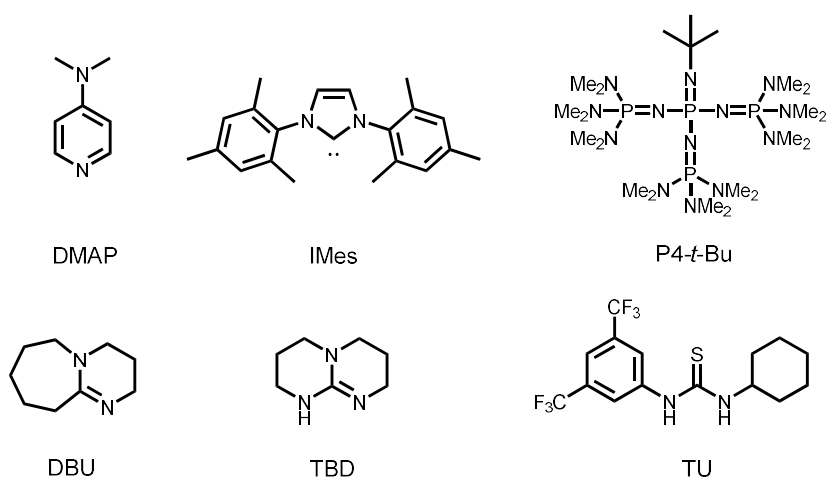
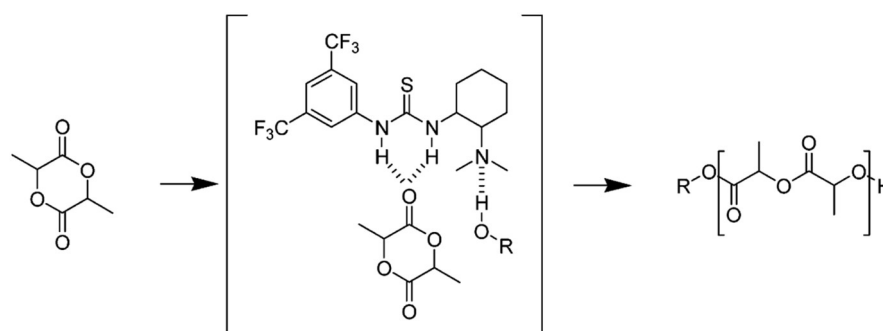


Abb. 1.4 Organische Basen verschiedener Kategorien als Katalysatoren für die organokatalytische Ringöffnungspolymerisation.

Als Nebenreaktionen in der ROP von Estern können Umesterungen innerhalb der Polymerketten stattfinden. Hierbei greift das aktive Polymerkettenende an einer Estergruppe innerhalb einer Polymerkette an. Es entstehen Polymerketten mit unregelmäßigen Molekulargewichten, was zu breiteren Molekulargewichtsverteilungen führt. Umesterungen treten bei verlängerten Reaktionszeiten häufiger auf, wenn dabei bereits ein Großteil der Monomere umgesetzt wurde. Bei Katalysatoren, die die Estergruppen der Monomere aktivieren ist zudem eine hohe Selektivität essenziell. Sie sollen bevorzugt mit der Estergruppe der Monomere und nicht mit denen innerhalb der Polymerketten interagieren, da dies ebenfalls zu Umesterungen führen kann.^[56,57,78]

Die erste Polymerisation mit einem Thioharnstoffkatalysator wurde mit dem in der Gruppe um *Yoshiji Takemoto* entworfenen bifunktionellen Thioharnstoff-Aminokatalysator und Lactid als Monomer bei Raumtemperatur durchgeführt (Schema 1.11). Dabei wurden auch nach vollem Monomerumsatz und langer Reaktionszeit wenig Umesterung beobachtet und Polymere mit niedrigen Dispersitäten erhalten.^[77]

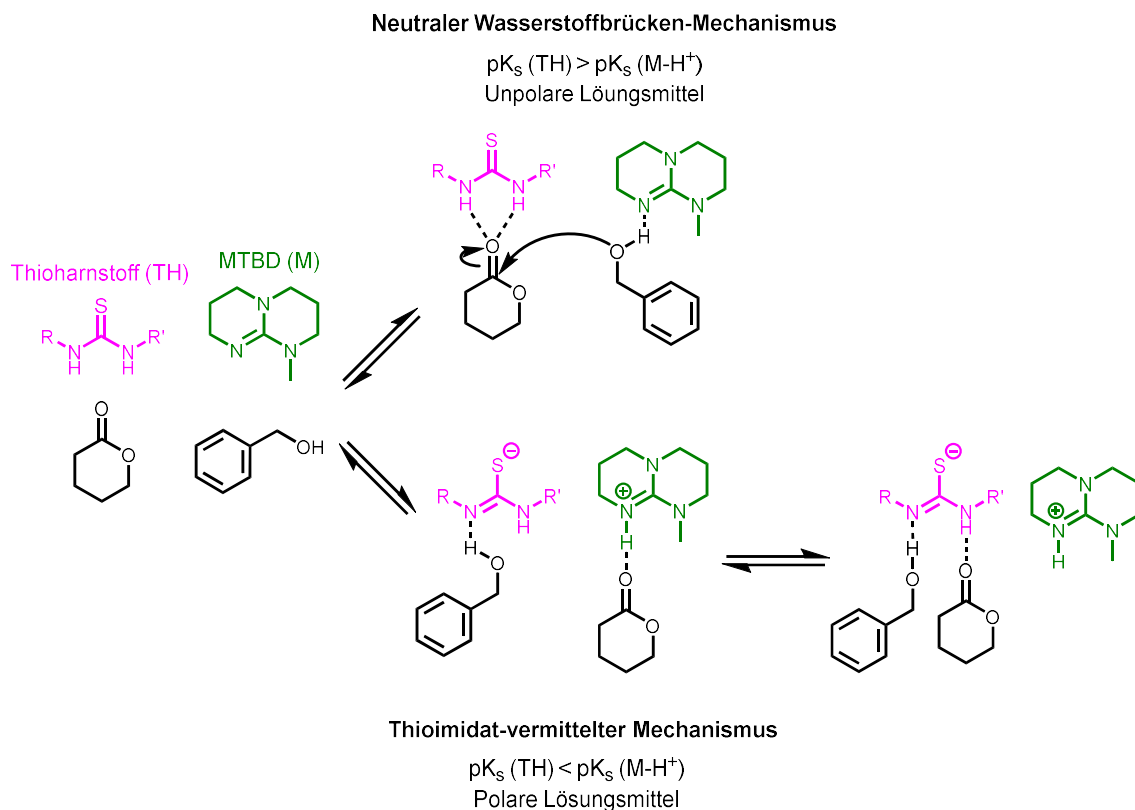


Schema 1.11 Organokatalytische ROP von Lactid unter Verwendung eines Thioharnstoff-Aminokatalysators. Nachdruck mit Genehmigung aus Referenz ^[79] (Copyright © 2006, American Chemical Society).

In dem kooperativen Wasserstoffbrücken-Mechanismus agiert die Thioharnstoffgruppe als Wasserstoffbrücken-Donor zum Carbonylsauerstoff des Monomers und erhöht damit dessen Elektrophilie. Gleichzeitig wird die nukleophile Hydroxygruppe des Initiators oder der wachsenden Polymerkette von dem tertiären Amin des Katalysators als Brønsted-Base aktiviert.^[56,76,77,80,81]

Die Polymerisation mit dem Thioharnstoff-Aminokatalysator zeigte einen lebenden Charakter, was sich aus dem linearen Zusammenhang zwischen Molekulargewicht der Polymerketten und dem Monomerumsatz ergab. Die erneute Zugabe von Monomer zur Reaktionsmischung nach zwei Tagen ergab Polymere mit erhöhtem Molekulargewicht bei unverändert niedriger Dispersität, was einen lebenden Charakter der Polymerisation bestätigte und die Darstellung von Blockcopolymeren zeigte. Eine Schwäche des bifunktionellen Thioharnstoff-Aminokatalysators stellten die Reaktionszeiten von 48–72 Stunden zum Erhalt hoher Monomerumsätze dar.^[76,77] Als festgestellt wurde, dass die für die Katalyse erforderliche Thioharnstoffgruppe und das tertiäre Amin nicht im gleichen Molekül auftreten müssen, wurden sie auf zwei separate Moleküle aufgeteilt und ihre Einflüsse auf die Polymerisation untersucht.^[76,77] Es wurde beobachtet, dass die Acidität des Thioharnstoffs durch elektronenziehende Substituenten an der Arylgruppe erhöht wird, sodass Monomere besser aktiviert werden können. Der Cyclohexylaryl-Thioharnstoffkatalysator 1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-cyclohexylthioharnstoff (TU) zeigte eine hohe Selektivität gegenüber zyklischen Estern im Vergleich zu linearen Estern. Damit wurden hohe Monomerumsätze mit niedrigen Molekulargewichtsverteilungen und kaum auftretende Umesterungen in den Polymerisationen erklärt. Zu einer gesteigerten Katalysatoraktivität führte auch die Verwendung von Aminokomponenten mit erhöhter Basizität. Sie erhöhen die Nukleophilie der Hydroxygruppe des Initiators oder der wachsenden Polymerkette durch die Bildung von Wasserstoffbrücken. Es wurde gezeigt, dass Polymerisationen von Lactid und Lactonen, unter Verwendung des Thioharnstoffkatalysators TU zusammen mit Amidin und Guanidinbasen wie Spartein, DBU oder 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD) mit signifikant kürzeren Reaktionszeiten und guter Kontrolle zu definierten Strukturen ablaufen.^[56,76,78,79,82]

Weitere Untersuchungen zeigten, dass der Reaktionsmechanismus der organokatalytischen ROP mit TU von der Stärke der eingesetzten Base sowie von der Polarität des verwendeten Lösungsmittels beeinflusst werden. In unpolaren Lösungsmitteln und wenn die verwendete Base zu schwach ist, um TU zu deprotonieren, verläuft die Reaktion überwiegend über den kooperativen Wasserstoffbrücken-Mechanismus. In polaren Lösungsmitteln und wenn die verwendete Base stark genug ist, um TU zu deprotonieren, verläuft der Reaktionsmechanismus überwiegend über die Bildung eines Thioimidats (Schema 1.12).^[64,82–85]



Schema 1.12 Monomeraktivierung der organokatalytischen ROP von δ -Valerolacton mit einem Thioharnstoffkatalysator und MTBD über den neutralen Wasserstoffbrücken-Mechanismus (oben) und den Thioimidat-vermittelten Mechanismus (unten).^[82,84]

Die organokatalytische ROP mit TU und einer Base als Katalysator hat sich seither etabliert und wurde zur Darstellung von Polyestern, Polycarbonaten, Poly(esteramiden), Poly(aminoestern) oder Polyphosphoestern beschrieben.^[12,22,29,56,59,78,79,86]

Aufgrund der Selektivität von TU gegenüber zyklischen Monomeren können hohe Monomerumsätze bei gleichzeitig geringen Nebenreaktionen erzielt werden. Die Polymerisation kann bei Raumtemperatur und mit kurzen Reaktionszeiten in polaren und unpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden. Die Polymerisation weist Charakteristika einer lebenden Polymerisation auf, mit hohen Monomerumsätzen, wenig Nebenreaktionen sowie engen Molekulargewichtsverteilungen der Polymere und lässt sequenzielle Blockcopolymerisation zu.

1.4 Selbstassemblierung amphiphiler Moleküle und Blockcopolymerer in Wasser

Moleküle werden als amphiphil bezeichnet, wenn die sowohl hydrophile als auch lipophile Eigenschaften besitzen und damit in polaren und apolaren Lösungsmitteln löslich sind. Bei Amphiphilen kann es sich um ionische oder nicht-ionische Moleküle handeln. Niedermolekulare Amphiphile setzen sich aus einem geladenen oder ungeladenen hydrophilen Kopf und einem hydrophoben Schwanz zusammen (Abb. 1.5, a). Mit anionischer, hydrophiler Kopfgruppe treten sie beispielsweise als Fettsäuren, Sulfate wie Natriumdodecylsulfat oder als Phospholipide in der Lipiddoppelschicht auf. Nicht-ionische Amphiphile sind beispielsweise Fettalkohole.^[87,88] Amphiphile Blockcopolymer, mit alternierenden hydrophilen (A) und hydrophoben Segmenten (B) können als AB-Diblockcopolymerer wie auch ABA- oder BAB-Triblockcopolymerer aufgebaut werden (Abb. 1.5, b).^[89-91] Ein prominentes Beispiel für nicht-ionische amphiphile ABA-Triblockcopolymerer ist die Klasse der Pluronic, die von BASF als Pluronic vertrieben werden. Diese ABA-Triblockcopolymerer bestehen aus hydrophilen Polyethylenoxid (PEO) und hydrophobem Polypropylenoxid (PPO). Oberhalb ihrer kritischen Mizellenkonzentration (CMC) assemblieren sie zu Mizellen mit Durchmessern von 10–100 nm. Angewendet werden sie beispielsweise als Tenside oder zum Wirkstofftransport.^[87,92,93]

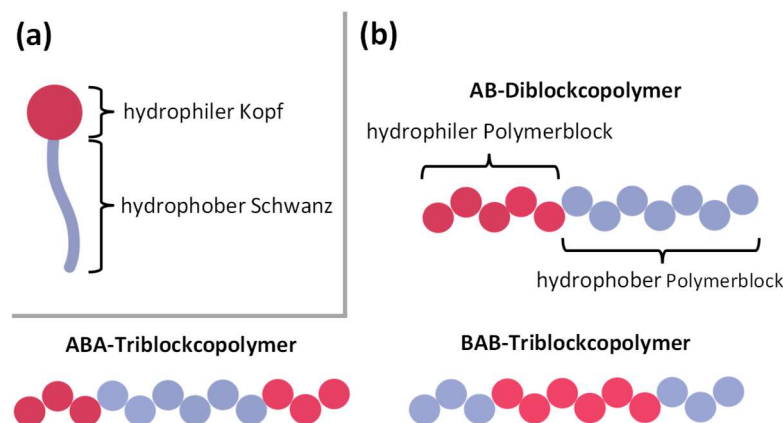


Abb. 1.5 (a) Schematischer Aufbau eines niedermolekularen amphiphilen Moleküls. (b) Schematischer Aufbau amphiphiler Blockcopolymerer.

Amphiphile besitzen eine fundamentale Rolle in biologischen Prozessen, beispielsweise beim Aufbau der Zellmembran oder zum Transport von Lipiden im Blutkreislauf. Industriell finden sie als Detergenzien oder Emulgatoren breite Anwendung in der Waschmittel-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie. Daneben werden sie aufgrund ihrer Selbstassemblierung in wässriger Umgebung als Systeme zur Wirkstoffapplikation in der Biomedizin verwendet.^[93,94]

Mit der Eigenschaft amphiphiler Moleküle, an Ober- und Grenzflächen zu adsorbieren und die Grenzflächenspannung zwischen zwei Phasen herabzusetzen, werden sie als Tenside bezeichnet. In einem Wasser-Luft-System adsorbieren Amphiphile an der Oberfläche zur Luft wobei die hydrophilen Kopfgruppen in die wässrige Phase und die hydrophoben Bereiche hin zur Gasphase gerichtet sind. Die

verminderte Oberflächenspannung resultiert daraus, dass die Ausbildung der Wasserstoffbrücken an der Oberfläche durch die adsorbierten amphiphilen Moleküle gestört wird.^[93]

Mit steigender Konzentration amphiphiler Moleküle, die an der Grenzfläche der wässrigen Lösung adsorbieren, lässt sich deren Oberflächenspannung bis zu einem Grenzwert reduzieren. Ist der Grenzwert erreicht, führt eine weitere Steigerung der Konzentration an amphiphilen Molekülen in Lösung dazu, dass sie zu dynamischen supramolekularen Aggregaten assemblieren, die mit den freien Molekülen in der wässrigen Phase in einem Gleichgewicht stehen. Die Konzentration an diesem Grenzwert wird kritische Mizellenkonzentration genannt (Abb. 1.6).^[88,93]

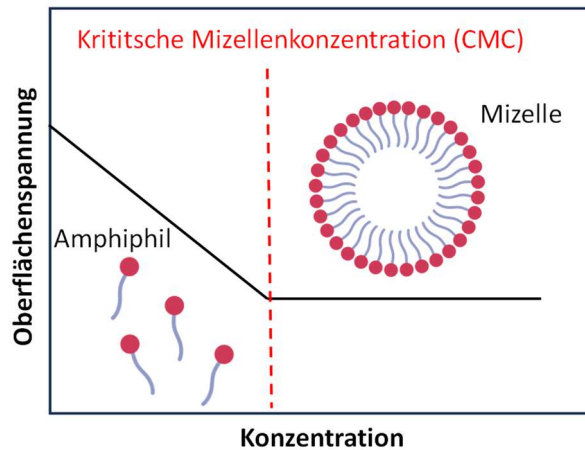


Abb. 1.6 Reduktion der Oberflächenspannung in Abhängigkeit der Konzentration von Amphiphilen bis zur Überschreitung der kritischen Mizellenkonzentration.^[93]

Die gebildeten Aggregate treten in unterschiedlichen Morphologien auf. Dazu zählen beispielsweise sphärische oder stäbchenförmige Mizellen, Vesikel und Lamellen.^[89,93-95] Mizellen niedermolekularer Amphiphile haben Durchmesser <50 nm, Polymermizellen können größer als 100 nm werden. Die Bildung der Aggregate steht mit der Minimierung der Grenzflächen zwischen den hydrophoben Bereichen der amphiphilen Moleküle und dem polaren Lösungsmittel im Zusammenhang und wird thermodynamisch als hydrophober Effekt beschrieben. Durch die Assemblierung der amphiphilen Moleküle findet aufgrund der verringerten Grenzfläche ein Entropiegewinn statt, da weniger Wassermoleküle zur Solvatation benötigt werden. Gleichzeitig können Wechselwirkungen der hydrophoben Ketten die gebildeten Aggregate stabilisieren.^[96-98] Die CMC amphiphiler Moleküle hängt von vielen Parametern wie der Molekülstruktur sowie von der Temperatur, dem pH-Wert oder der Ionenstärke der Lösung ab.^[89]

Die Morphologie der Aggregate kann durch die Berechnung des Packungsparameters (p) abgeschätzt werden. Der Wert für p wird für ein einzelnes amphiphiles Molekül aus dem effektiven Volumen des hydrophoben Segments (v), der effektiven Kontaktfläche der Kopfgruppe zum Wasser (a_0) und der maximalen Länge der hydrophoben Kette (*critical chain length*, l_c) berechnet.

$$p = \frac{v}{a_0 \cdot l_c} \quad (1.3)$$

1.4 Selbstassemblierung amphiphiler Moleküle und Blockcopolymeren in Wasser

Abhängig von verschiedenen Wertebereichen assemblieren die Moleküle tendenziell eher zu sphärischen Mizellen ($p \leq 1/3$), zylindrischen Mizellen ($1/3 < p \leq 1/2$), Vesikeln ($1/2 < p < 1$) oder Lamellen ($p = 1$) (Abb. 1.7).^[93,94]

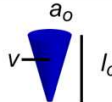




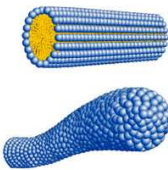
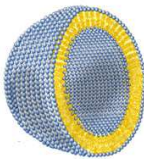

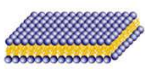
Structure of Amphiphile					
$p = \frac{v}{a_o \cdot l_c}$	$< \frac{1}{3}$	$\frac{1}{3} - \frac{1}{2}$	$\frac{1}{2} - 1$	1	
Aggregates	Micelles	Rods Worms	Vesicles	Tubes	Lamellae
Aggregate Model					

Abb. 1.7 Morphologien amphiphiler Molekülaggregate nach Struktur und Packungsparameter (p). Nachdruck mit Genehmigung aus Referenz ^[99]. (Copyright © 2016, American Chemical Society).

Die CMC niedermolekularer Amphiphile liegt bei 10^{-3} – 10^{-4} M, während sie für amphiphile Blockcopolymeren mehrere Größenordnungen kleiner sein kann (10^{-6} – 10^{-7} M).^[100,101] Gründe für die niedrigere CMC sind erhöhte Anteile und das Molekulargewicht der hydrophoben Segmente.^[100–106] Die CMC kann als Wert für die Stabilität der Aggregate betrachtet werden. Aggregate aus Amphiphilen mit niedriger CMC lösen sich erst durch hohe Verdünnung auf. Demnach ist eine niedrige CMC von Aggregaten beispielsweise für die biomedizinische Anwendung in Form von Wirkstofftransport vorteilhaft, in den die Aggregate durch Verdünnung im Blutkreislauf nicht schlagartig dissoziieren.^[100,107]

Bei amphiphilen Blockcopolymeren hängt die Morphologie der gebildeten Aggregate mit einer Vielzahl von Parametern zusammen. Dazu zählen die Molekülstruktur, das Molekulargewicht, das Verhältnis aus hydrophilen zu hydrophoben Blöcken, die Temperatur, der pH-Wert, Ladungen sowie Konzentrationen weiterer Additive in Lösung.^[89] *Discher* und *Eisenberg* beschrieben für ungeladene und flexible AB-Blockcopolymeren Richtwerte, mit denen Blockcopolymeren mit einem hydrophilen Massenanteil (ω) von $\omega = (35 \pm 10)\%$ Polymersome und mit $\omega > 45\%$ Mizellen ausbilden.^[102,108]

Kapitel 2

Motivation und Ziele

Die Entwicklung nachhaltiger und (bio-)abbaubarer Polymere zählt zu den großen Aufgaben der Polymerforschung im zweiten Jahrhundert nach ihrer Entdeckung durch *Hermann Staudinger* im Jahr 1920. Die Auswahl und Vielseitigkeit zugrunde liegender Monomere erlauben die Synthese von wasserlöslichen bis hin zu robusten Makromolekülen. Dadurch werden Polymere in einer Vielzahl von Alltagsgegenständen, aber auch für Spezialanwendungen eingesetzt.^[1,3,5]

Poly(aminoester) (PAEs) erweisen sich neben einer Reihe weiterer Polymerklassen wie Polyestern, Polycarbonaten und Polyphosphoestern als (bio-)abbaubar.^[9,12,20] Die Estergruppen in den Wiederholungseinheiten können abhängig von ihrer Umgebung gespalten werden, wodurch kleinere Fragmente der Polymerketten entstehen. Gleichzeitig ist es möglich, unterschiedliche Seitenketten an die Stickstoffatome der Wiederholungseinheiten anzubringen, wodurch sich die Klasse der PAEs für biomedizinische Anwendungen eignet.^[11,27,66] Die Synthese von PAEs durch Polyaddition oder Polykondensation wurde bereits für eine Vielzahl von Molekülen gezeigt.^[11,27,32] Aufgrund des anspruchsvollen molekularen Designs wurden demgegenüber bisher nur wenige Monomere für Kettenpolymerisationen zu PAEs verwendet, die eine Synthese definierter Strukturen und amphiphiler Blockcopolymere unter milden Reaktionsbedingungen ermöglichen.^[11,28,64]

Amphiphile Blockcopolymere bestehen aus hydrophilen und hydrophoben Segmenten, so dass sie in wässriger Umgebung zu verschiedenen Nanostrukturen selbstassemblieren können. Sie finden breite Anwendung als Detergenzien oder Wirkstoffplattformen, bei denen hydrophobe Moleküle im Kern der Aggregate eingeschlossen werden. Darüber hinaus können durch den Einbau funktioneller Gruppen beispielsweise oxidations-, pH-, thermo-, oder photoresponsive Polymerblöcke erhalten werden, sodass sich chemische oder physikalische Materialeigenschaften manipulieren lassen. Thioethergruppen im hydrophoben Polymerblock können durch die Anwesenheit von reaktiven Sauerstoffspezies zum hydrophilen Sulfoxid umgesetzt werden.^[109,110] Durch Änderung der Wasserlöslichkeit lösen sich die Polymeraggregate auf und geben eingeschlossenen Wirkstoff in die Umgebung ab.

Mit Hinblick auf ihre (bio-)abbaubaren und variablen Eigenschaften soll die Synthese *N*-acylierter Poly(aminoester) durch Kettenpolymerisation zu definierten und funktionellen Materialien in dieser Arbeit weiter vorangebracht werden. Ziel ist es, die Darstellung von *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-onen (OxPs) als Monomere dahingehend zu optimieren, dass sie leichter mit unterschiedlichen und funktionellen Seitenketten zugänglich sind, um sie anschließend durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation in amphiphile und funktionalisierte Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-one) (POxPs) umzusetzen.

Im Fokus von Kapitel 3 steht die Darstellung von *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-on-Derivaten mit unterschiedlichen Seitenketten. Dabei sollen Aryl- und Alkylreste sowohl über eine literaturbekannte als auch eine neu entworfene Syntheseroute in die Monomere eingebracht werden. Die synthetischen Schritte sollen hinsichtlich Ausbeute, Durchführung und Zugänglichkeit verschiedener Monomere miteinander verglichen werden. Anschließend sollen neue OxPs mit funktionalisierbaren Resten dargestellt werden und zu ihren Homopolymeren als Reihe neuer *N*-acylierter Poly(aminoester) umgesetzt und charakterisiert werden.

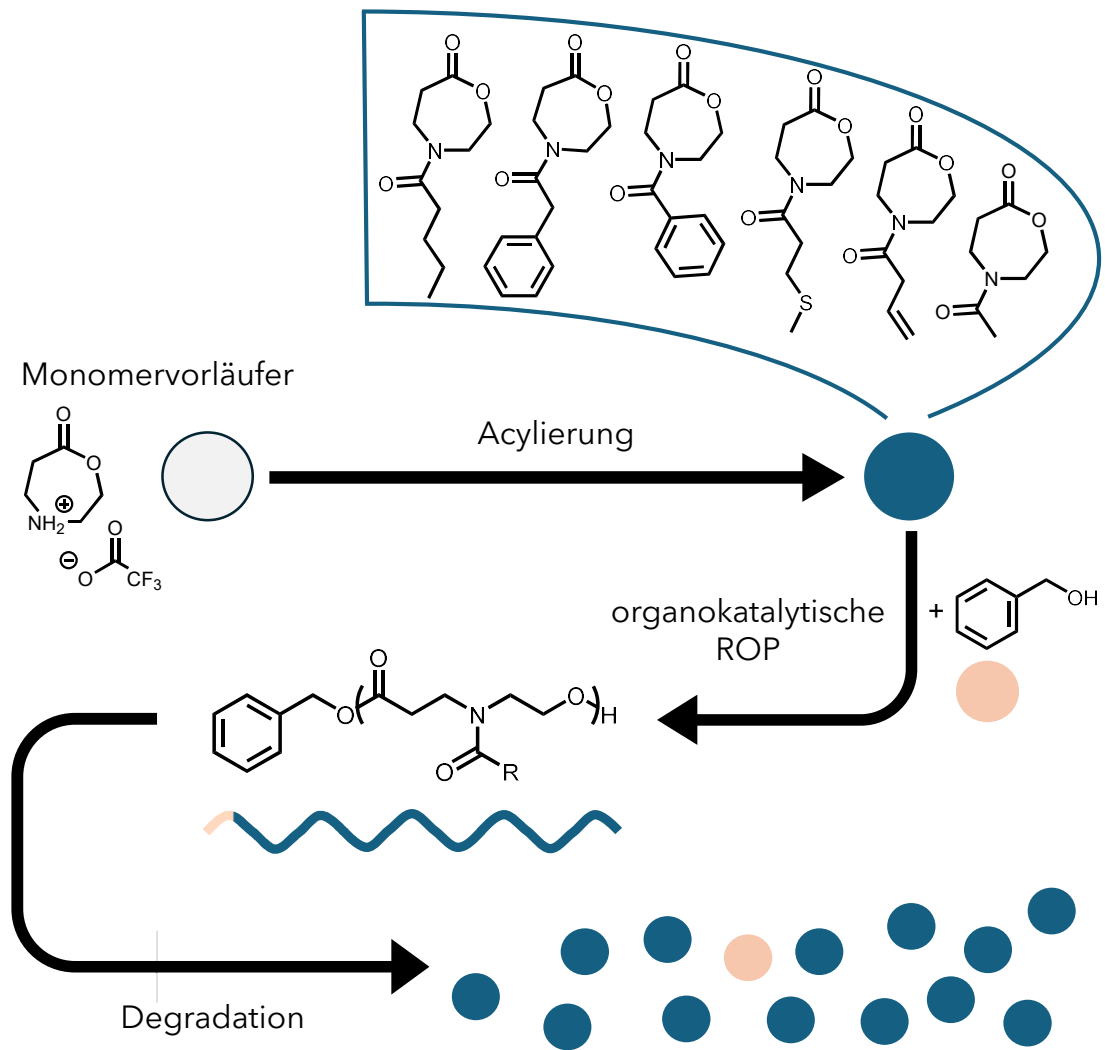
Der Frage nachgehend, ob die hergestellten *N*-acylierten Poly(aminoester) als abbaubare Materialien in nachhaltigen und biologischen Anwendungen verwendet werden können, soll die Degradation eines hydrophilen und eines hydrophoben Homopolymers sowohl in wässrigem als auch in organischem Medium und bei verschiedenen pH-Werten untersucht werden. In einer Kooperation mit dem Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF) soll zudem der biologische Abbau in enzymatischer Umgebung untersucht werden.

In einem nächsten Schritt sollen zwei der vorgestellten Monomere für die sequenzielle Polymerisation zu amphiphilen AB-Diblockcopolymeren und ABA-Triblockcopolymeren verwendet werden (Kapitel 4). Neben dem Einfluss variierender Molekulargewichtsanteile der hydrophilen und hydrophoben Polymersegmente auf die Wasserlöslichkeit der Moleküle, soll deren Selbstassemblierung zu Aggregaten in Wasser untersucht werden.

Abschließend soll durch Integration einer Thioetherfunktion in die Polymerseitenkette oxidationsresponsives Verhalten in amphiphile AB-Diblockcopolymeren eingebracht werden (Kapitel 5). Das Ziel ist es hierbei zu untersuchen, ob die Aggregate aus PAEs für den Transport von hydrophobem Cargo geeignet sind und ob die Oxidation der Polymerseitenketten dafür genutzt werden kann die Aggregate aufzulösen.

Kapitel 3

Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation N-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one



3.1 Motivation und Ziele

Poly(aminoester) zeichnen sich durch Ester- und Aminogruppen innerhalb ihrer Wiederholungseinheiten aus. Die Estergruppen können nukleophil angegriffen werden, sodass das Polymerrückgrat gespalten und das Material abgebaut wird. An den Aminogruppen können Seitenketten in das Polymer einbracht werden, um dessen Materialeigenschaften und Funktionalität zu variieren. Das Spektrum der Modifikationsmöglichkeiten, zusammen mit deren Abbaubarkeit machen Poly(aminoester) zu interessanten Materialien für biomedizinische und nachhaltige Anwendungen, in denen die Degradation des Materials zu unschädlichen Produkten notwendig ist.^[11] N-acylierte Poly(aminoester) (POxP) sind durch organokatalytische ROP von N-Acyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP) bei Raumtemperatur zugänglich. Die Polymere zeigen unterschiedliche Materialeigenschaften in Abhängigkeit zur eingebrachten Acylseitenkette des Polymers. Bisher wurden OxPs mit N-Alkyl- und N-Arylseitenketten erfolgreich synthetisiert und polymerisiert.^[11,59]

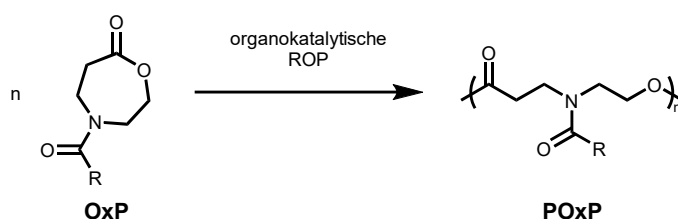
Im Folgenden Kapitel soll das Spektrum funktionalisierter OxPs für eine organokatalytische ROP zu PAEs erweitert werden. Hierfür soll die Synthese von OxPs über eine literaturbekannte und eine neu erarbeitete Syntheserouten gelingen. In der neuen Syntheseroute soll ein Monomervorläufer hergestellt werden, von dem ausgehend eine Funktionalisierung der Seitenkette in einer Stufe durch N-Acylierung erfolgt. Auf diese Weise sollen verschiedene OxPs zugänglich gemacht werden. Die beiden Syntheserouten sollen mit Hinblick auf experimentelle Unterschiede, Ausbeuten und die Zugänglichkeit zu den Monomeren miteinander verglichen werden. Das Ziel ist die Erweiterung des Spektrums der Monomerseitenketten um funktionelle Gruppen. Durch das Einbringen einer Thioethergruppe und einer Doppelbindung in die Monomere sollen nach der Polymerisation oxidationsresponsive und funktionalisierbare POxPs erhalten werden. Der Einfluss der Monomerseitenketten auf die Geschwindigkeit der organokatalytischen ROP soll untersucht werden und die thermischen Eigenschaften der dargestellten Polymere mittels DSC charakterisiert werden. Mit Hinblick auf potenzielle Anwendungen soll das Abbauverhalten der PAEs anhand von zwei POxPs in wässriger und organischer Umgebung bei verschiedenen pH-Werten untersucht werden. Zusätzlich sollen in einer Zusammenarbeit mit dem Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF) enzymatische Abbauprobungen durchgeführt werden.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Synthese *N*-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one

Zunächst wurden Derivate von *N*-acyliertem 1,4-Oxazepan-7-on (OxP) als Monomere für eine anschließende organokatalytische Ringöffnungspolymerisation zu Poly(aminoestern) (PAEs) über zwei unterschiedliche Syntheserouten dargestellt. Durch Acylierung des Stickstoffatoms im ringförmigen 4-Azacaprolacton wurden verschiedene Seitenketten eingebracht, sodass Amidgruppen mit entsprechenden Resten erhalten wurden.

Bei der Polymerisation wird der Carbonsäureester von OxP über den positiv polarisierten Carbonylkohlenstoff im Ring nukleophil angegriffen, wodurch sich unter Ringöffnung eine wachsende Polymerkette des *N*-acylierten PAEs bildet. Jede Wiederholungseinheit von Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on) (POxP) enthält sowohl eine Esterfunktion als auch ein Stickstoffatom mit *N*-Acyl-Seitenkette. Nach der Polymerisation befindet sich der Rest der *N*-Acyl-Seitenkette von OxP unverändert in der Polymerseitenkette von POxP (Schema 3.1). Dies wurde genutzt, um mit Variation der Monomerseitenkette von OxP verschiedene Reste und funktionelle Gruppen in die Polymerseitenkette von POxP einzuführen.^[11,59,64]



Schema 3.1: Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation von *N*-acyliertem 1,4-Oxazepan-7-one (OxP) zu dem *N*-acyliertem Poly(aminoester) Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-one) (POxP).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sechs OxPs mit unterschiedlichen Seitenketten als Monomere für die anschließende organokatalytische ROP dargestellt. Als Monomere wurden jeweils zwei OxPs mit aliphatischem, aromatischem und funktionalisierbarem Rest gewählt (Abb. 3.1).

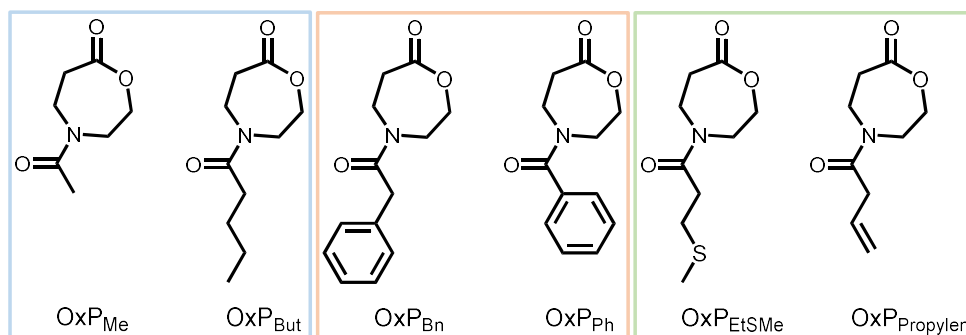


Abb. 3.1: Im Rahmen dieser Arbeit dargestellte OxPs für die organokatalytische Ringöffnungspolymerisation mit aliphatischem Rest (blau), aromatischem Rest (orange) und funktionalisierbarem Rest (grün).

Bei der Darstellung von POxPs mit aliphatischen oder aromatischen Seitenketten konnten *Wang* und *Hadjichristidis* zeigen, dass sich hydrophile und hydrophobe Eigenschaften von POxP mit der Wahl der Seitenketten einstellen ließen.^[59] 4-Acetyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{Me}) trägt eine kurze, aliphatische Acetyl-Seitenkette. Die Wasserlöslichkeit von Poly(4-acetyl-1,4-oxazepan-7-on) (POxP_{Me}) wurde bereits beschrieben, wodurch es sich als Baustein im wasserlöslichen Block von amphiphilen Blockcopolymeren eignet. Längere aliphatische Seitenketten als die Acetyl-Seitenkette, oder aromatische Seitenketten in OxPs führten nach der Polymerisation zu hydrophoben POxPs.

Entsprechend wurden 4-Pentanoyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{But}) als Monomer mit aliphatischer, hydrophober Seitenkette sowie 4-(2-Phenylacetyl)-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{Bn}) und 4-Benzoyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{Ph}) als aromatische, hydrophobe Monomere hergestellt. Sie könnten als wasserunlösliche Bausteine zur Darstellung amphiphiler Blockcopolymeren verwendet werden.

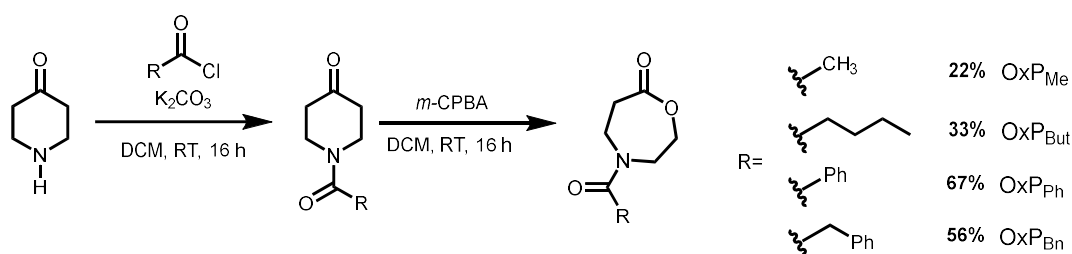
Das Spektrum von OxP als Monomer für die organokatalytische ROP wurde zudem erweitert, indem Monomere mit funktionellen Seitenketten hergestellt wurden. Angelehnt an die Aminosäure Methionin wurde 4-(3-Methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{EtSM_e}) synthetisiert. Das Monomer trägt eine Thioetherfunktion in der Seitenkette die nach erfolgreicher Polymerisation als oxidationsempfindliche Gruppe fungieren und die Wasserlöslichkeit des Polymers durch Oxidation zum Sulfoxid erhöhen sollte. Weitere Modifikationen, die nach der Polymerisation durchgeführt werden können, umfassen beispielsweise die Alkylierung über das nukleophile Schwefelatom.^[110-113] Die Veränderung der Wasserlöslichkeit durch Oxidation macht Poly(4-(3-methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on) (POxP_{EtSM_e}) zu einem interessanten Baustein für amphiphile und oxidationsresponsive Blockcopolymeren. 4-(But-3-enoyl)-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{Propylen}) trägt eine terminale Doppelbindung in der Seitenkette, die nach erfolgreicher Polymerisation modifiziert werden könnte. Hierbei können Thiol-en-Reaktionen zum Einbringen weiterer Funktionalitäten oder die Möglichkeit zur Vernetzung linearer Polymere zu Netzwerken genutzt werden.^[114-119]

In den folgenden Abschnitten werden zwei Syntheserouten zu OxP diskutiert und gegenübergestellt, die ausgehend von 4-Piperidon durchgeführt wurden. Die zweistufige Syntheseroute (SR1) umfasste die Acylierung des Stickstoffatoms von 4-Piperidon mit anschließender Baeyer-Villiger-Oxidation zu OxP. Über SR1 konnten *Wang* und *Hadjichristidis* die Darstellung von OxP mit Aryl- und Alkylseitenketten zeigen.^[11,59] Darüber hinaus wird eine neue vierstufige Syntheseroute über einen Monomervorläufer beschrieben (SR2), mit der neben Aryl- und Alkylseitenketten auch funktionelle Seitengruppen wie oxidationsresponsive Seitengruppen für OxP zugänglich werden.

Zweistufige Monomersynthese (SR1)

Die Monomere wurden zuerst über eine angepasste, zweistufige Route von Wang und Hadjichristidis synthetisiert.^[59] In der zweistufigen Monomersynthese (SR1) wurde von 4-Piperidon ausgegangen, welches zuerst mit dem entsprechenden Carbonsäurechlorid am Stickstoffatom acyliert und in einer darauffolgenden Baeyer-Villiger-Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) zu OxP erweitert wurde.

4-Piperidon wurde mit dem entsprechenden Carbonsäurechlorid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat in Dichlormethan (DCM) für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde wässrige Natriumhydroxidlösung gegeben. Durch Extraktion der wässrigen Phase wurde das jeweilige *N*-acylierte 4-Piperidon (P) erhalten. Anschließend wurde in einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA), durch Rühren in DCM bei Raumtemperatur das entsprechende OxP hergestellt (Schema 3.2). Das Rohprodukt wurden mittels Säulenchromatographie gereinigt. Über SR1 wurden die hydrophoben Monomere OxP_{But}, OxP_{Ph} und OxP_{Bn}, sowie das hydrophile OxP_{Me} dargestellt.



Schema 3.2 Zweistufige Syntheseroute (SR1) zu OxP, ausgehend von 4-Piperidon.

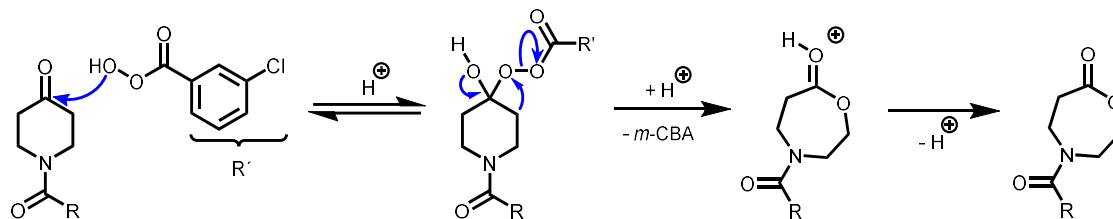
Die Ausbeuten der Syntheseschritte, sowie die Gesamtausbeute zu OxPs ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Die Gesamtausbeuten der aufgereinigten, hydrophoben Monomere über zwei Stufen lagen bei 33 % (OxP_{But}) 56 % (OxP_{Bn}) und 67 % (OxP_{Ph}). Die Gesamtausbeute für das hydrophile OxP_{Me} war im Vergleich zu denen der hydrophoben Monomere mit 22 % geringer. Während in der Acylierung von 4-Piperidon hohe Ausbeuten über 80 % erreicht wurden, variierten die Ausbeuten der Ringerweiterung und war bei der Synthese von OxP_{Me} mit 26 % am geringsten.

Tabelle 3.1 Ausbeuten der über die zweistufige Syntheseroute SR1 dargestellten OxPs.

Zielmolekül	Ausbeute Acylierung / %	Ausbeute Ringerweiterung / %	Gesamtausbeute / %
OxP _{Me}	83	26	22
OxP _{But}	85	39	33
OxP _{Ph}	-	67	67
OxP _{Bn}	-	56	56

Die geringere Gesamtausbeute des hydrophilen OxP_{Me} wurde vor allem mit der Aufarbeitung in der zweiten Stufe wie folgt erklärt. Die in der Ringerweiterung gebildete *meta*-Chlorbenzoesäure (*m*-CBA) wurde teilweise durch Filtration entfernt, da sie während der Reaktion als farbloser Niederschlag im Lösungsmittel ausfiel (Schema 3.3). Anschließend wurde die organische Phase unter wässrigen, basischen Bedingungen mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfatlösung gewaschen, um

überschüssiges Peroxid zu reduzieren und in die wässrige Phase zu überführen. In diesem Aufarbeitungsschritt wurde OxP_{Me} aufgrund seiner Hydrophilie teilweise aus der organischen Phase entfernt, was dessen Ausbeute minderte. Zuletzt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt.



Schema 3.3 Mechanismus der Baeyer-Villiger-Oxidation am Beispiel von N-acyliertem 4-Piperidon zu OxP mit m-CPBA.

Es wurde keine Säulenchromatographie des Rohprodukts ohne vorherige Extraktion von m-CBA durchgeführt. Eine Begründung hierfür war, dass für die Ringerweiterung ein Überschuss an m-CPBA verwendet wurde. Die Masse des aufzureinigenden Rohprodukts ohne vorherige Extraktion wäre größer und würde zu einem Großteil aus Nebenprodukt bestehen. Die benötigten Ressourcen zur Aufreinigung des Produkts mittels Säulenchromatographie würden stark ansteigen, was diese Überlegung unattraktiv machte.

Die Aufarbeitung mittels Säulenchromatographie über SR1 wurde zudem erschwert, wenn N-acyliertes 4-Piperidon in der Baeyer-Villiger-Oxidation nicht vollständig zu OxP umgesetzt wurde. Da sich Edukt und Produkt strukturell nur in dem mittels Ringerweiterung zugefügtem Sauerstoffatom unterscheiden, wurde keine vollständige säulenchromatographische Auftrennung erreicht. Diese Beobachtung ist durch verbleibende Signale der Protonen des Edukts am 1H -NMR-Spektrum von OxP_{Me} nach Aufreinigung beispielhaft in Abb. 3.2 dargestellt.

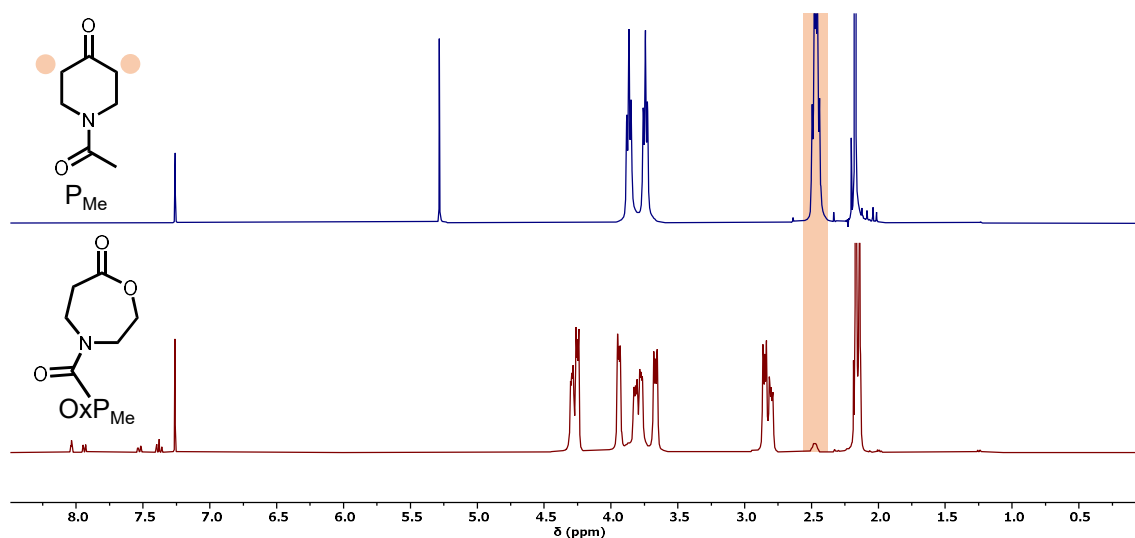


Abb. 3.2 1H -NMR-Spektren von P_{Me} und OxP_{Me}, dargestellt über SR1 und nach Aufreinigung über Säulenchromatographie (CDCl₃, 400 MHz). Charakteristische Signale der Protonen von P_{Me} in beiden Spektren sind orange markiert.

Nach säulenchromatographischer Auftrennung waren in den Produktfraktionen von OxP_{Me} noch ¹H-NMR-Signale der Protonen des Edukts 1-Acetyl-4-piperidon (P_{Me}) zu erkennen. Daher wurde auf eine vollständige Umsetzung von *N*-Acyl-4-Piperidon zu OxP in diesem Schritt geachtet. Neben dem Startmaterial waren im aromatischen Bereich des ¹H-NMR-Spektrum von OxP_{Me} Signale der Protonen von *m*-CBA zu erkennen. Um *N*-Acyl-4-Piperidon in der Baeyer-Villiger-Oxidation vollständig zu OxP umzusetzen, wurde die Durchführung mit Zugabe einer zweiten Portion *m*-CPBA angepasst. *N*-Acyl-4-Piperidon wurde mit 1,5 Äq. *m*-CPBA in DCM bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 Stunden wurde gebildete *m*-CBA filtriert und erneut 0,75 Äq. *m*-CPBA zur Reaktionslösung gegeben. Die Aufarbeitung der Reaktion erfolgte wie oben beschrieben.

Exemplarisch für die OxPs ist das ¹H-NMR-Spektrum von OxP_{Me} nach Aufarbeitung mittels Säulenchromatographie in Abb. 3.3 dargestellt. Die charakteristischen ¹H-NMR-Signale der Protonen der Ringstruktur sind in dem Bereich von $\delta = 4,31$ – $2,80$ ppm zu sehen. Von den Protonen im Molekül wurden jeweils zwei Signale mit einem Verhältnis von ungefähr 2/1 erhalten und diese zusammengefasst nummeriert.

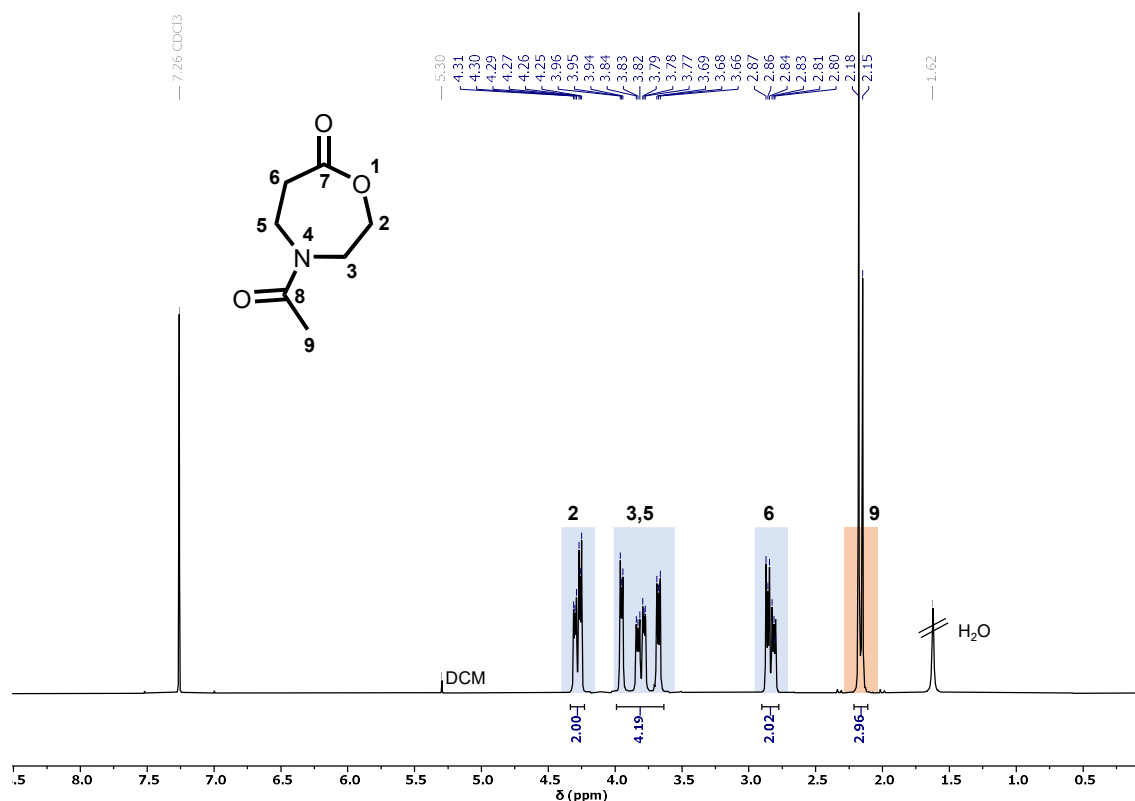


Abb. 3.3 ¹H-NMR-Spektrum von OxP_{Me}. Die Protonen der Ringstruktur sind blau hinterlegt, die Protonen der Seitenkette orange (CDCl₃, 400 MHz).

Die Signale der einzelnen Protonen im Ring wurden über 2D-NMR-Spektroskopie zugeordnet. Die Zuordnung der individuellen Protonen- und Kohlenstoffsignale, die ebenfalls doppelt auftraten, ist am Beispiel OxP_{Me} in Abb. 3.4 dargestellt. Die intensiveren ¹H-NMR-Signale der Protonen einer Position im Ring korrelierten mit den intensiveren Kohlenstoffsignalen derselben Position. Gleiches wurde für die schwächeren Signale von Protonen und Kohlenstoffen an derselben Position beobachtet. Dies deutet auf zwei Konformationsisomere hin.

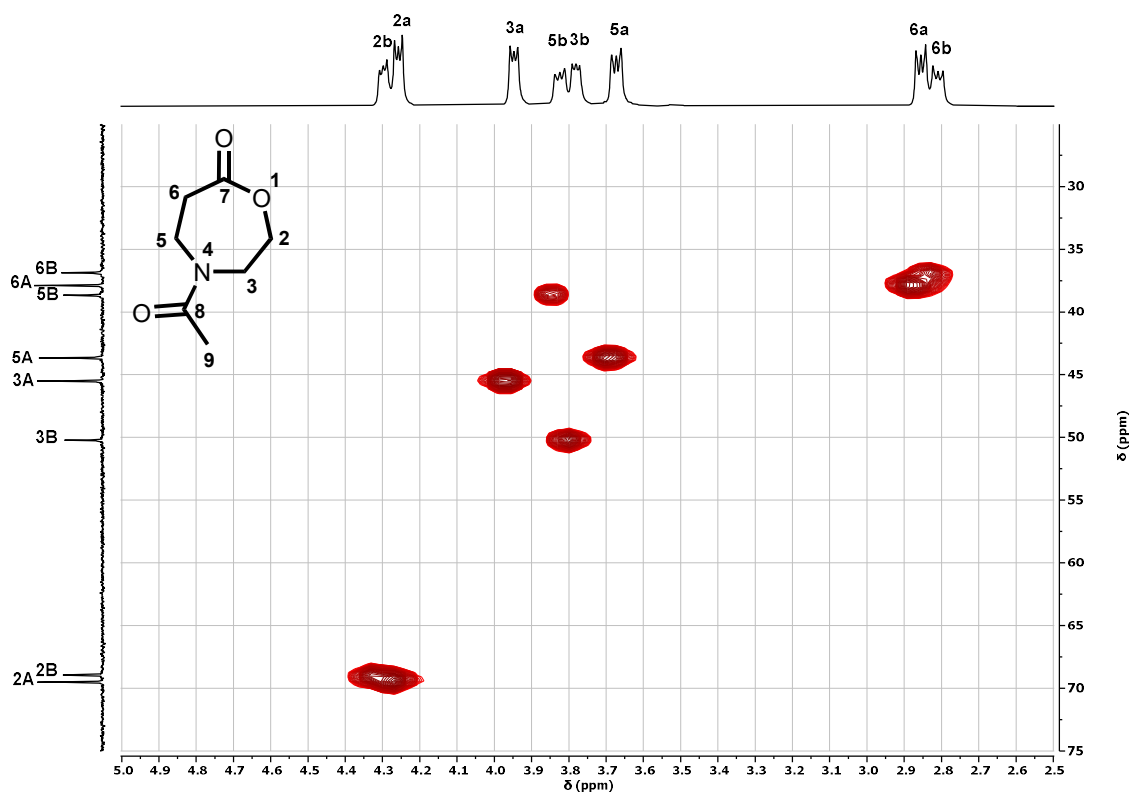


Abb. 3.4 Ausschnitt des HSQC-Spektrums von OxP_{Me} (CDCl₃, 400 MHz).

Eine Ausnahme der charakteristischen Signalaufspaltung für die Protonen des Rings in den ¹H-NMR-Spektren der OxPs zeigte OxP_{Ph}. Die Signale der Protonen im Ring erschienen breit und ließen keine Rückschlüsse auf die Multiplizität zu (Abb. 3.5).

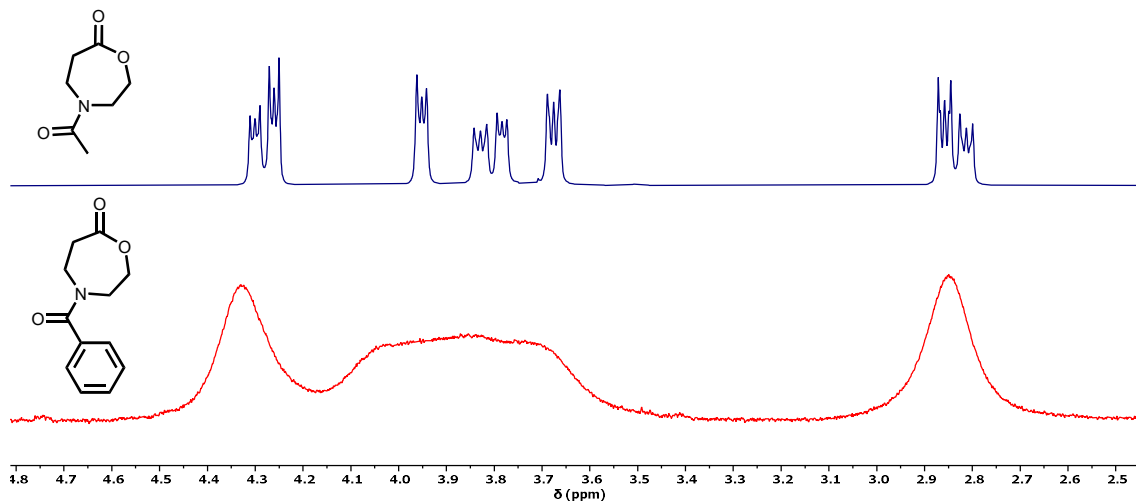


Abb. 3.5 Ausschnitt der ¹H-NMR-Signale der Protonen des Rings in den ¹H-NMR-Spektren von OxP_{Me} und OxP_{Ph} (CDCl₃, 400 MHz).

Die Synthese von OxP_{EtSM_e} über SR1 gelang nicht. 1-(3-Methylthio)propanoyl-4-piperidon (P_{EtSM_e}) wurde erfolgreich durch Acylierung von 4-Piperidon mit 3-(Methylthio)propionylchlorid hergestellt, jedoch fand mit *m*-CPBA keine Ringerweiterung zu OxP_{EtSM_e} statt. Das ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung zeigte,

dass die Thioethergruppe von P_{EtSM_e} zum Sulfoxid oxidiert und 4-(3-Methylsulfinyl)propanoyl-4-piperidon (P_{EtSOM_e}) erhalten wurde (Abb. 3.6).

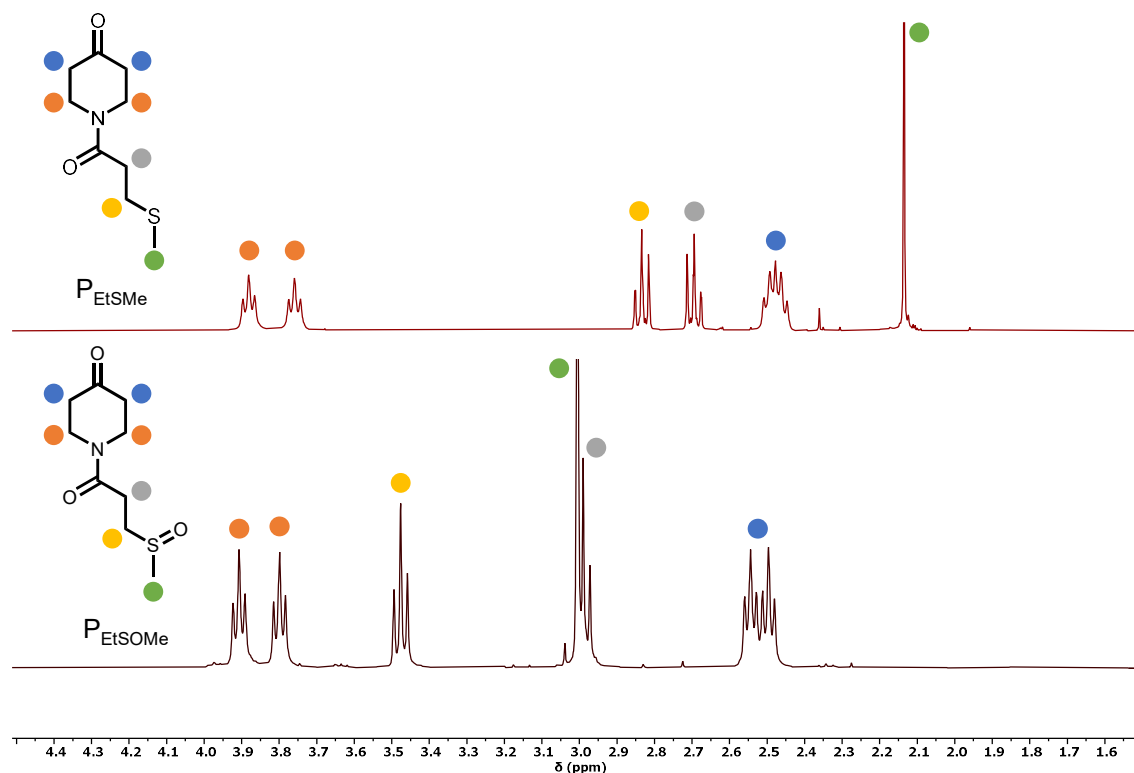
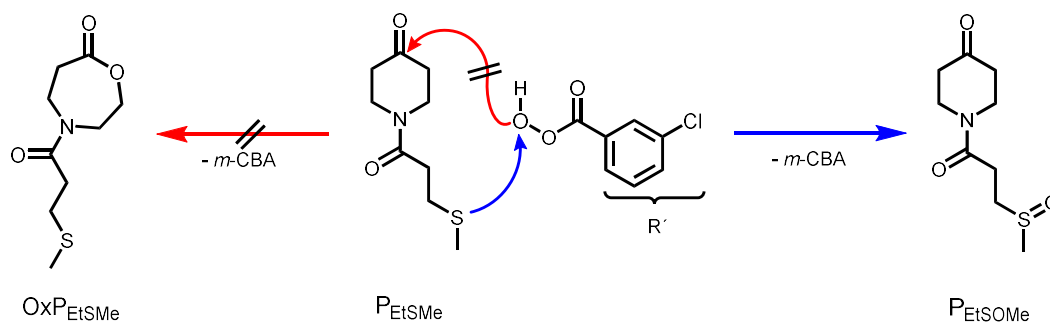


Abb. 3.6 Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von P_{EtSM_e} durch Oxidation hergestellten P_{EtSOM_e} (CDCl_3 , 400 MHz).

Mit der Oxidation von P_{EtSM_e} wurde gezeigt, dass das Schwefelatom der Thioethergruppe bevorzugt oxidiert wird, sodass keine Ringexpansion stattfand. Das oxidationsempfindliche Monomer $\text{Ox}P_{EtSM_e}$ konnte nicht über SR1 dargestellt werden (Schema 3.4).



Schema 3.4 Oxidation von P_{EtSM_e} mit *m*-CPBA. Nicht aufgetretene Bayer-Villiger-Oxidation zu $\text{Ox}P_{EtSM_e}$ ist rot dargestellt. Aufgetretene Oxidation der Thioethergruppe zum Sulfoxid P_{EtSOM_e} in blau dargestellt.

Mit dem Syntheserversuch von $\text{Ox}P_{EtSM_e}$ wurde gezeigt, dass die zweistufige Syntheseroute (SR1) die Darstellung von OxP mit oxidationsempfindlicher Seitenkette nicht zulässt. OxP mit Aryl- und Alkylseitenketten wurden erfolgreich über SR1 dargestellt. Es wurden entscheidende Schritte in der Darstellung und Aufarbeitung von OxP über SR1 erläutert sowie dabei aufgetretene Schwächen von SR1 aufgezeigt.

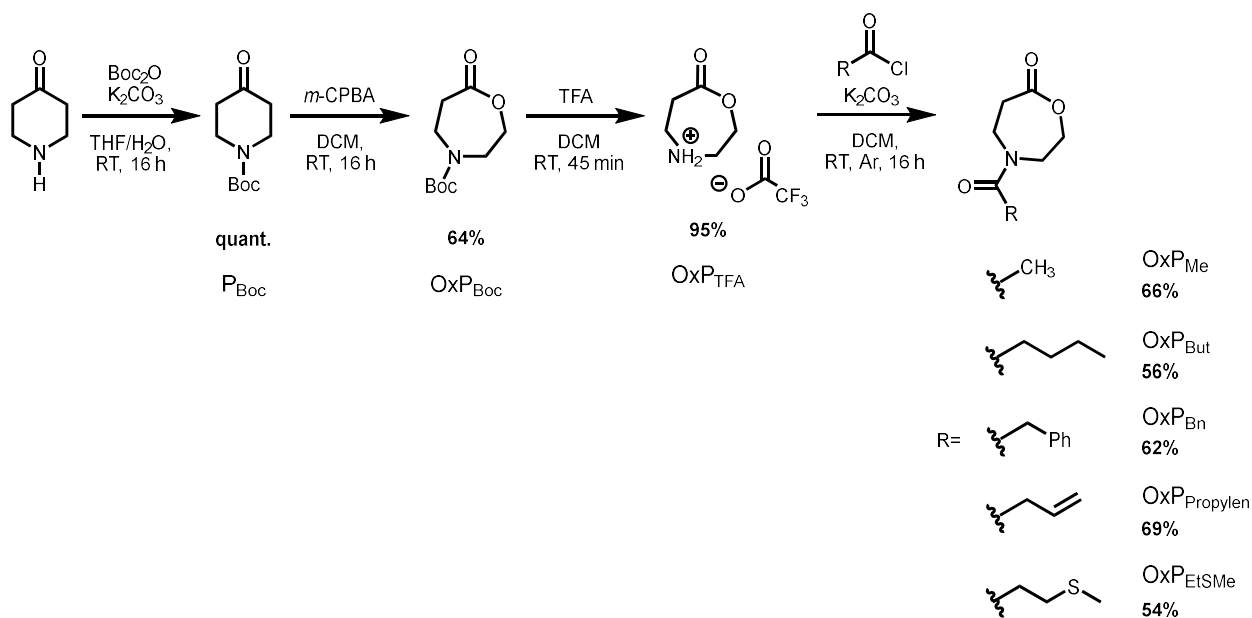
Hierbei wurde der für die Isolierung von OxP notwendige, vollständige Umsatz von *N*-Acyl-4-Piperidon in der Baeyer-Villiger-Oxidation gezählt. Hinzu kam eine aufwendige Aufreinigung der Monomere mittels Extraktion und Säulenchromatographie zur vollständigen Beseitigung von Abfallprodukten und die damit verbundene, verminderte Ausbeute, insbesondere für das wasserlösliche OxP_{Me}.

Um OxP_{EtSM_e} als oxidationsempfindliches Monomer zugänglich zu machen und die erläuterten Schwächen von SR1 zu umgehen, wurde eine alternative Syntheseroute SR2 erarbeitet auf die im folgenden Abschnitt eingegangen wird.

Synthese von OxP über einen Monomervorläufer (SR2)

Um die beschriebenen Schwächen bei der Synthese von OxPs über SR1 zu umgehen, wurde eine neue Syntheseroute entworfen. Diese sollte sowohl das Spektrum der Seitenketten für OxP erweitern als auch die Synthese von oxidationsempfindlichen Monomeren wie OxP_{EtSMe} ermöglichen. Dabei wurde die Bildung der 4-Azacaprolcaton-Ringstruktur durch eine Ringexpansion vor der Einführung der Seitenkette mittels Acylierung durchgeführt. So wurde verhindert, dass oxidationsempfindliche Seitengruppen mit *m*-CPBA reagieren und eine Ringerweiterung ausbleibt, wie es im Versuch der OxP_{EtSMe}-Synthese über SR1 beobachtet wurde.

Die entworfene, vierstufige Monomersynthese (SR2) verlief über die zweistufige Synthese von 4-*tert*-Butyloxycarbonyl-1,4-Oxazepan-7-on (OxP_{Boc}), dessen Synthese und Polymerisation bereits gezeigt wurde.^[62,64] Nach der Ringerweiterung wurde die Boc-Schutzgruppe entfernt und 1,4-Oxazepan-7-on-Trifluoroacetat-Salz (OxP_{TFA}) gebildet. OxP_{TFA} dient als Monomervorläufer, aus dem in einer Stufe durch Acylierung OxPs mit verschiedenen Seitengruppen dargestellt wurden (Schema 3.5).



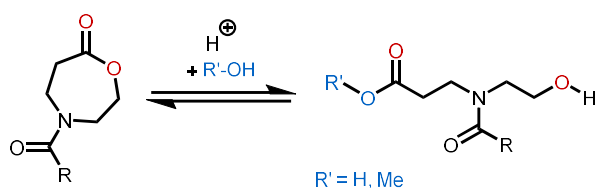
Schema 3.5 Vierstufige Syntheseroute (SR2) zu OxP mit variierenden Seitenketten, ausgehend von 4-Piperidon über die Monomervorläufer OxP_{TFA}.

In SR2 wurde von 4-Piperidon ausgegangen, das mit Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc_2O) in einer Mischung aus Tetrahydrofuran (THF) und Wasser gelöst und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt wurde. Das geschützte 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-piperidon (P_{Boc}) wurde als farbloser Feststoff mit quantitativer Ausbeute erhalten. P_{Boc} ist kommerziell erhältlich und wurde ebenfalls als Ausgangsmaterial in SR2 verwendet. Mit der beschriebenen, angepassten Reaktionsdurchführung wurde P_{Boc} in einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit *m*-CPBA in DCM zu OxP_{Boc} umgesetzt. Nach der Aufreinigung mittels Säulenchromatographie wurde OxP_{Boc} mit einer Ausbeute von 64 % als farbloser Feststoff erhalten. Anschließend wurde OxP_{Boc} mit Trifluoressigsäure (TFA) in DCM für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wodurch OxP_{TFA} mit einer Ausbeute von 95 % als farbloses Salz erhalten wurde. Als Monomervorläufer wurde OxP_{TFA} in DCM mit verschiedenen Carbonsäurechloriden und Kaliumcarbonat

für 16 Stunden bei Raumtemperatur zu OxP mit entsprechenden Seitenketten umgesetzt. Die Rohprodukte wurden mittels Säulenchromatographie gereinigt und anschließend via NMR-Spektroskopie und ESI-MS charakterisiert.

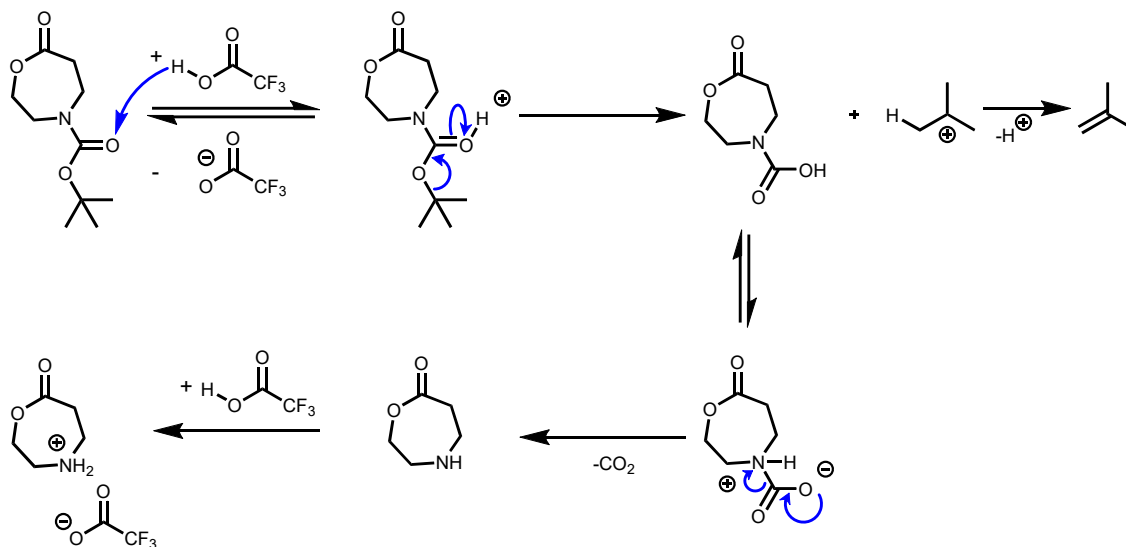
Die ersten beiden Stufen, die Boc-Schutzung von 4-Piperidon zu P_{Boc} und dessen Ringerweiterung zu OxP_{Boc} wurden erfolgreich unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Bei den darauffolgenden Schritten, der Entfernung der Boc-Schutzgruppe von OxP_{Boc} zu OxP_{TFA} und der Acylierung von OxP_{TFA} zu OxP traten Nebenreaktionen auf.

Unter sauren Reaktionsbedingungen kann es zu einem nukleophilen Angriff an dem Carbonylkohlenstoff der Estergruppe von OxP kommen. Bei der katalysierten Esterspaltung wird die Ringstruktur von OxP geöffnet und ein Hydroxycarbonsäurederivat oder ein Hydroxycarbonsäureesterderivat gebildet (Schema 3.6).



Schema 3.6 Katalysierte Ringöffnung von OxP in saurer Umgebung.

Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von OxP_{Boc} unter saurer Katalyse wurde TFA mit einem pK_s -Wert von $pK_s = 0,23$ verwendet. Das Sauerstoffatom der Carbamatgruppe wird protoniert. Durch Abspaltung eines *tert*-Butylkations, welches durch Eliminierung eines Protons Isobuten bildet, und anschließender Abspaltung von Kohlenstoffdioxid, wird die freie Aminfunktion erhalten (Schema 3.7).



Schema 3.7 Reaktionsmechanismus der Entfernung der Boc-Schutzgruppe von OxP_{Boc} mit TFA zu OxP_{TFA} .

In einem Kinetikexperiment wurde die Dauer zur vollständigen Entfernung der Boc-Schutzgruppe von OxP_{Boc} untersucht und auftretende Nebenreaktionen, wie eine Ringöffnung in saurer Umgebung, analysiert. OxP_{Boc} wurde in TFA/DCM-Lösung (7 Äq. TFA; 1/1 v/v) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionszeiten von 5–120 min sowie nach 20 h wurden Proben aus der Reaktionslösung entnommen,

TFA und DCM unter vermindertem Druck entfernt und die Probe mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie charakterisiert (Abb. 3.7).

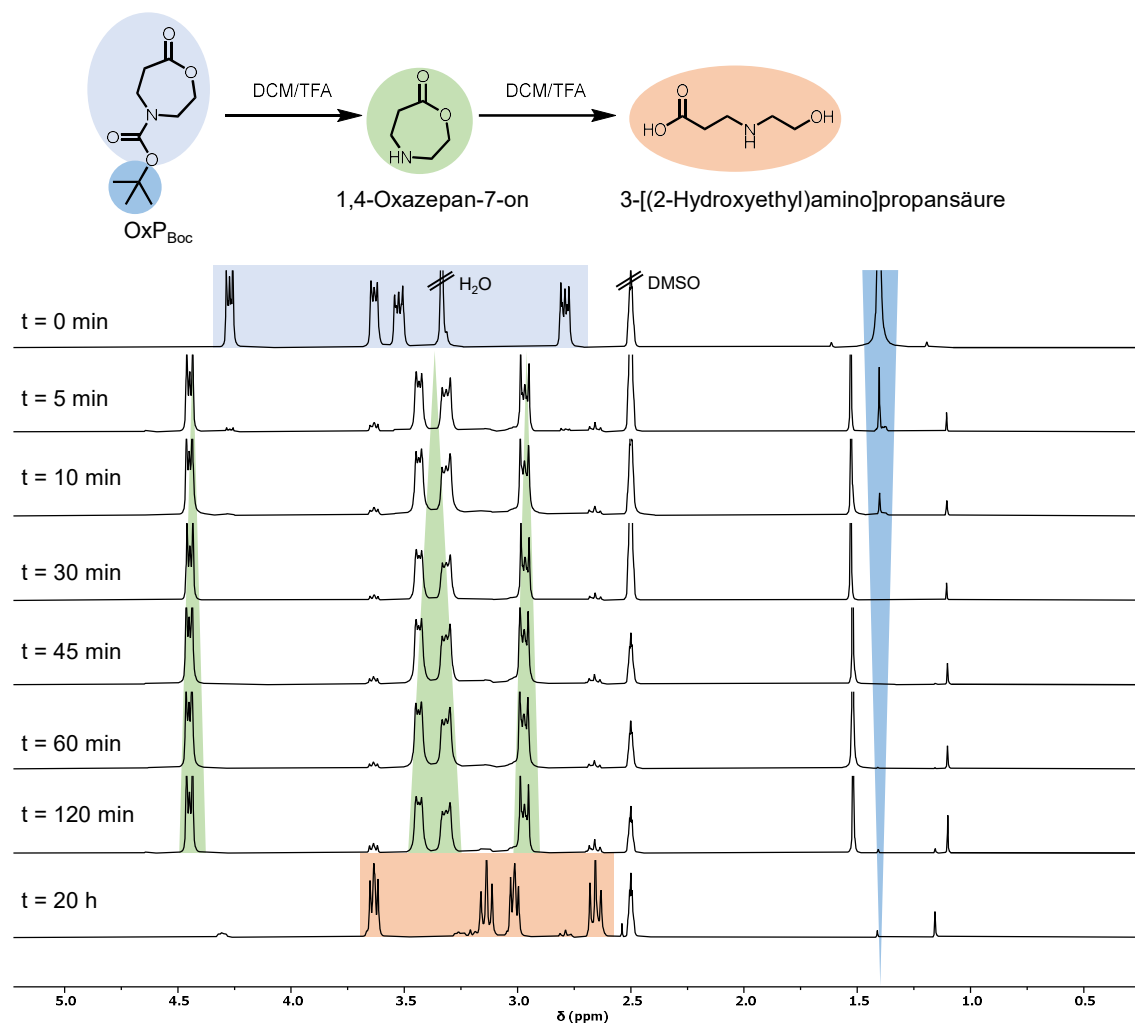
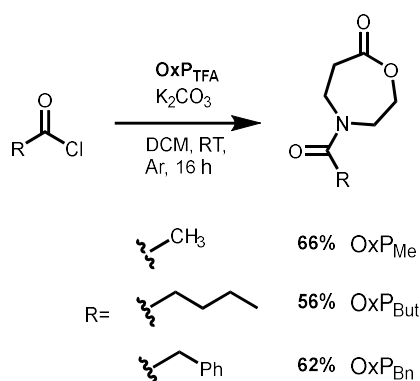


Abb. 3.7 Reaktionsschema und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nach unterschiedlichen Reaktionszeiten von Oxp_{Boc} in TFA/DCM. Die Signale von Oxp_{Boc} sind blau, die Signale von 1,4-Oxazepan-7-on grün und die Signale der 3-[(2-Hydroxyethyl)amino]propansäure sind orange hinterlegt.

In früheren Experimenten wurde eine vollständige Entfernung der Boc-Schutzgruppe nach 45 Minuten beobachtet. Daher wurden für das Kinetikexperiment Probenentnahmezeiten zwischen fünf Minuten und zwei Stunden Reaktionszeit gewählt. Besonders im Hinblick auf auftretende Nebenreaktionen wurde zudem eine Probe nach 20 Stunden genommen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Proben zeigten eine vollständige Entfernung der Boc-Schutzgruppe von Oxp_{Boc} nach 30 Minuten. Dies war anhand des fehlenden Singulets der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen der Boc-Schutzgruppe bei $\delta = 1,41$ ppm erkennbar. Das Signal war in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Proben nach fünf und zehn Minuten mit abnehmenden Integralen zu sehen. Die Signale der Protonen von 1,4-Oxazepan-7-on waren bereits im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach 5 min deutlich erkennbar (Abb. 3.7, grün). 1,4-Oxazepan-7-on lag als Hauptprodukt bei 30–120 Minuten Reaktionszeit vor. Nach 20 Stunden waren die Signale von 1,4-Oxazepan-7-on im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht mehr zu erkennen. Die neuen Signale wurde mittels ESI-MS-Messung dem Hydroxycarbonsäurederivat 3-[(2-Hydroxyethyl)amino]propansäure zugeordnet (Abb. 3.7, orange). Die Triplets der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen des Hydroxycarbonsäurederivats bei $\delta = 3,63$ ppm und

$\delta = 2,65$ ppm waren auch in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nach 5 bis 120 Minuten mit geringen Intensitäten erkennbar. Es wurde daher vermutet, dass die Ringöffnung als Nebenreaktion in geringem Maße während der Entfernung der Boc-Schutzgruppe stattgefunden hat. Das Nebenprodukt wurde durch Fällung aus kaltem Diethylether entfernt.



Schema 3.8 Acylierung von OxP_{TFA} mit Carbonsäurechloriden zu OxP_{Me} , OxP_{But} und OxP_{Bn} .

Ausgehend vom Monomervorläufer OxP_{TFA} wurden Acylierungen mit Carbonsäurechloriden durchgeführt und OxP mit verschiedenen Seitenketten erhalten. Zuerst wurden die drei Monomere OxP_{Me} , OxP_{But} und OxP_{Bn} über SR2 dargestellt, da ihre Synthese bereits über SR1 erfolgte und sie als Referenzmaterial vorlagen (Schema 3.8). Die drei Monomere wurden nach Aufreinigung mit Gesamtausbeuten von 34–40 % über die vierstufige SR2 erhalten. Die berechneten Gesamtausbeuten zu den drei Monomeren über SR1 und SR2 wurden anschließend miteinander verglichen (Tabelle 3.2). Die Gesamtausbeute von OxP_{Me} wurde über SR2 auf 40 % gesteigert, im Vergleich zu 22 % über SR1. OxP_{But} wurde in SR2 mit fast unveränderter Gesamtausbeute gegenüber SR1 mit 34 % im Vergleich zu 33 % dargestellt. Die Gesamtausbeute von OxP_{Bn} lag mit 38 % über SR2 unter den 56 % über SR1.

Tabelle 3.2 Ausbeuten der einzelnen Stufen und Gesamtausbeuten in der vierstufigen Syntheseroute SR2 zu OxP mit verschiedenen Seitenketten sowie der dazugehörigen Gesamtausbeuten über SR1.

Zielmolekül	Ausbeute in SR2 / %	Gesamtausbeute über SR2 / %	Gesamtausbeute über SR1 / %
P_{Boc}	quant.	-	-
OxP_{Boc}	64	64	-
OxP_{TFA}	95	61	-
OxP_{Me}	66	40	22
OxP_{But}	56	34	33
OxP_{Bn}	62	38	56
$\text{OxP}_{\text{Propylen}}$	69	42	-
$\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$	54	33	-

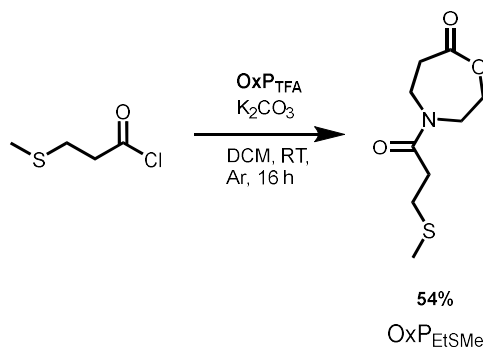
Die gesteigerte Gesamtausbeute von wasserlöslichem OxP_{Me} über SR2 wurde vor allem mit zwei Unterschieden zwischen den Syntheserouten begründet. Zum einen wurde die individuelle Baeyer-Villiger-Oxidation von N-acylierten 4-Piperidonen zur Darstellung von Monomeren in SR1 durch

eine einzige Baeyer-Villiger-Oxidation von P_{Boc} zu OxP_{Boc} in SR2 ersetzt. Zum anderem wurden Nebenprodukte bei der säulenchromatographischen Auftrennung nach der Acylierung in SR2 leichter entfernt als nach der Baeyer-Villiger-Oxidation in SR1.

Bei der Darstellung der Monomere über SR1 wurde im Vergleich zur jeweiligen Acylierung eine geringere Ausbeute bei der Baeyer-Villiger-Oxidation erzielt. Für die Synthese jedes Monomers über SR1 wurde eine Baeyer-Villiger-Oxidation des entsprechenden *N*-acylierten 4-Piperidons durchgeführt, deren Ausbeuten zwischen 26–67 % variierten. Für die Darstellung von OxP mit verschiedenen Seitenketten über SR2 wurde lediglich eine Baeyer-Villiger-Oxidation von P_{Boc} zu OxP_{Boc} durchgeführt, wobei eine hohe Ausbeute von 64 % erzielt wurde. Ausgehend von OxP_{Boc} wurden über SR2 anschließend in zwei weiteren Schritten verschiedene Seitenketten in OxP eingeführt. Bei der Darstellung von OxP_{Me} über SR2 wurde eine höhere Gesamtausbeute erzielt als über SR1, da eine niedrige Ausbeute der Baeyer-Villiger-Oxidation von P_{Me} zu OxP_{Me} mit 26 % umgangen wurde.

Die gesteigerte Gesamtausbeute von OxP_{Me} wurde zusätzlich durch eine erleichterte Isolierung des Produktes nach der Acylierung von OxP_{TFA} mittels säulenchromatographischer Aufreinigung begründet. Wie bereits erläutert wurde in der Baeyer-Villiger-Oxidation bei SR1 darauf geachtet, dass ein vollständiger Umsatz vom *N*-Acyl-4-piperidon zum jeweiligen OxP stattfand. Zudem wurden *m*-CPBA und *m*-CBA über Säulenchromatographie aufwendig von den Produkten getrennt. Als letzter Reaktionsschritt von SR2 wurde OxP_{TFA} mit einem entsprechenden Carbonsäurechlorid im Überschuss acyliert. Nach beendeter Reaktion wurden Edukte und Nebenprodukte, wie die entstandene Carbonsäure, mittels Filtration und Säulenchromatographie entfernt. Die Auftrennung und Isolierung der Monomere erfolgte einfacher als über SR1, da sich das Elutionsverhalten der Nebenprodukte stark von dem der jeweiligen Monomere unterschied.

Nach Validierung der Synthese von OxP über SR2 und der Darstellung von drei OxPs wurde das oxidationsempfindliche $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ durch Acylierung des Monomervorläufers OxP_{TFA} mit kommerziell erhältlichem 3-(Methylthio)propionylchlorid erstmals mit einer Ausbeute von 54 % erfolgreich synthetisiert (Schema 3.9). Die Gesamtausbeute zur Darstellung von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ über die vierstufige SR2 betrug 33 %.



Schema 3.9 Acylierung von OxP_{TFA} mit 3-(Methylthio)propionylchlorid zu $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ ist in Abb. 3.8 dargestellt. Die charakteristischen Signale der Protonen des Rings waren zwischen $\delta = 4,32\text{--}2,79$ ppm erkennbar. Das Signal der Protonen der Thioether-Methylengruppe bildete zusammen mit den Signalen der Protonen an Position 6 ein Multipllett, sodass das Integral vier Protonen entsprach. Die Synthese von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ wurde durch ESI-MS bestätigt. $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ ist eine farblose, zähe Flüssigkeit, die in organischen Lösungsmitteln wie DCM und Methanol löslich, aber in Wasser unlöslich ist.

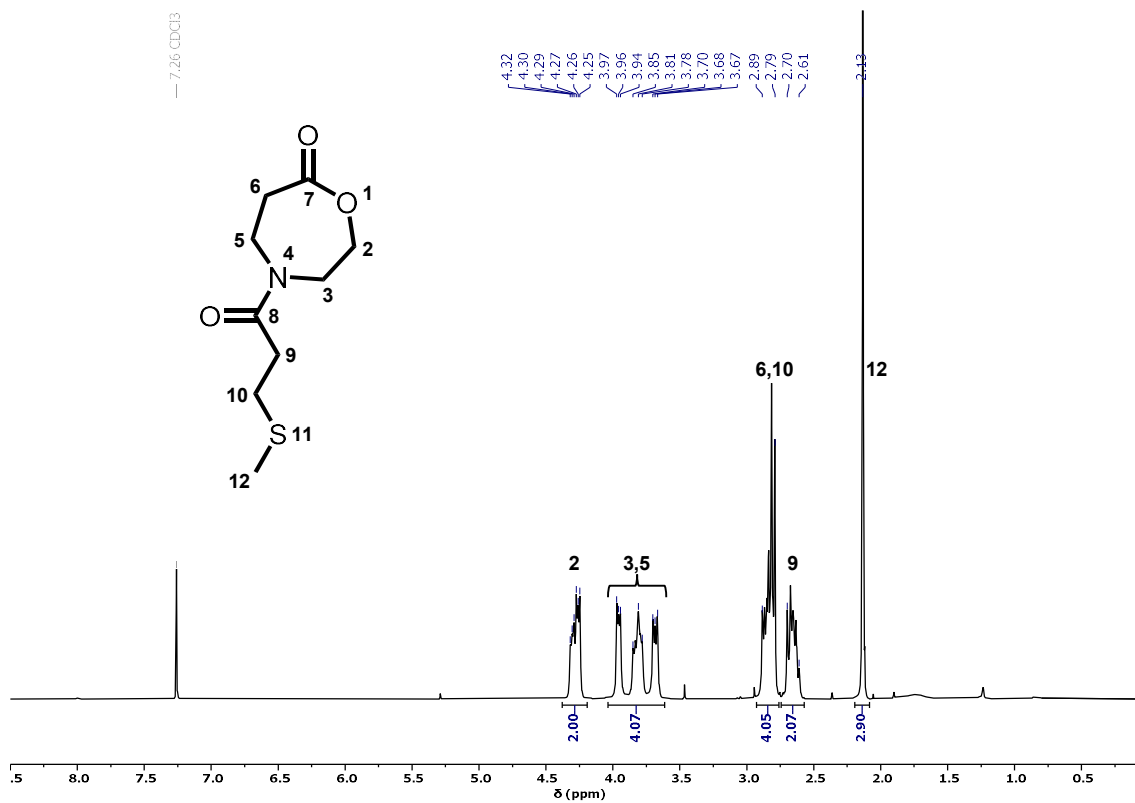
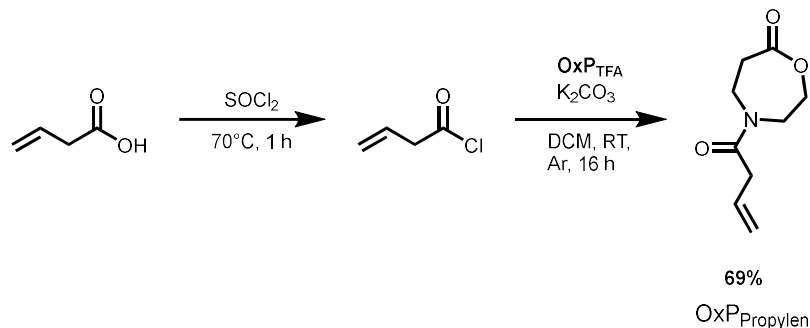


Abb. 3.8 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von OxPEtSMe (CDCl_3 , 400 MHz).

Zuletzt wurde OxP_{Propylen} in der Acylierung von OxP_{TFA} mit 3-Butenoylchlorid dargestellt. Das Carbonsäurechlorid wurde aus 3-Butensäure und Thionylchlorid in DCM hergestellt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde überschüssiges Thionylchlorid entfernt. Anschließend wurde 3-Butenoylchlorid als gelbe Flüssigkeit zur Suspension aus OxP_{TFA} und Kaliumcarbonat in DCM gegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt.



Schema 3.10 Chlorierung von 3-Butensäure mit Thionylchlorid und Acylierung von OxP_{TFA} zu OxP_{Propylen}.

Die Ausbeute der Acylierung betrug 69 %. Daraus wurde die Gesamtausbeute über SR2 von 42 % berechnet. Das ¹H-NMR-Spektrum von OxP_{Propylen} ist in Abb. 3.9 dargestellt. Die charakteristischen Signale der Protonen des Rings waren im Bereich zwischen $\delta = 4,27$ – $2,79$ ppm erkennbar. Die Signale der Protonen der Doppelbindung in der Seitenkette lagen zwischen $\delta = 5,99$ – $5,87$ ppm und $\delta = 5,23$ – $5,15$ ppm. Die Synthese von OxP_{Propylen} wurde mit ESI-MS bestätigt. OxP_{Propylen} wurde als farblose, zähe Flüssigkeit erhalten, die in organischen Lösungsmitteln wie DCM und Methanol lösliches, in Wasser unlöslich ist.

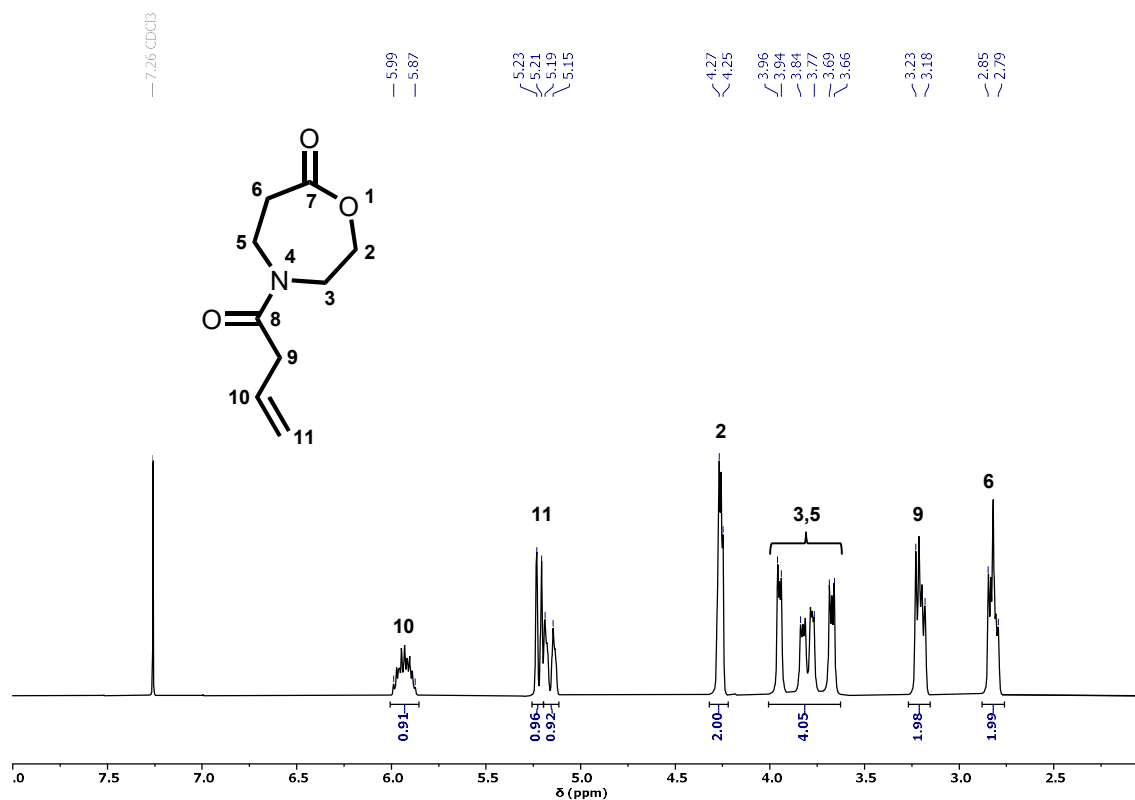


Abb. 3.9 Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von OxP_{EtSMe} (CDCl₃, 400 MHz).

In den Monomersynthesen wurde unabhängig davon, ob SR1 oder SR2 verwendet wurde, eine geringe Menge an Ringöffnung als Nebenreaktion beobachtet. Die Nebenprodukte in den Synthesen von OxP_{Me} und OxP_{EtSM_e} wurden isoliert und mittels ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert (Abb. 3.10 und Abb. 3.11).

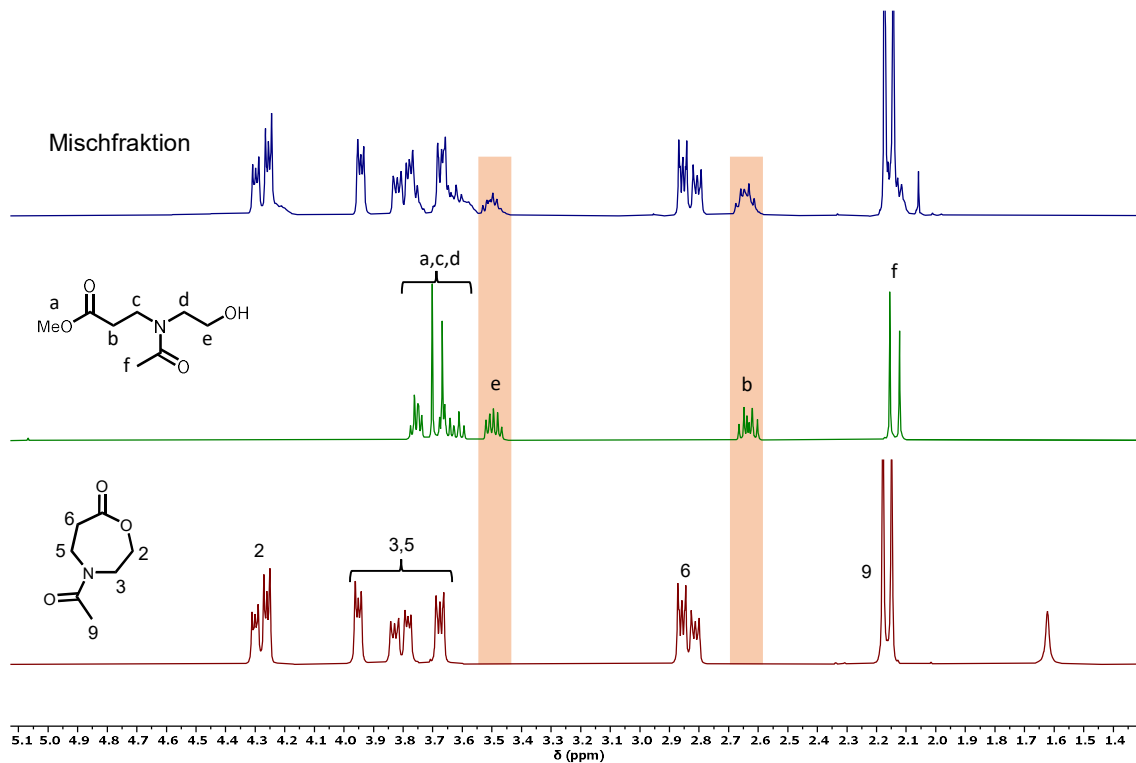


Abb. 3.10 ¹H-NMR-Spektrenauschnitte von Fraktionen der OxP_{Me}-Aufreinigung (CDCl₃, 400 MHz).

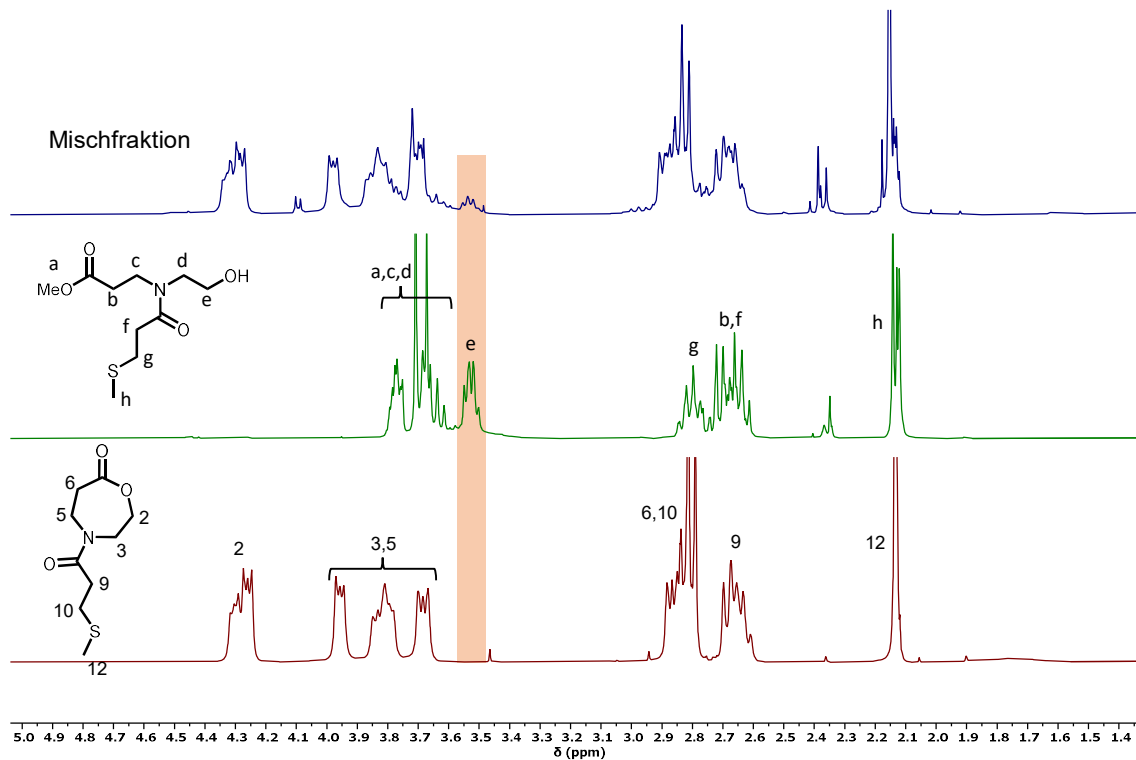
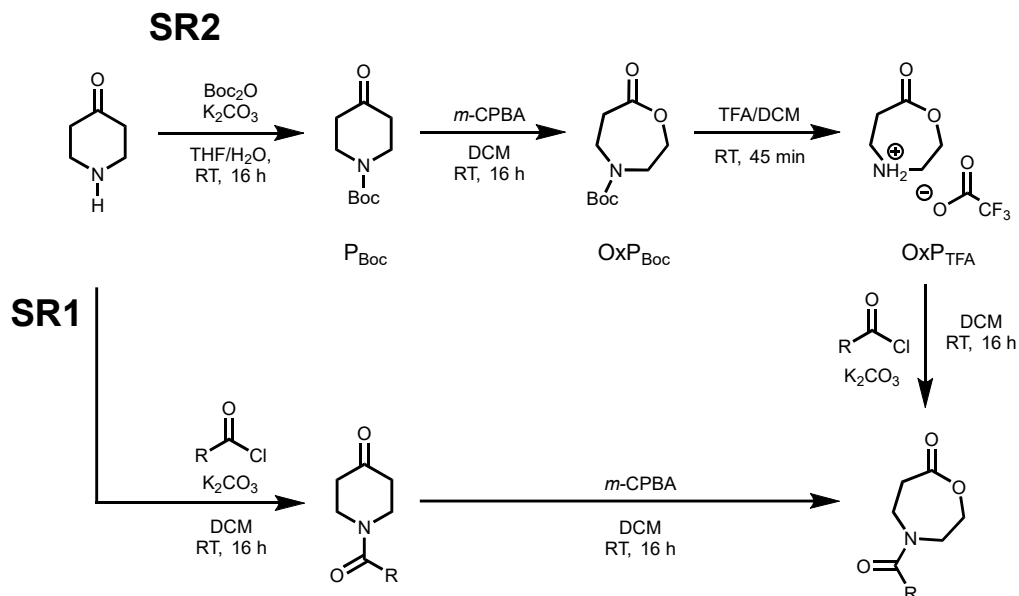


Abb. 3.11 ¹H-NMR-Spektrenauschnitte von Fraktionen der OxP_{EtSM_e}-Aufreinigung (CDCl₃, 300 MHz).

Die isolierten Nebenprodukte wurden den Methylestern der geöffneten Monomere OxP_{Me} und $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ zugeordnet.^[62] Es wurde vermutet, dass die Veresterung der geöffneten Monomere während der Aufreinigung in DCM/MeOH stattgefunden hat. In den $^1\text{H-NMR}$ -Messungen und der Dünnschichtchromatographie der Rohprodukte vor säulenchromatographischer Aufreinigung wurde bereits die Bildung einer weiteren Spezies beobachtet. Daraus wurde geschlossen, dass die Ringöffnungen der Monomere vor der Aufreinigung der Baeyer-Villiger-Oxidation in SR1, bzw. vor der Acylierung in SR2 stattgefunden hat. Es wurde vermutet, dass die Ringöffnung durch saure Katalyse begünstigt wurde. Mit dieser Beobachtung wurde die Aufarbeitung der Monomere unmittelbar nach dem letzten Syntheseschritt durchgeführt, um eine sauer katalysierte Ringöffnung zu vermeiden. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Monomere vollständig von Nebenprodukten befreit wurden, um eine spätere Polymerisation mit basischen Katalysatoren zu ermöglichen, ohne dass diese protoniert werden.

Fazit der Monomersynthesen über SR1 und SR2

Die Synthese von N-acyliertem 1,4-Oxazepan-7-on mit verschiedenen Seitenketten wurde über zwei Syntheserouten beschrieben.



Schema 3.11 Gegenüberstellung der Synthese von OxP über SR1 und SR2.

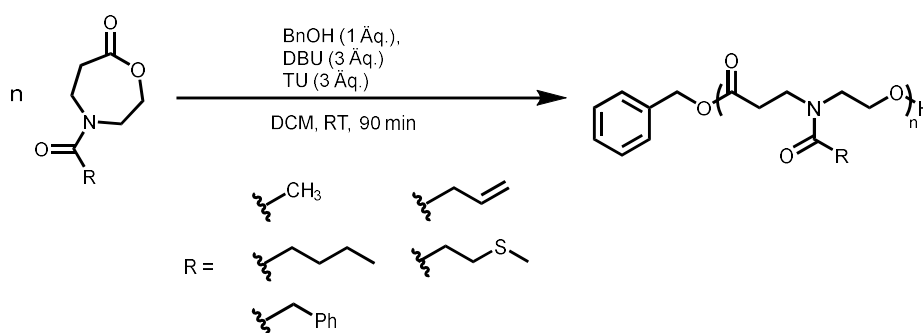
Die experimentellen Unterschiede, Ausbeuten und Nebenreaktionen in der Monomersynthese über SR1 und SR2 wurden erläutert und miteinander verglichen. Es wurde gezeigt, dass über SR2 neben Aryl- und Alkylseitenketten auch oxidationsempfindliche Seitenketten in die Monomere zugänglich wurden. Über SR1 wurde OxP mit Aryl- und Alkylseitenketten in jeweils zwei Stufen, ausgehend von 4-Piperidon, synthetisiert. Die Gesamtausbeuten der Monomere variierten stark in Abhängigkeit von den eingebrachten Seitenketten, was auf die Baeyer-Villiger-Oxidation und die mit ihrer verbundenen Aufarbeitung der Monomere zurückgeführt wurde. In Extraktionsschritten und aufwendiger säulenchromatographischer Auftrennung der Monomere wurde das hydrophile OxP_{Me} in geringer Gesamtausbeute über SR1 von 22 % erhalten. Die Synthese des oxidationsresponsiven Monomers OxP_{EtSMe} über SR1 gelang aufgrund der Reihenfolge der Syntheseschritte nicht. Schwächen im Aufarbeitungsprozess sowie die Limitierung der zugänglichen Seitenketten der Monomere über SR1 wurden in SR2 umgangen. Die neue vierstufige SR2 wurde mit der erfolgreichen Synthese von fünf Monomeren ausgehend von 4-Piperidon validiert. Es wurden Monomere mit Aryl- und Alkylseitenketten synthetisiert. Die Synthese von Monomeren mit oxidationsempfindlichen Thioetherseitenketten gelang ebenfalls. Variierende Ausbeuten und erschwerte Aufarbeitungen der Baeyer-Villiger-Oxidationen zu verschiedenen Monomeren über SR1 wurden in SR2 umgangen. In SR2 war unabhängig von der einzubringenden Seitenkette in das Monomer nur eine Baeyer-Villiger-Oxidation von P_{Boc} zu OxP_{Boc} notwendig. Diese wurde mit einer hohen Ausbeute von 64 % durchgeführt, verglichen mit den Ausbeuten zu anderen OxPs von 26–67 %. Für die Synthese der verschiedenen Monomere wurde OxP_{TFA} als Monomervorläufer acyliert. Die Synthese von OxP_{TFA} brachte den praktischen Vorteil, dass die unterschiedlichen Seitenketten ausgehend vom gleichen Molekül eingebracht und damit verschiedene Monomere synthetisiert wurden. Die Isolierung der Monomere nach der letzten Stufe über SR2 erfolgte

leichter als über SR1, was mit dem unterschiedlichen Startmaterial und gebildeten Nebenprodukten der jeweiligen Reaktionen begründet wurde. Im Vergleich der Gesamtausbeuten der Monomere, die sowohl über SR1 als auch über SR2 hergestellt wurden, wurde eine Abhängigkeit von den Monomerseitenketten beobachtet. Hydrophobe Monomere wurden über SR1 mit gleichen oder höheren Ausbeuten synthetisiert. Im Gegensatz dazu wurde das hydrophile OxP_{Me} über SR1 mit einer um 18 % geringeren Gesamtausbeuten verglichen zur Synthese über SR2 dargestellt. Mit den beschriebenen Punkten wurde gezeigt, dass die erarbeitete SR2 eine elegante Synthesestrategie zu OxPs darstellt.

3.2.2 Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation

Die dargestellten *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-one wurden durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation zu ihren Homopolymeren umgesetzt. Die Reaktionskinetik der Polymerisation wurde untersucht und die dargestellten *N*-acylierten Poly(aminoester) mittels NMR-Spektroskopie, GPC, MALDI-TOF-MS und DSC charakterisiert.

Die organokatalytische ROP wurde unter wasserfreien Reaktionsbedingungen in einer mit Argon gefüllten Glovebox durchgeführt (Schema 3.12). Als Katalysatorsystem wurde eine Kombination der organischen Base DBU gemeinsam mit dem Thioharnstoffderivat 1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-cyclohexylthioharnstoff (TU) verwendet. Dadurch wurde eine Polymerisation bei Raumtemperatur zu definierten Strukturen ermöglicht und wurde bereits in der Synthese von Poly(aminoestern), Polycarbonaten und Polyestern gezeigt.^[59,62,120–122] Da die Monomere bei Raumtemperatur als zähe Flüssigkeiten oder Feststoffe vorlagen, war eine Polymerisation in Substanz ausgeschlossen. Die ersten Polymerisationen wurden in den aprotischen Lösungsmitteln THF, DCM und Toluol durchgeführt. Da sich das wasserlösliche OxP_{Me} in THF und Toluol als unlöslich erwiesen hat, wurde DCM als bevorzugtes Lösungsmittel für die Polymerisation verwendet, da alle Monomere darin löslich waren. Als monofunktioneller Initiator wurde Benzylalkohol (BnOH) verwendet. Die Signale der Protonen von BnOH wurden in den ¹H-NMR-Spektren nicht von Signalen des Polymerrückgrats oder der Monomere verdeckt. Dadurch konnte der Polymerisationsgrad der Polymere aus den Integralverhältnissen der ¹H-NMR-Signale der Protonen von Initiator und Polymer berechnet werden. Die Polymerisation wurde mit einem festgelegten Initiator-Katalysator-Verhältnis von BnOH/DBU/TU = 1/3/3 durchgeführt. Als weiterer Reaktionsparameter wurde die Monomerkonzentration zu Beginn der Polymerisation auf $[M]_0 = 1 \text{ mol/L}$ und der angestrebte Polymerisationsgrad auf $DP = 30$ festgelegt. Nach 80–100 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Benzoesäure oder Essigsäure terminiert und das Polymer aus kaltem Diethylether gefällt.



Schema 3.12 Organokatalytische Ringöffnungspolymerisation von OxP mit verschiedenen Seitenketten zu Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on).

Es wurden fünf POxP-Homopolymere mit unterschiedlichen Seitenketten und Molekulargewichten bis zu 6000 g/mol erfolgreich dargestellt. Die Poly(aminoester) wurden mittels NMR-Spektroskopie, GPC, MALDI-TOF-MS und DSC charakterisiert.

Exemplarisch für die OxP-Homopolymere ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von POxP_{Me} in Abb. 3.12 dargestellt. Dem Polymerrückgrat von POxP_{Me} wurden die drei für POxP charakteristischen Multipletts der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen zwischen $\delta = 4,22\text{--}4,19\text{ ppm}$, $\delta = 3,64\text{--}3,54\text{ ppm}$ und $\delta = 2,65\text{--}2,60\text{ ppm}$ zugeordnet. Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom der Wiederholungseinheit lagen nicht basisliniengetreunt vor und wurden zusammengefasst. Die charakteristischen $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen des Polymerrückgrats waren auch in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Polymere von OxP_{But} , $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{OxP}_{\text{Propylen}}$ zu erkennen. Das $^1\text{H-NMR}$ -Signal der Protonen der Methylgruppe in der Polymerseitenkette lagen hochfeldverschoben zu denen des Polymerrückgrats zwischen $\delta = 2,13\text{--}2,10\text{ ppm}$. Das $^1\text{H-NMR}$ -Signal der Protonen der Methylenprotonen des BnOH-Initiators war als Duplett bei $\delta = 5,11\text{ ppm}$ zu erkennen und wurde als Referenzsignal verwendet, um den Polymerisationsgrad zu berechnen. Der Polymerisationsgrad wurde anhand der Integralverhältnisse aus $^1\text{H-NMR}$ -Signal der Protonen der Methylengruppe des Initiators und den Signalintegralen des Polymerrückgrats sowie der Methylgruppe in der Polymerseitenkette berechnet. Anhand des dargestellten $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von POxP_{Me} wurde ein Polymerisationsgrad von $DP = 25$ ermittelt.

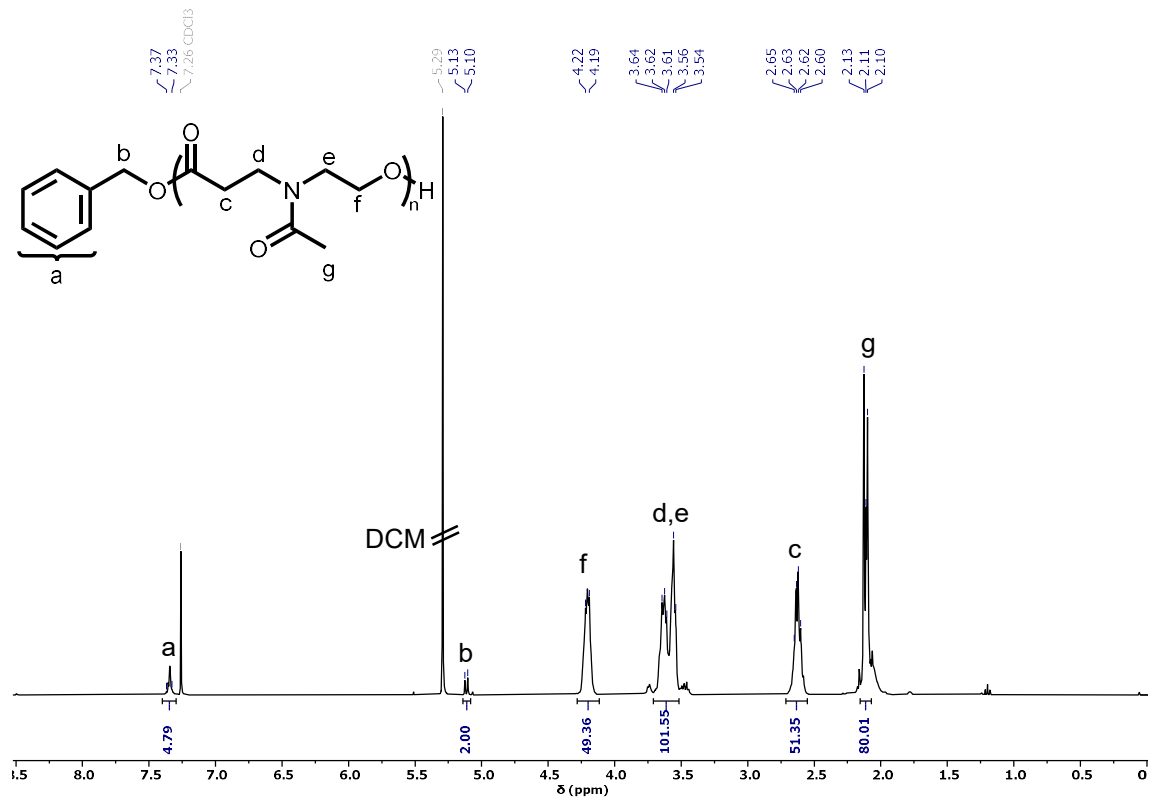


Abb. 3.12 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}$ (CDCl_3 , 400 MHz).

Der Monomerumsatz wurde aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer terminierten, nicht aufgearbeiteten Polymerprobe berechnet (Abb. 3.13). In dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden die Signale den Protonen des Monomers und des gebildeten Polymers zugeordnet.

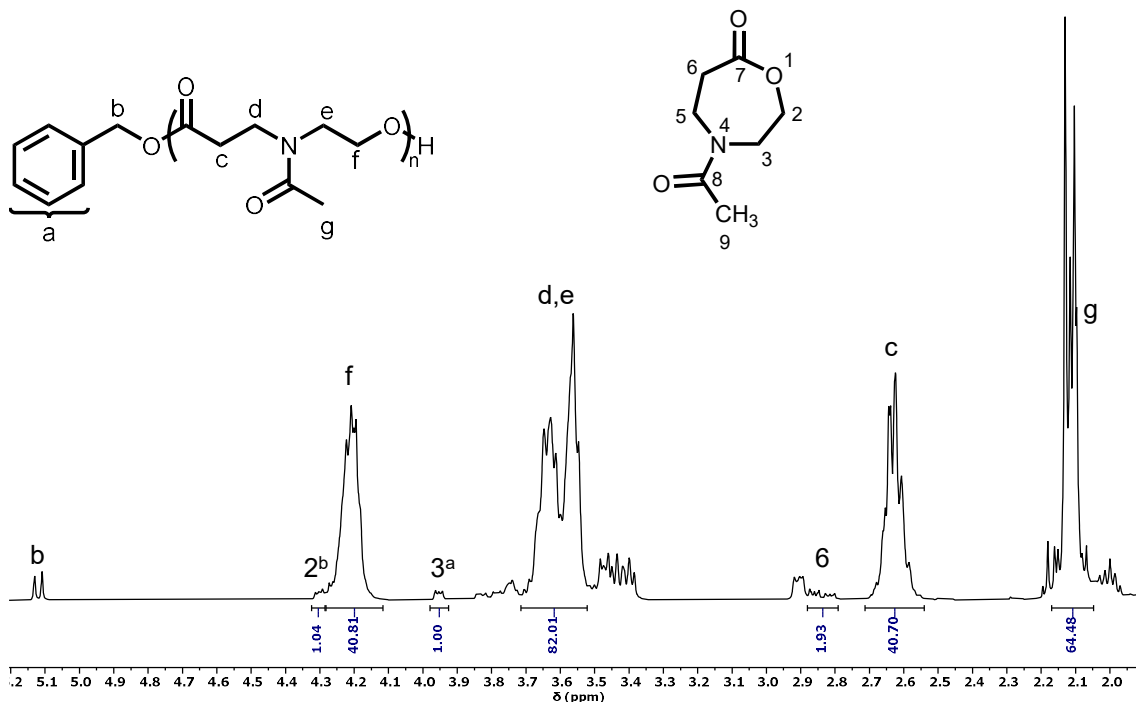


Abb. 3.13 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von POxP_{Me} vor Aufreinigung durch Fällung aus Diethylether (CDCl_3 , 400 MHz).

Der Monomerumsatz wurde aus den Werten der Integrale des Monomersignals [M] und Signalen des Polymerrückgrats [P] unter Berücksichtigung des Protonenverhältnisses mit Gleichung 3.1 berechnet. Für die gezeigte Polymerisation von OxP_{Me} wurde ein Monomerumsatz von 95,3 % berechnet.

$$\text{Monomerumsatz (\%)} = \frac{[\text{P}]}{[\text{P}] + [\text{M}]} \times 100 \quad (3.1)$$

$$\frac{[\text{c}]}{[\text{c}] + [3^{\text{a}} \times 2]} \times 100 = \frac{40,70}{40,70 + 2,00} \times 100 = 95,3 \%$$

Analog zum erläuterten Beispiel POxP_{Me} wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der übrigen OxP-Homopolymere charakterisiert. Die aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie- und GPC-Messungen ermittelten Daten der Polymere, sowie deren Reaktionsdauer sind in Tabelle 3.3 zusammengetragen.

Tabelle 3.3 Aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und GPC ermittelte Größen sowie die Reaktionszeiten der organokatalytischen ROP von OxP-Monomere zu Homopolymeren.

Eintrag	Monomer	t / min	Umsatz ^d / %	$M_{n,\text{theo}}^e / \text{g mol}^{-1}$	$M_{n,\text{NMR}}^f / \text{g mol}^{-1}$	DP_{NMR}^f	$M_{n,\text{GPC}} / \text{g mol}^{-1}$	\bar{D}^g
1	OxP _{Me} ^{a,b}	90	98	4710	4040	25	3720 ^h	1,10 ^h
2	OxP _{Me} ^{a,b}	90	95	4590	4670	29	3940 ^h	1,13 ^h
3	OxP _{But} ^{a,b}	90	89	5400	4490	22	3870 ^g	1,09 ^g
4	OxP _{But} ^{a,c}	100	94	5720	5290	26	5980 ^g	1,09 ^g
5	OxP _{EtSMe} ^{a,b}	80	99	6540	5110	23	2310 ^g	1,10 ^g
6	OxP _{Propylen} ^{a,b}	90	100	5600	4510	24	2350 ^g	1,10 ^g
7	OxP _{Bn}	90	-	-	5940	25	-	-

^a RT.; $[M]_0/[BnOH]_0/[DBU]_0/[TU]_0 = 30/1/3/3$; $[M]_0=1 \text{ M}$. ^b Lösungsmittel: DCM. ^c Lösungsmittel: Toluol. ^d berechnet mit Integralen charakteristischer Signale von Monomer und Polymer aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts der Polymerisation und mit Gleichung: $[P]_t/([M]_t+[P]_t) \times 100$. ^e berechnet aus der Ansatzgröße und dem Monomerumsatz mit Gleichung: $([M]_0/[BnOH]_0) \times (\text{Monomerumsatz}/100) \times (\text{MW OxP}) + (\text{MW BnOH})$. ^f berechnet mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des isolierten Produkts, unter Verwendung der Integrale von Initiator- und Polymerensignalen. ^g Mit GPC ermittelter Wert (RI-Detektor, Eluent: THF, Kalibration: PMMA). ^h Mit GPC ermittelter Wert (RI-Detektor, Eluent: DMF, Kalibration: PMMA).

GPC-Messungen der dargestellten POxP-Homopolymere zeigten unabhängig von der eingeführten Polymerseitenkette monomodale Verteilungen mit Dispersitäten zwischen $\bar{D} = 1,09\text{--}1,13$ (Abb. 3.14). Da POxP_{Bn} in THF und DMF unlöslich war, wurde von dieser Messung keine Molekulargewichtsbestimmung mittels GPC von dem Polymer durchgeführt. Die geringen Dispersitäten deuteten auf eine kontrollierte Polymerisation, ohne Nebenreaktionen hin. In allen Polymerisationen wurden innerhalb von 80 bis 100 Minuten hohe Monomerumsätze zwischen 89–100 % bestimmt.

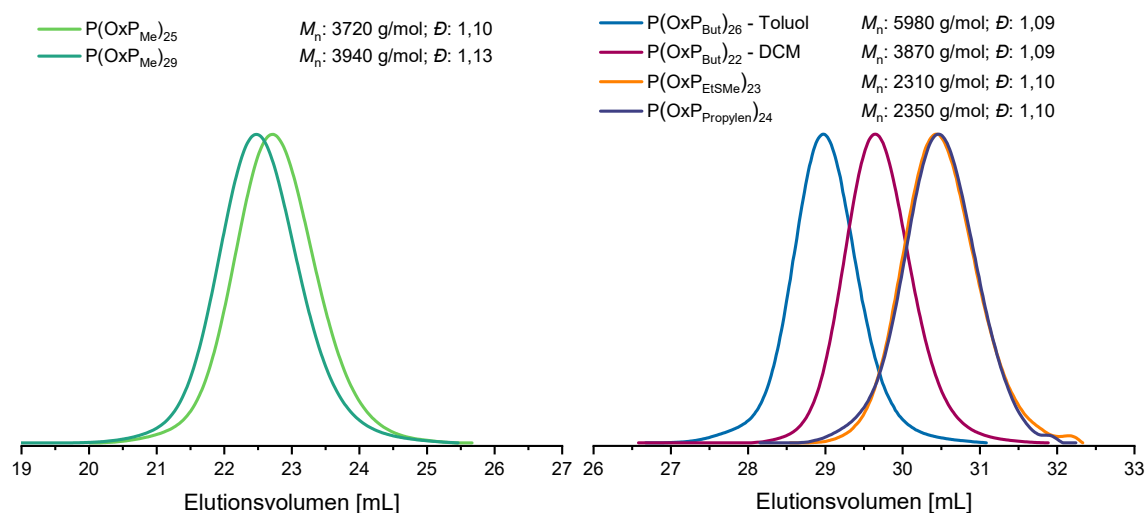


Abb. 3.14 Links: GPC-Elugramm von POxP_{Me} (Tabelle 3.3, Einträge 1–2) (RI-Detektor, Eluent: DMF, Standard: PMMA). Rechts: GPC-Elugramme von POxP_{EtSMe}, POxP_{Propylen} und POxP_{But} (Tabelle 3.3, Einträge 3–6) (RI-Detektor, Eluent: THF, Standard: PMMA).

Das theoretische Zahlenmittel des Molekulargewichts ($M_{n,theo}$) berücksichtigt den Monomerumsatz der Polymerisation, der mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum berechnet wurde. Zur Berechnung von $M_{n,theo}$ wurde der Monomerumsatz mit dem eingesetzten Stoffmengenverhältnis von Initiator zu Monomer und dem Molekulargewicht des entsprechenden Monomers multipliziert. Anschließend wurde das Molekulargewicht des Initiators addiert:

$$M_{n,theo} = \frac{[M]_0}{[BnOH]_0} \times \frac{\text{Monomerumsatz}}{100} \times M_{\text{Monomer}} + M_{\text{BnOH}} \quad (3.2)$$

Das Zahlenmittel des Molekulargewichts anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums einer isolierten Polymerprobe ($M_{n,NMR}$) wurde durch Multiplikation des Polymerisationsgrades mit dem Molekulargewicht des Monomers und anschließender Addition des Molekulargewichts des Initiators berechnet:

$$M_{n,NMR} = DP_{NMR} \times M_{\text{Monomer}} + M_{\text{BnOH}} \quad (3.3)$$

Zur Berechnung von $M_{n,theo}$ wurde der Monomerumsatz, und damit das Verhältnis von Monomer zu Wiederholungseinheiten des Polymers im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum berücksichtigt. Bei der Berechnung von $M_{n,NMR}$ wurde das Verhältnis von Initiator zu Polymer im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum berücksichtigt.

Die mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektren berechneten Werte für $M_{n,theo}$, $M_{n,NMR}$ und DP der Polymere entsprachen den Erwartungen. Es wurden Polymerisationsgrade zwischen $DP = 22-29$ für die unterschiedlichen POxPs ermittelt und Werte für $M_{n,NMR}$ zwischen $4000-6000 \text{ g mol}^{-1}$ berechnet. Die berechneten Werte für $M_{n,theo}$ waren bei den Polymeren größer als deren jeweiliger Wert für $M_{n,NMR}$. Die größte Differenz zeigte sich bei POxP_{EtSM_e} mit einer Differenz von 1400 g mol^{-1} . Durch den Vergleich von $M_{n,theo}$ mit $M_{n,NMR}$ wurden Rückschlüsse auf die Reaktionsdurchführung hinsichtlich eingesetzter Stoffmengenverhältnisse gezogen. Am Beispiel von POxP_{EtSM_e} (Tabelle 3.3, Eintrag 5) wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein nahezu vollständiger Monomerumsatz von 99 % ermittelt und $M_{n,theo}$ berechnet. Aufgrund des hohen Monomerumsatzes und dem entsprechend hohen Wertes für $M_{n,theo}$, im Vergleich zu $M_{n,NMR}$ wurde vermutet, dass in der Reaktion ein niedrigeres Initiator-Monomer-Verhältnis verwendet wurde als theoretisch berechnet. Der theoretische DP von $DP = 30$ wurde daher trotz hohem Monomerumsatz nicht erreicht. Eine mögliche Ursachen hierfür wären Experimentierfehler.

Die MALDI-TOF-Massenspektren der OxP-Homopolymere zeigen BnOH-initiierte Polymerespezies mit Massendifferenzen, die den Wiederholungseinheiten der entsprechenden Monomeren entsprechen. Beispielhaft ist das MALDI-TOF-Massenspektrum von POxP_{Me} gezeigt (Abb. 3.15).

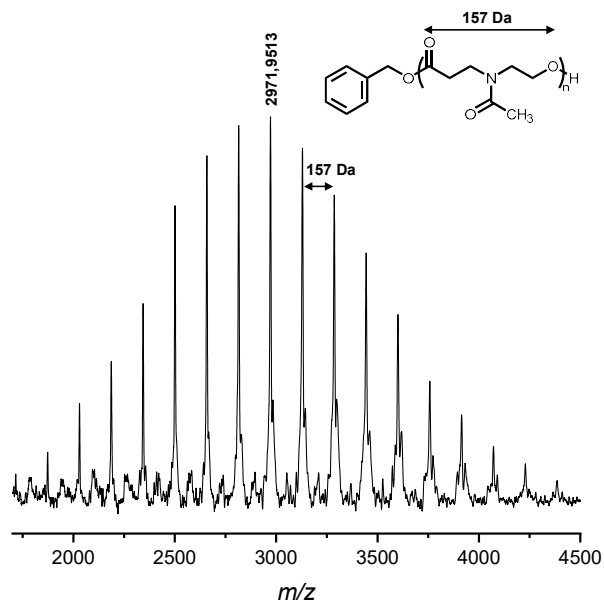


Abb. 3.15 MALDI-TOF-Massenspektrum (DCTB, KTFA, linearer Modus) von POxP_{Me} mit dargestellter Signaldifferenz von 157 Da.

Polymerisationskinetik

Die Reaktionskinetik der organokatalytischen Ringöffnungspolymerisation wurde bei der Darstellung der vier Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on)-Homopolymere POxP_{Me}, POxP_{But}, POxP_{EtSMe} und POxP_{Propylen} untersucht. Es wurde überprüft, ob die unterschiedlichen, eingebrachten Seitenketten der Monomere einen Einfluss auf die Kinetik haben. Die Polymerisation von OxP_{But} wurde sowohl in DCM als auch in Toluol durchgeführt, um den Einfluss des Lösungsmittels auf die Kinetik exemplarisch zu untersuchen.

Es wurden die für die Homopolymerisation beschriebenen Reaktionsparameter verwendet. Als Initiator wurde BnOH und als Organokatalysatoren die Kombination aus DBU und TU eingesetzt. Das Initiator-Katalysator-Monomer-Verhältnis betrug BnOH/DBU/TU/M=1/3/3/30. Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur in einer mit Argon gefüllten Glovebox durchgeführt. Als Monomerkonzentration zu Beginn der Reaktion wurde $[M]_0 = 1 \text{ M}$ festgelegt. Nach ausgewählten Reaktionszeiten wurden Aliquote aus der Reaktionslösung entnommen und ihre Polymerisation durch Zugabe von Benzoesäure terminiert. Die Proben wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC charakterisiert.

Die GPC-Messungen der Proben von POxP_{But}, POxP_{EtSMe} und POxP_{Propylen} wurden in THF durchgeführt. Die GPC-Messungen der POxP_{Me}-Proben wurden in DMF gemessen, da sie in THF unlöslich waren. Die GPC-Elugramme der vier Homopolymere zeigten zu allen Reaktionszeitpunkten monomodale Verteilungen mit niedrigen Dispersitäten zwischen $\mathcal{D} = 1,07\text{--}1,23$. Die GPC-Elugramme der Proben nach ausgewählten Reaktionszeiten aus der Polymerisation von OxP_{But} in DCM sowie das GPC-Elugramm der isolierten Polymerprobe sind in Abb. 3.16,(a) exemplarisch für die Polymerisationen zu POxPs dargestellt.

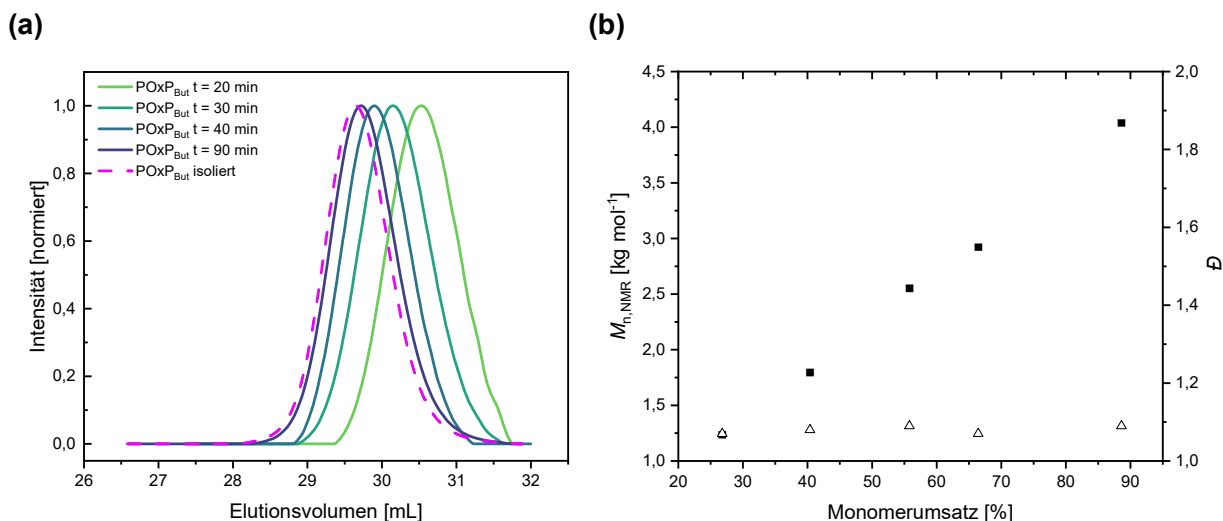


Abb. 3.16 (a) GPC-Elugramme der POxP_{But}-Polymerisation in DCM nach ausgewählten Reaktionszeiten und nach Isolierung (RI-Detektor, Eluent: THF). (b) Auftragung von $M_{n,NMR}$ gegen den Monomerumsatz unter Angabe der Dispersität. Die Werte für $M_{n,NMR}$ und den Monomerumsatz wurden aus ¹H-NMR-Spektren ermittelt. Die Werte der Dispersität wurden aus GPC-Messungen erhalten.

Mit steigender Reaktionszeit wurden die Elutionsvolumina innerhalb der Probenreihen geringer, was auf eine wachsende Polymerspezies hindeutet. Dieser Trend wurde bei allen fünf Homopolymerisationen beobachtet, unabhängig vom Lösungsmittel in der die Polymerisation durchgeführt wurde. Die niedrigen Dispersitäten zu allen Reaktionszeitpunkten deuteten auf eine kontrollierte Polymerisation hin.

Die Monomerumsätze der ausgewählten Reaktionszeiten der Polymerisationen wurden nach Gleichung 3.1 und $M_{n,NMR}$ nach Gleichung 3.3 berechnet. Der Monomerumsatz wurden gegen $M_{n,NMR}$, mit Angabe der Dispersität gegeneinander aufgetragen und ist in Abb. 3.16,(b) exemplarisch am Beispiel von POxP_{But} für die Polymerisationen zu POxPs dargestellt. In den fünf Polymerisationen wurde ein lineares Wachstum von $M_{n,NMR}$ mit zunehmendem Monomerumsatz beobachtet. Beide Beobachtungen, (i) das lineare Wachstum von $M_{n,NMR}$ mit steigendem Monomerumsatz und (ii) die Verschiebung der GPC-Elugramme mit zunehmender Reaktionszeit bei konstant niedrigen Dispersitäten, deuteten auf eine kontrollierte organokatalytische Ringöffnungspolymerisation ohne Nebenreaktionen hin.

Der Monomerumsatz nach einer ausgewählten Reaktionszeit wurde mit der Monomerkonzentration $[M]_0$ vor Reaktionsbeginn multipliziert, um die Monomerkonzentration $[M]_t$ zum Zeitpunkt t zu erhalten. Der natürliche Logarithmus des Quotienten aus $[M]_0$ und $[M]_t$ wurde für alle Reaktionszeiten der fünf Polymerisationen berechnet. Die Werte der logarithmischen Konzentrationsquotienten wurden gegen die Reaktionszeit aufgetragen. Für jede Polymerisation wurde eine lineare Ausgleichsgerade angelegt (Abb. 3.17.).^[123]

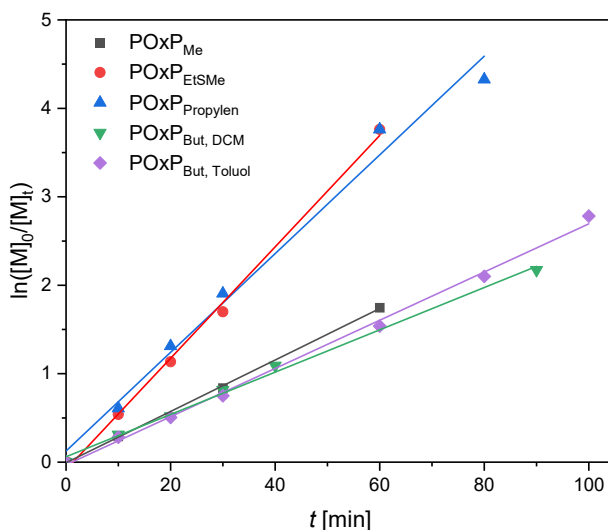


Abb. 3.17 Semilogarithmische Auftragung des Quotienten aus $[M]_0$ und $[M]_t$ gegen die Reaktionszeit.

Die semilogarithmische Auftragung bestätigte eine Reaktionskinetik erster Ordnung für die organokatalytische ROP der OxP-Monomere.^[57,59,83,124] Da alle fünf Polymerisationen mit dem gleichen Initiator-Katalysator-Monomer-Verhältnis durchgeführt wurden, konnte die Reaktivität der Monomere anhand der Steigung der linearen Ausgleichsgeraden verglichen werden. Die Reaktivitäten der Monomere unterschieden sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Rest der *N*-Acyseitenkette.

Beim Vergleich der Monomere mit gesättigten Alkylseitenketten zeigte OxP_{Me} eine höhere Reaktivität als OxP_{But}, unabhängig vom Lösungsmittel, in dem die Polymerisation durchgeführt wurde. Die Polymerisation von OxP_{But} in Toluol zeigte eine etwas schnellere Kinetik als in DCM. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass die Reaktivität des Monomers nicht signifikant von der Wahl zwischen DCM und Toluol als Lösungsmittel beeinflusst wird.

Die beiden Monomere mit funktionellen Seitenketten $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{OxP}_{\text{Propylen}}$ zeigten eine deutlich höhere Reaktivität als die Monomere mit Alkylseitenketten. Die Monomere OxP_{But} und $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ unterscheiden sich ausschließlich in der Substitution einer Methylengruppe der Seitenkette durch ein Schwefelatom. Daher wurde die höhere Reaktivität von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ im Vergleich zu OxP_{But} mit der Substitution in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse der Polymerisationskinetik decken sich mit den literaturbekannten Daten über POxPs von *Hadjichristidis*, obwohl keine konkreten Geschwindigkeitskonstanten berechnet wurden und ergänzten sie mit den Polymerisationen von OxP_{But} , $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{OxP}_{\text{Propylen}}$.^[59]

Dynamische Differenzkalorimetrie

Die Homopolymere POxP_{Me} , POxP_{But} , $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{POxP}_{\text{Propylen}}$ wurden mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) charakterisiert, um einen Einblick über das thermische Verhalten der N-acylierten PAE zu gewinnen. Die Polymere lagen bei Raumtemperatur als viskose Materialien vor. Der Wärmefluss der Polymere wurden mit einer Heizrate von 10 °C min^{-1} im Bereich zwischen -90 °C und 120 °C gemessen und gegeneinander aufgetragen (Abb. 3.18).

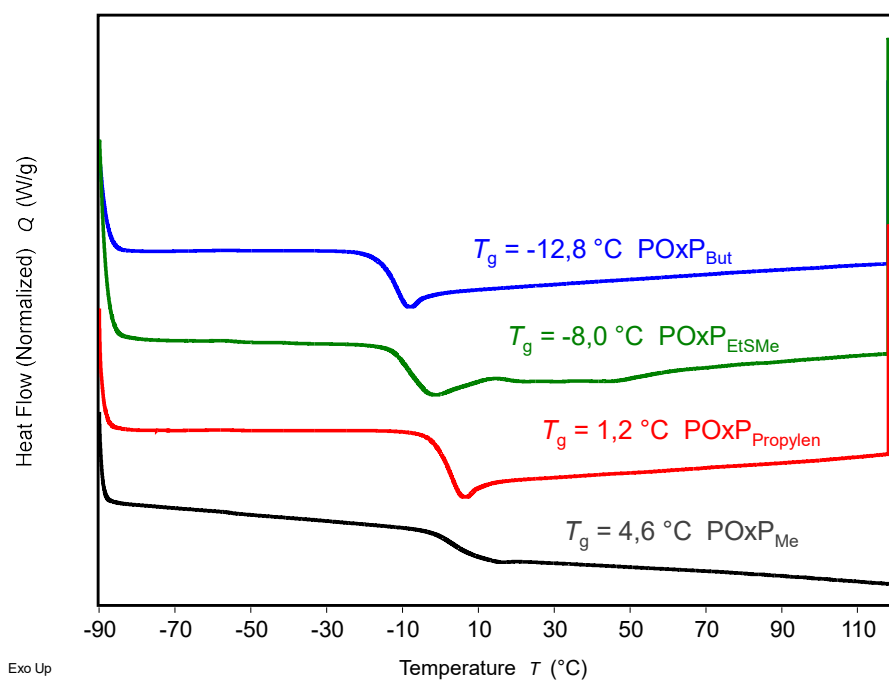
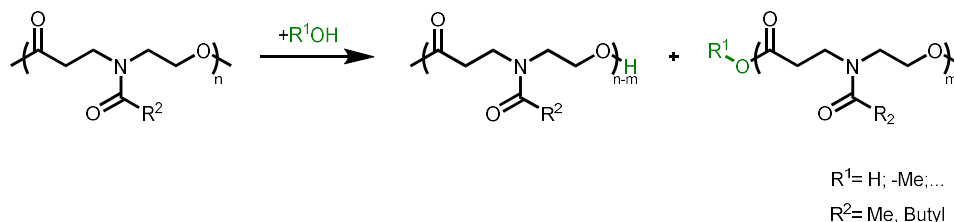


Abb. 3.18 DSC-Wärmeflussdiagramm der gemessenen POxP-Homopolymere und ihre Glasübergangstemperaturen (T_g)

Für die amorphen Polymere wurden Glasübergangstemperaturen (T_g) zwischen $-12,8\text{ °C}$ (POxP_{But}) und $4,6\text{ °C}$ (POxP_{Me}) gemessen. Mit Ausnahme der Amidbindungen zur Polymerseitenkette sind alle Bindungen der Polymere frei rotierbar. Die Glasübergangstemperaturen der Polymere wurden mit zunehmender Länge der Seitenketten niedriger, was mit der Anzahl der frei drehbaren Bindungen korreliert. Die Substitution einer Methylengruppe in der Seitenkette mit einem Schwefelatom von POxP_{But} zu $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ führte zu einer erhöhten T_g für $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ ($-8,0\text{ °C}$), was durch das größere Volumen des Heteroatoms begründet wurde.^[72] Abschließend wurde gezeigt, dass die T_g 's der POxP-Homopolymere in Abhängigkeit der eingeführten N-Acyl-Seitenkette variable waren und somit durch Substitution in der Monomersynthese eingestellt werden konnten.

3.2.3 Degradation von Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on)

Die Degradation der hydrophilen POxP_{Me}- und der hydrophoben POxP_{But}-Homopolymere wurden in wässriger und organischer Umgebung sowie bei verschiedenen pH-Werten untersucht. Jede Wiederholungseinheit der *N*-acylierten PAEs enthält sowohl eine Esterfunktion als auch ein Stickstoffatom mit *N*-Acyl-Seitenkette. Die Esterfunktion von POxP kann beispielsweise von Wasser oder Methanol nukleophil angegriffen werden. Es wurde untersucht, ob die Polymerkette in der jeweiligen Umgebung gespalten werden und kleinere Fragmente gebildet werden. Dabei wurden der Einfluss des pH-Werts der Lösung, sowie die Verwendung von Enzymen auf den Abbau der Polymere untersucht.



Schema 3.13 Nukleophiler Angriff von Wasser oder Methanol an der Esterfunktion der POxP-Wiederholungseinheit und Spaltung zu zwei kleineren Polymerfragmenten.

Für die Abbauprobversuche wurden POxP_{Me} und POxP_{But} als wasserlösliches bzw. wasserunlösliches Polymer ausgewählt. Abgesehen von ihrer Löslichkeit in Wasser konnten die Polymere gut miteinander verglichen werden, da sie unreaktive Alkylseitenketten trugen. Mit nachhaltiger und biochemischer Relevanz wurden Abbauprobversuche in Wasser durchgeführt. Dabei wurde phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) als Medium für die Polymere unter neutralen, sauren und basischen Bedingungen für eine Dauer von bis zu 50 Tagen gewählt. In einer Zusammenarbeit mit dem Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF) in Mainz wurden enzymatische Abbauprobversuche in Wasser durchgeführt. Abbauprobversuche in den organischen Lösungsmitteln Methanol und THF wurden unter basischen Bedingungen durchgeführt. Die Polymerproben aus den Abbauprobversuchen wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC charakterisiert, um Veränderungen in der Polymerstruktur nachzuweisen.

Degradation in PBS

Die Abbauprobe von POxP_{But} und POxP_{Me} mit $DP = 30$ wurden in PBS unter basischen und sauren Bedingungen durchgeführt. PBS wurde mit 1 M HCl- und 1 M NaOH-Lösung auf $\text{pH} = 3,9$ und $\text{pH} = 11,1$ eingestellt. Jeweils 10 mg der Polymere wurden unter Zugabe von 1 mL saurer oder basischer PBS bei 37°C und 400 rpm geschüttelt. Nach 7, 14 und 28 Tagen wurde jeweils eine Probe beider Polymere lyophilisiert und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und GPC charakterisiert.

Bei der Probenvorbereitung wurde beobachtet, dass POxP_{But} in wässriger Umgebung unlöslich ist und nach dem Schütteln am Boden des Glasgefäßes verbleibt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aller POxP_{But} -Proben nach unterschiedlichen Zeiten in sauer und basisch eingestellter PBS zeigten keine Veränderung der Signale der Protonen der Polymere. Die nach 28 Tagen ermittelten Polymerisationsgrade zeigten unverändert einen $DP = 30$, unabhängig davon, ob, der Abbauprobe im saurer oder basischer PBS durchgeführt wurde. Exemplarisch für diese Beobachtungen ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von POxP_{But} nach 28 Tagen in PBS bei $\text{pH} = 3,9$ und 37°C in Abb. 3.19 dargestellt.

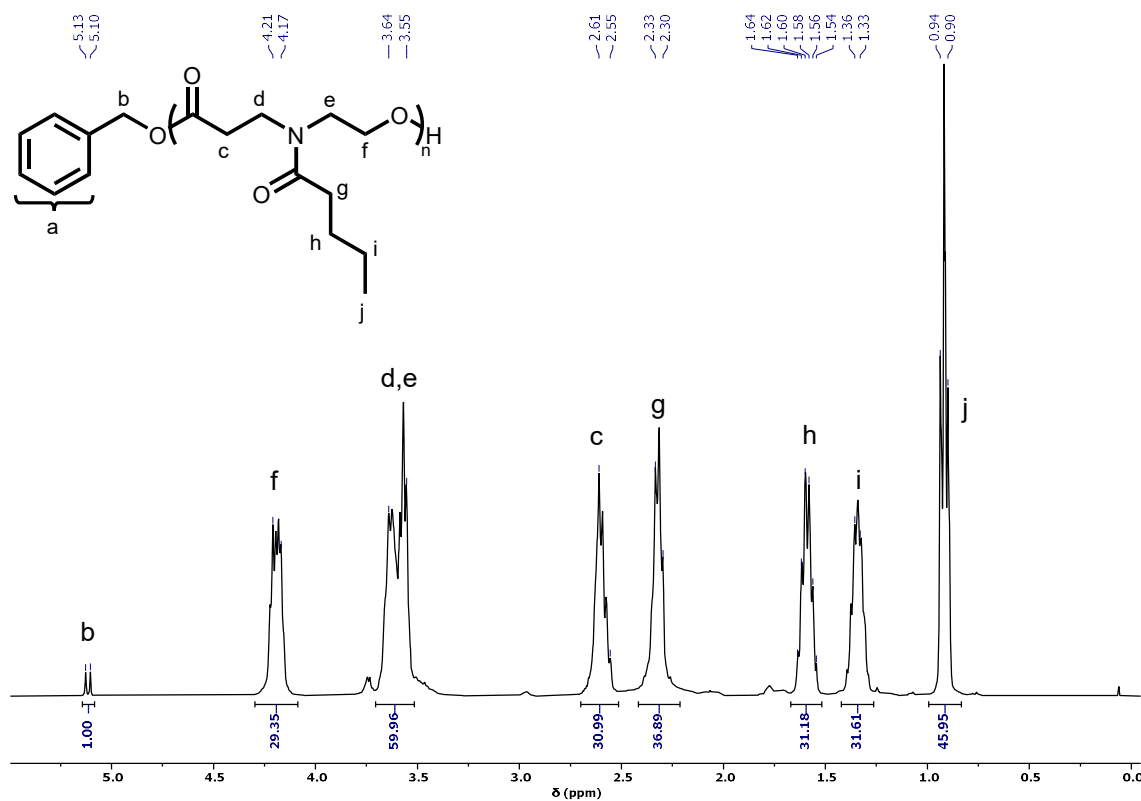


Abb. 3.19 Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von POxP_{But} nach 28 Tagen in PBS $\text{pH} = 3,9$ und 37°C (CDCl_3 , 400 MHz).

Die GPC-Eluogramme von POxP_{But} vor und nach 28 Tagen in sauer und basisch eingestellter PBS bei 37°C sind in Abb. 3.20 dargestellt. Die Eluogramme der behandelten Polymere zeigten Signale mit monomodalen Verteilungen, leichtem *tailing* und niedrigen Dispersitäten von $D = 1,20$. Die Elutionsvolumina und Dispersitäten der behandelten Polymere waren im Vergleich zur ursprünglichen Polymerprobe leicht erhöht. Ein Abbau der Polymere wurde aufgrund dieser Beobachtung nicht vermutet. Die Daten der GPC- und NMR-Spektroskopie zeigten, dass kein Polymerabbau von POxP_{But} in wässriger PBS unter sauren

oder basischen Bedingungen stattfand. Es wurde vermutet, dass aufgrund der Unlöslichkeit des Polymers in Wasser keine Hydrolyse des Rückgrats stattfand.

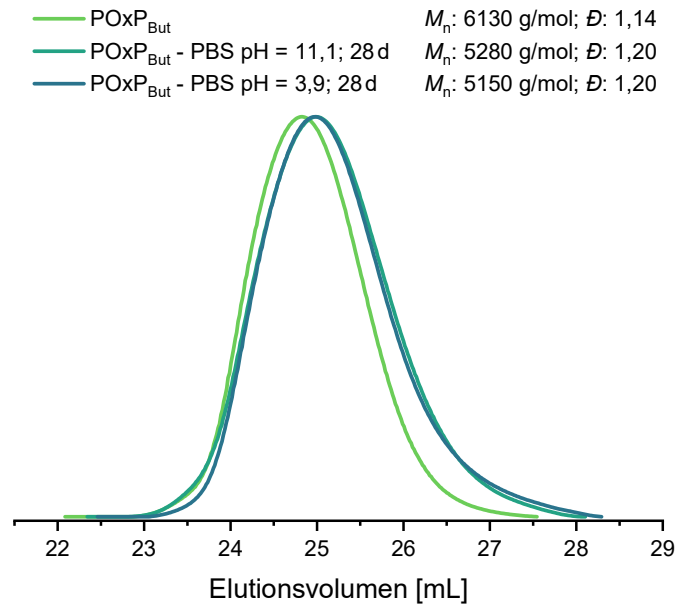


Abb. 3.20 GPC-Elugramme von POxP_{But} und POxP_{But} nach 28 Tagen in PBS mit pH = 3,9 und pH = 11,1 bei 37 °C (RI-Detektor, Eluent: THF).

POxP_{Me} zeigte eine gute Löslichkeit in wässriger PBS. Die ¹H-NMR-Spektren aller POxP_{Me}-Proben nach unterschiedlichen Reaktionszeiten bis zu 28 Tagen sowohl in saurer als auch in basisch eingestellter PBS zeigen keine Veränderung des Polymerisationsgrades. Die GPC-Elugramme der Polymerproben nach 14 Tagen in sauer und basisch eingestellter PBS sind in Abb. 3.21 gezeigt.

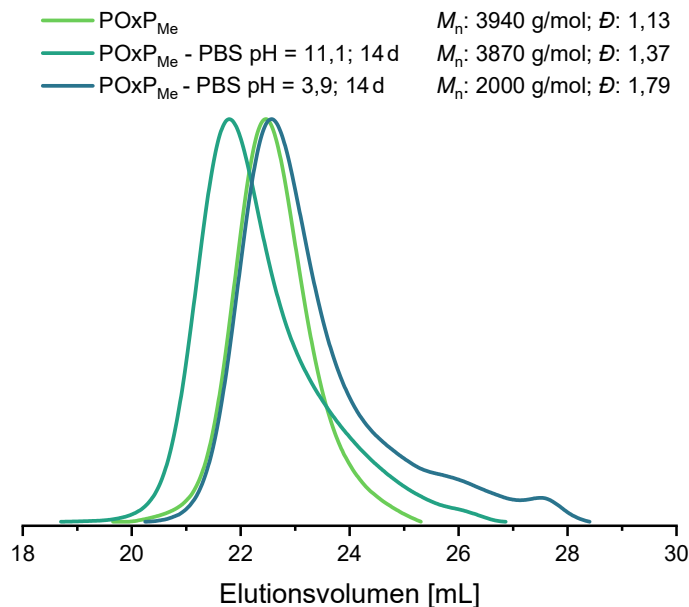


Abb. 3.21 GPC-Elugramme von POxP_{Me} und POxP_{Me} nach 14 Tagen in PBS mit pH = 3,9 und pH = 11,1 bei 37 °C (RI-Detektor, Eluent: DMF).

In den behandelten Proben wurde ein Signal der Polymerspezies erhalten. Im Vergleich zum Elugramm der unbehandelten Polymerprobe mit $D = 1,13$ zeigten die Elugramme der behandelten Proben *tailing*

und höheren Dispersitäten von $\mathcal{D} = 1,37$ im basischer PBS und $\mathcal{D} = 1,79$ in saurer PBS. Mit der Signalverbreiterung wurden auch niedrigere Werte für M_n erhalten. Anhand des sichtbaren *tailings* in den GPC-Elugrammen und mit den Daten aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wurde ein geringer Polymerabbau vermutet.

Zusätzlich wurde ein Abbauersuch von POxP_{Me} mit $DP = 25$ in neutraler PBS mit $\text{pH} = 7,4$ über einen Zeitraum von 50 Tagen durchgeführt. 10 mg des Polymers wurden in 1 mL Pufferlösung gegeben und bei $37\text{ }^\circ\text{C}$ und 450 rpm geschüttelt. Nach 7, 28 und 50 Tagen wurde jeweils eine Probe lyophilisiert und mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und GPC charakterisiert. Ein analoges Experiment mit POxP_{But} in PBS bei $\text{pH} = 7,4$ wurde nicht durchgeführt, da es wasserunlöslich und aufgrund der Daten aus früheren Experimenten kein Abbau zu erwarten war. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der POxP_{Me} -Proben nach 7 und 28 Tagen wurde keine Veränderung des DP beobachtet. Die $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen des Polymers waren deutlich zu erkennen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Polymerprobe nach 50 Tagen wurde aus dem Verhältnis der Initiator- zu den Polymersignalen ein leicht reduzierter Polymerisationsgrad von $DP = 22$ ermittelt. Die GPC-Elugramme der POxP_{Me} -Proben nach unterschiedlichen Zeiten in PBS bei $\text{pH} = 7,4$ und der unbehandelten Polymerprobe sind in Abb. 3.19 gezeigt.

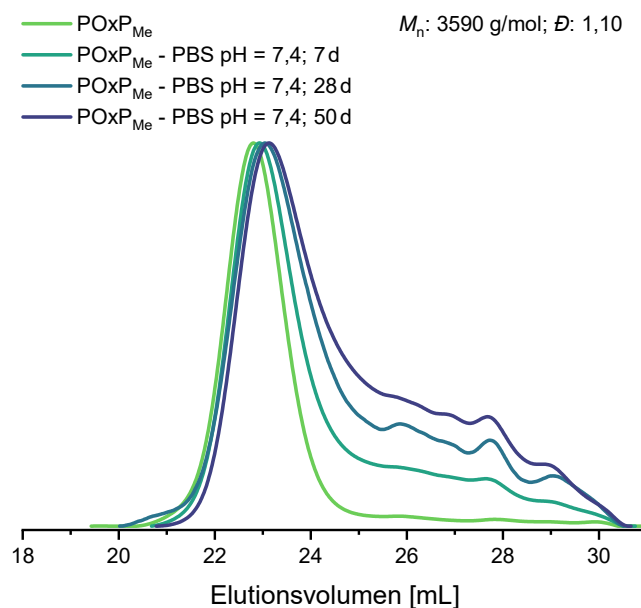


Abb. 3.22 GPC-Elugramme von POxP_{Me} und POxP_{Me} nach 7, 28 und 50 Tagen in PBS bei $\text{pH} = 7,4$ bei $37\text{ }^\circ\text{C}$ (RI-Detektor, Eluent: DMF).

Das Hauptsignal der Polymerspezies war in allen Proben deutlich erkennbar. Mit zunehmender Lagerungsdauer des Polymers in der PBS-Lösung wurde eine leichte Signalverschiebung zu höheren Elutionsvolumina und Signalverbreiterung aufgrund von *tailing* beobachtet. In den *tailing*-Bereichen der Proben nach 28 und 50 Tagen konnten multimodale Signale beobachtet werden. Aufgrund der Signalverbreiterung der GPC-Elugramme durch *tailing* wurde die Bildung kleinerer Polymerspezies vermutet. Da das Hauptsignal der Polymerspezies in allen Elugrammen deutlich erkennbar war und sich das Elutionsvolumen kaum veränderte, wurde ein geringer Polymerabbau vermutet. Um genauere Aussagen über die Polymerdegradation von POxPs in PBS machen zu können, müssen weitere Versuche durchgeführt werden.

Degradation in organischen Lösungsmitteln

Das Abbauverhalten der Homopolymere POxP_{But} und POxP_{Me} wurde in organischen Natriumhydroxidlösungen in Methanol oder in Methanol/THF als Lösungsmittel bei Raumtemperatur untersucht. Beide Polymere waren in den verwendeten Lösungsmitteln gut löslich. Ein hoher Abbau von Polyestern in basischer, organischer Umgebung und innerhalb weniger Stunden wurde bereits gezeigt.^[68,125,126] Es wurden Polymere mit mittleren Molekulargewichten zwischen $M_{n,NMR} = 4500\text{--}5500$ g/mol verwendet und eine Abbauzeit von einer Stunde festgelegt. Beide Homopolymere wurden in organischen Lösungsmitteln mit 0,25 M Natriumhydroxid untersucht. POxP_{But} wurde zusätzlich in einer niedriger konzentrierten 5 mM Natriumhydroxidlösung untersucht. Die unbehandelten Polymere sowie die Proben nach einer Stunde in den organischen Natriumhydroxidlösungen wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC charakterisiert.

10 mg POxP_{But} wurden in 500 μ L THF gelöst und zu 500 μ L einer 0,5 M Natriumhydroxidlösung in Methanol gegeben, um eine finale NaOH-Konzentration von 0,25 M zu erreichen. Die Lösung wurde eine Stunde bei 25 °C und 450 rpm geschüttelt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC charakterisiert. Die GPC-Elugramme von POxP_{But} vor und nach der Behandlung in 0,25M NaOH/MeOH/THF-Lösung sind in Abb. 3.23 gezeigt. Das Signal der unbehandelten POxP_{But}-Probe zeigte ein monomodales Signal mit niedriger Dispersität von $\mathcal{D} = 1,15$. Im Elugramm der Probe nach einer Stunde in basischer Lösung war das ursprüngliche Polymersignal nicht mehr zu erkennen. Ein neues Signal mit einem niedrigeren Elutionsvolumen von ca. 33,5 mL war neben dem Referenzsignal von Toluol erkennbar. Vor dem neuen Signal waren weitere Signale mit geringer Intensität zu erkennen. Es wurde vermutet, dass es sich bei dem neuen Signal um offenkettiges Monomer handelte.

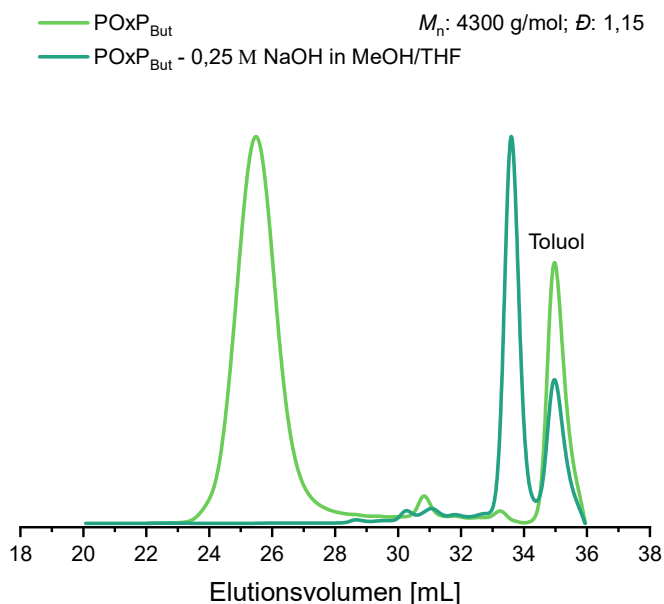


Abb. 3.23 GPC-Elugramme von POxP_{But} und POxP_{But} nach einer Stunde in 0,25 M NaOH in MeOH/THF-Lösung bei 25 °C (RI-Detektor, Eluent: THF).

Das ¹H-NMR-Spektrum von POxP_{But} nach einer Stunde in 0,25 M NaOH/MeOH/THF-Lösung im Vergleich zum ursprünglichen ¹H-NMR-Spektrum des Polymers ist in Abb. 3.24 gezeigt. In Übereinstimmung mit

dem GPC-Eluogramm waren die charakteristischen Signale der Protonen des Polymerrückgrats im ^1H -NMR-Spektrum von POxP_{But} nach einer Stunde in 0,25 M $\text{NaOH}/\text{MeOH}/\text{THF}$ -Lösung nicht mehr zu erkennen. Einige Signale wurden der aliphatischen Sequenz wie in den Polymerseitenketten zugeordnet. Anhand des ^1H -NMR-Spektrums konnte kein Abbauprodukt von POxP_{But} eindeutig charakterisiert werden.

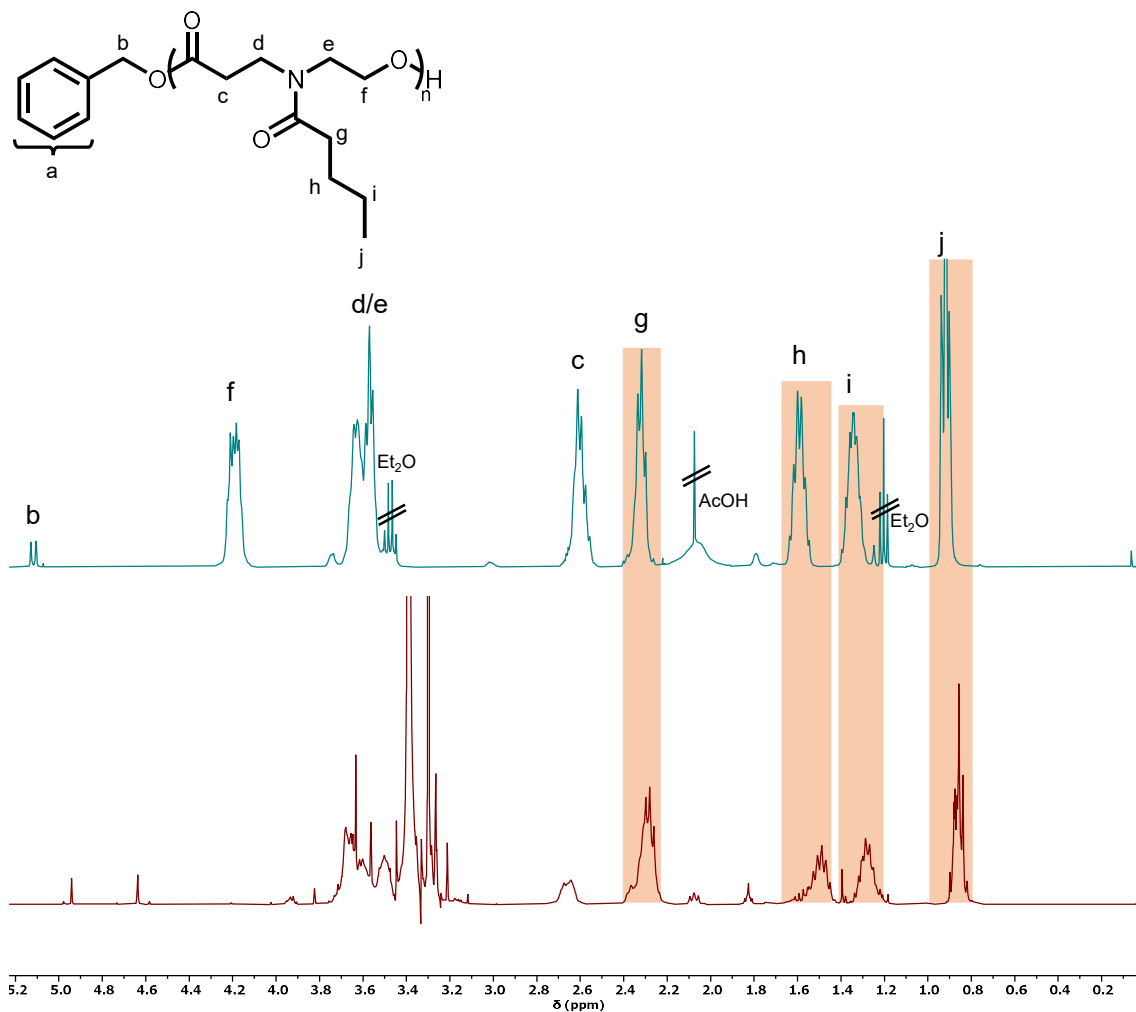


Abb. 3.24 Ausschnitt der ^1H -NMR-Spektren von POxP_{But} mit zugeordneten Polymersignalen (oben, grün) und POxP_{But} nach einer Stunde in 0,25 M NaOH in MeOH/THF -Lösung bei 25 °C (unten, rot) (CDCl_3 , 400 MHz). Die Signale der aliphatischen Polymerseitenketten und den korrespondierenden Signalen nach dem Abbauersuch sind mit orangenen Kästen hervorgehoben.

Ein Abbauersuch von POxP_{But} wurde analog in einer niedriger konzentrierten 5 mM NaOH in MeOH/THF-Lösung durchgeführt. Die GPC-Elugramme von POxP_{But} vor und nach der Behandlung in 5 mM NaOH/MeOH/THF-Lösung sind in Abb. 3.25 gezeigt. Wie im Elugramm der Probe aus 0,25 M NaOH in MeOH/THF-Lösung (Abb. 3.23) war bei ca. 29,5 mL kein Signal des ursprünglichen Polymers und bei einem niedrigeren Elutionsvolumen von ca. 34 mL ein neues, multimodales Signal mit einem Intensitätsmaximum zu erkennen.

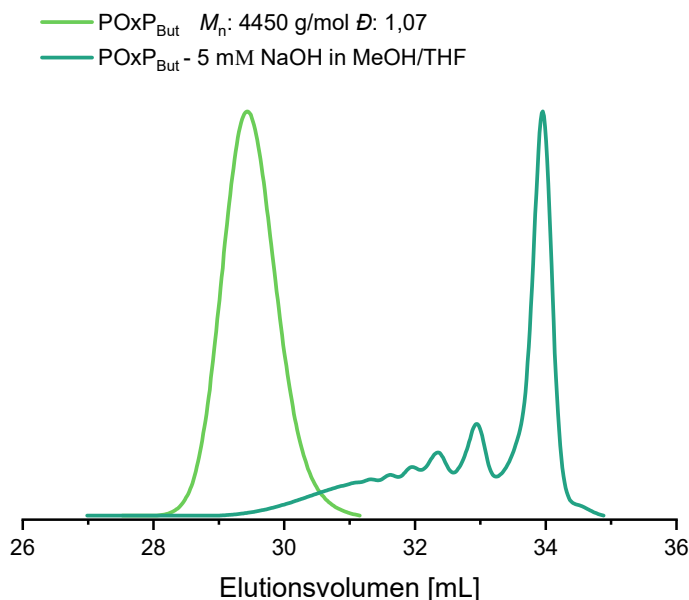


Abb. 3.25 GPC-Elugramme von POxP_{But} und POxP_{But} nach einer Stunde in 5 mM NaOH in MeOH/THF-Lösung bei 25 °C (RI-Detektor, Eluent: THF).

Das ¹H-NMR-Spektrum von POxP_{But} nach einer Stunde in einer 5 mM NaOH/MeOH/THF-Lösung im Vergleich zum ¹H-NMR-Spektrum des unbehandelten Polymers ist in Abb. 3.26 dargestellt. Im ¹H-NMR-Spektrum von POxP_{But} nach einer Stunde in einer 5 mM NaOH/MeOH/THF-Lösung waren das Initiatorsignal (b) und ein Signal des Polymerrückgrats (f) mit geringer Intensität und basisliniengetreunt zu erkennen. Dies deutete auf einen unvollständigen Polymerabbau hin und würde das multimodale Signal im GPC-Elugramm erklären (Abb. 3.25). Im ¹H-NMR-Spektrum waren Signale aliphatischer Protonen zu erkennen, die mit entsprechenden Integralverhältnissen der Butylseitenkette zugeordnet wurden. Das ¹H-NMR-Spektrum wurde mit denen der erhaltenen Methylester von OxP_{Me} und OxP_{EtSMe} nach Ringöffnung (Abb. 3.10 und Abb. 3.11, mittlere Spektren) und vergleichbaren Molekülen aus der Literatur verglichen.^[62] Die Signale wurden dem Methylester einer Polymerwiederholungseinheit *N*-Butyryl-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-aminopropansäuremethylester zugeordnet.

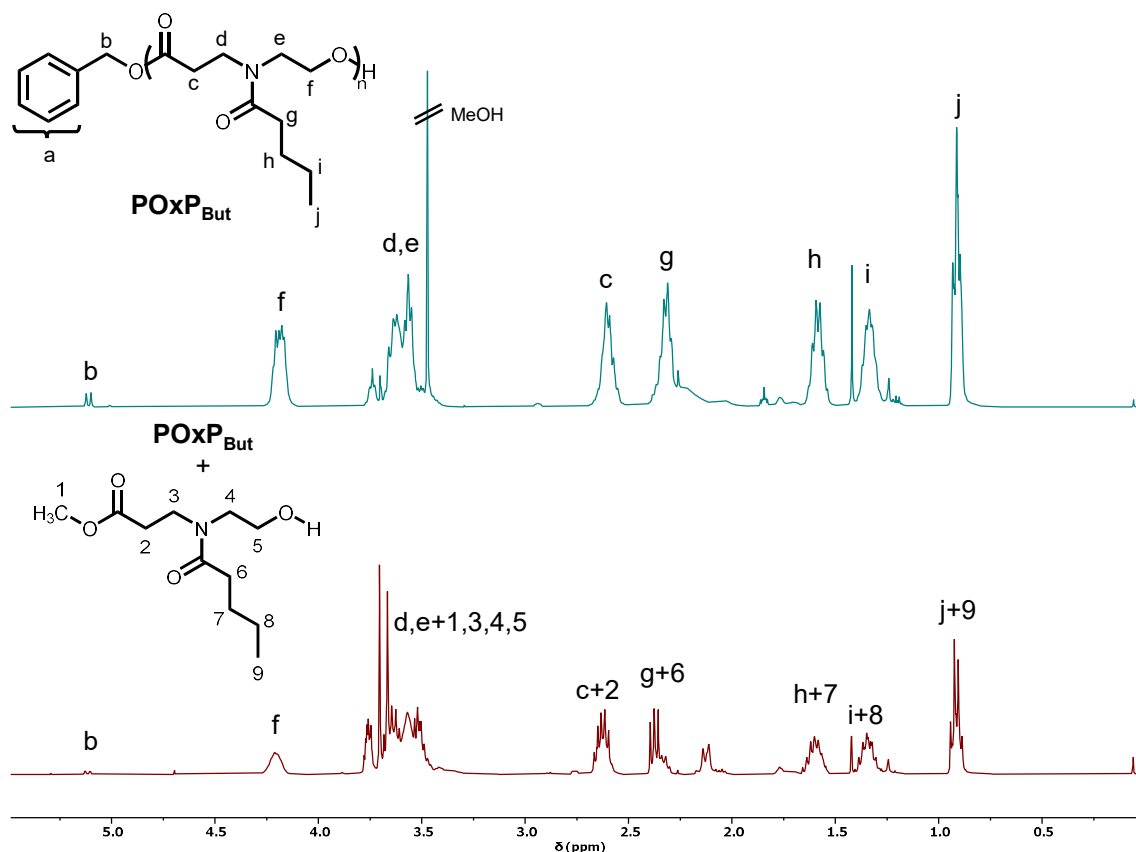


Abb. 3.26 Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von POxP_{But} mit zugeordneten Signalen der Protonen des Polymers (oben, grün) mit POxP_{But} nach einer Stunde in 5 mM NaOH in MeOH/THF-Lösung bei 25 °C (unten, rot) sowie Signalzuordnung der Protonen des Abbauprodukts *N*-Butyryl-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-aminopropansäuremethylester (CDCl₃, 400 MHz).

Ein Abbauersuch von POxP_{Me} wurde mit 0,25 M Natriumhydroxidlösung in Methanol durchgeführt. 1 mL der Lösung wurde zu 10 mg des Polymers gegeben und für eine Stunde bei 25 °C und 450 rpm geschüttelt. Daneben wurde ein Kontrollexperiment durchgeführt bei dem 10 mg POxP_{Me} in 1 mL Methanol gelöst und für eine Stunde bei 25 °C und 450 rpm geschüttelt wurde. Das Lösemittel der Proben wurde entfernt und die Rückstände mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC charakterisiert. Die GPC-Elugramme von POxP_{Me} vor und nach der Behandlung in der 0,25 M NaOH/MeOH-Lösung sowie der Kontrollprobe sind in Abb. 3.27 gezeigt.

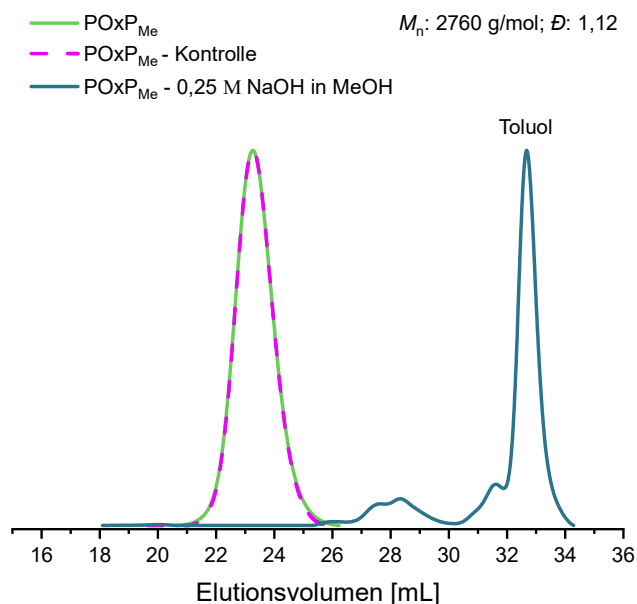


Abb. 3.27 GPC-Eluogramme von POxP_{Me}, POxP_{Me} nach einer Stunde in 5 mM NaOH in MeOH-Lösung und POxP_{Me} nach einer Stunde in Methanol bei 25 °C (RI-Detektor, Eluent: DMF).

Das Eluogramm der Kontrollprobe zeigte ein monomodales Signal mit dem gleichen Elutionsvolumen und der gleichen Dispersität wie die unbehandelte Polymerprobe. Im Eluogramm der Probe aus der 0,25 M NaOH/MeOH-Lösung war das ursprüngliche Polymersignal nicht mehr zu erkennen. Ein Signal bei niedrigerem Elutionsvolumen von ca. 28 mL deutete auf eine kleinere Spezies hin. Da die Kontrollprobe ein unverändertes und die behandelte Probe kein Signal im Eluogramm zeigten, wurde anhand der GPC-Daten ein Abbau des Polymers geschlussfolgert.

Im ¹H-NMR-Spektrum der Kontrollprobe wurde keine Veränderungen der Signale im Vergleich zum ursprünglichen Polymer festgestellt. Im ¹H-NMR-Spektrum von POxP_{Me} nach einer Stunde in 0,25 M NaOH/MeOH-Lösung waren keine Signale des Polymers zu erkennen, was die Schlussfolgerung eines Abbaus durch die GPC-Daten unterstützte. Anhand des ¹H-NMR-Spektrums konnten keine Aussagen über mögliche Abbauprodukte getroffen werden.

Abbauversuche von POxP_{Me} und POxP_{But} in organischen Lösungsmitteln mit 0,25 M bzw 5 mM NaOH-Konzentration zeigten die Degradation beider Polymere. In GPC-Eluogrammen der Polymere wurden nach einer Stunde in basischen organischen Lösungsmitteln keine Signale der unbehandelten Polymere dafür die Bildung von kleineren Spezies beobachtet. In ¹H-NMR-Spektren von POxP_{But} und POxP_{Me} aus 0,25 M NaOH-Lösungen waren keine Signale der Polymere zu erkennen. Im ¹H-NMR-Spektrum von POxP_{But} aus 5 mM NaOH-Lösung waren die Signale des Polymerrückgrats nur noch mit geringer Intensität erkennbar. Zudem wurde in dem Experiment die Bildung des Methylesters der Polymerwiederholungseinheit *N*-Butyryl-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-aminopropansäuremethylester gezeigt.

Biologischer Abbau

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF) Mainz wurde der Abbau von Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on) in enzymhaltiger, wässriger Umgebung untersucht. Die Enzyme wurden fast ausschließlich durch Inkubation von Pilzkulturen gewonnen, um eine biologisch repräsentative Umgebung zu schaffen. Im Hinblick auf die Anwendung der Polymere als abbaubares Trägermaterial für Pflanzenschutzmittel, wurden die Abbauprobversuche mit Pilzkulturen durchgeführt, die Pathogene von Weinpflanzen darstellen. Die beschriebenen Abbauprobversuche wurden von [REDACTED] durchgeführt.

Die Abbauprobversuche wurden mit den beiden Homopolymeren POxP_{Me} und POxP_{But} durchgeführt. Die verwendeten Pilze und Enzymmischungen sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4 Verwendete Pilzkulturen und Enzymmix für Abbauprobversuche in enzymatischer Umgebung.

Abkürzung	Name (Stammsammlung Stammnummer)
A. nidulans	<i>Aspergillus nidulans</i>
Asp	<i>Aspergillus oryzae</i> RIB40 (ATCC 42149)
Tri	<i>Trichoderma atroviride</i> SC1 (CBS 122089)
P14	<i>Alternaria alternata</i> (IBWF-Stamm)
P18	<i>Penicillium crustosum</i> (aktueller Name: <i>Penicillium solitum</i>) (IBWF 107-09)
P23	<i>Alternaria alstroemeriae</i> (IBWF 0322-K)
VinoTaste	Novozymes VinoTaste® Pro

Die Pilzkulturen wurden 5 Tage in Hefe-Maltose-Glukose (YMG)-Nährmedium inkubiert. Anschließend wurden 4 mL enzymhaltiges Filtrat mit 10 mg eines Polymeren für 5 Tage bei 27 °C in 24-Well-Platten inkubiert. Von der kommerziell erhältlichen Enzymmischung VinoTaste® Pro wurde eine Mischung von 5 mg/mL in sterilem destilliertem Wasser hergestellt und ebenfalls für 5 Tage bei 27 °C mit Polymer inkubiert. Die Lösungen wurden aus den Well-Platten überführt, und das Lösungsmittel entfernt. POxP_{But} blieb während der Abbauprobversuche unlöslich am Boden der Well-Platten und wurde in Methanol gelöst und aus den Well-Platten überführt. Die Probenrückstände wurden in organischen Lösungsmitteln suspendiert und filtriert. Anschließend wurden die Proben mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC auf den Polymerabbau untersucht.

Das ¹H-NMR-Spektren von POxP_{But} und POxP_{Me} nach 5-tägiger Behandlung in enzymhaltigem wässrigem Medium zeigte keine Veränderungen der Polymerisationsgrades oder die Bildung neuer Signale. Die GPC-Eluogramme von POxP_{Me} und POxP_{But} nach enzymatischer Behandlung zeigten unveränderte Polymerensignale mit niedrigen Dispersitäten. (Abb. 3.28, a und Abb. 3.29, a).

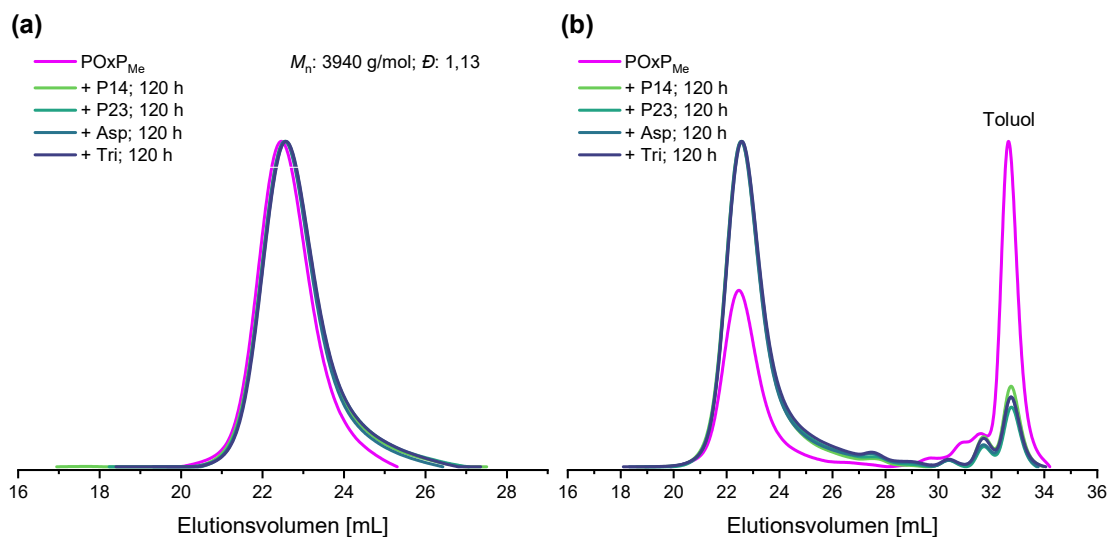


Abb. 3.28 (a) Ausschnitt des GPC-Elugramm und (b) gesamtes GPC-Elugramm von POxP_{Me} und POxP_{Me} nach 120 h in wässriger Enzymlösung bei 27 °C (RI-Detektor, Eluent: DMF).

Im Elutionsbereich bis zum Toluol-Referenzsignal waren Signale bei niedrigeren Elutionsvolumina neben dem Toluol-Referenzsignal zu erkennen (Abb. 3.28,b und Abb. 3.29, b). Die Signale könnten einerseits aus dem Abbau von Polymeren zu kleineren Spezies oder andererseits von gelösten Molekülen während der Probenbehandlung stammen.

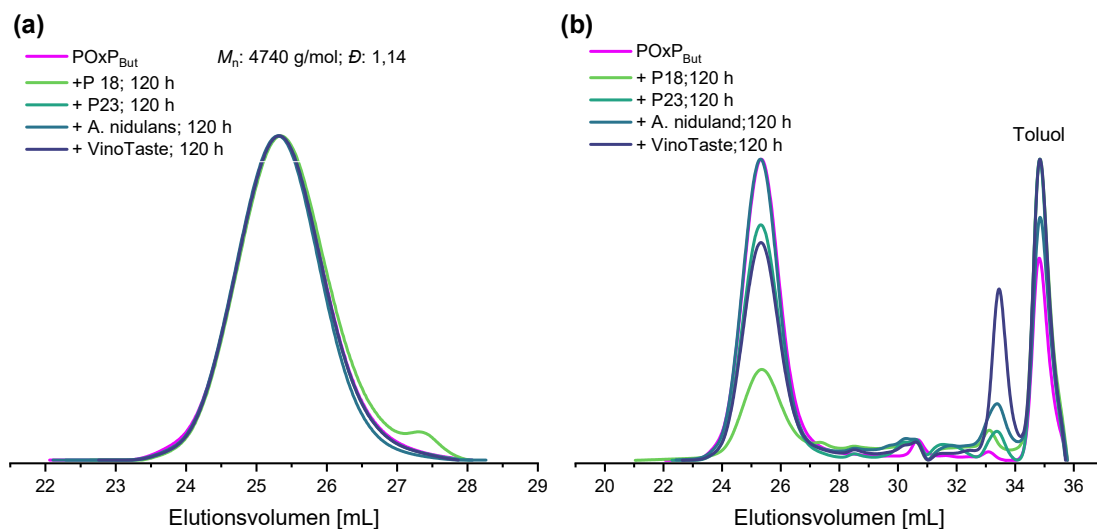


Abb. 3.29 (a) Ausschnitt des GPC-Elugramm und (b) gesamtes GPC-Elugramm von POxP_{But} und POxP_{But} nach 120 h in wässriger Enzymlösung bei 27 °C (RI-Detektor, Eluent: THF).

Anhand der Daten aus ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC wurde kein Polymerabbau in enzymhaltigem Medium eindeutig festgestellt. Um geeignete Enzyme zu finden, die in der Lage sind die Polymere abzubauen, können in zukünftigen Abbaubersuchen weitere Organismen und Enzyme verwendet werden. Es kann auch untersucht werden, wie Polymerseitengruppen die Zugänglichkeit der Esterbindungen zur Hydrolyse beeinflussen. Da OxP_{Me} den kürzesten Acylrest trägt, können am Stickstoffatom andere Substitutionen durchgeführt werden. Eine Möglichkeit wäre das Einbringen von Alkylresten. Um den Abbau der Polymere zu prüfen, sollten weitere Charakterisierungsmethoden wie LC-MS oder FTIR angewendet werden.

3.3 Fazit

In Kapitel 3 wurde eine neue Syntheseroute zu *N*-acyliertem 1,4-Oxazepan-7-on beschrieben, um sie als Monomere durch organokatalytischen Ringöffnungspolymerisation zu *N*-acylierten Poly(aminoestern) umzusetzen.

Mit der erarbeiteten und validierten Syntheseroute wurde das Spektrum möglicher Seitengruppen für OxPs von Alkyl- und Arylresten auf funktionelle Gruppen wie Thioether und Doppelbindungen erweitert. Die Syntheseroute verläuft über den Monomervorläufer OxP_{TFA}, von dem ausgehend fünf OxPs erfolgreich dargestellt wurden. Die Monomere OxP_{But}, OxP_{EtSM_e} und OxP_{Propylen} wurden im Rahmen dieser Arbeit erstmals synthetisiert. Am Beispiel der OxP_{EtSM_e} Synthese wurde gezeigt, dass die zweistufige Monomersynthese SR1 über Funktionalisierung und anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation keine oxidationsresponsiven Gruppen toleriert. Im Vergleich der Gesamtausbeuten zu den Monomeren über die beiden Syntheserouten wurde gezeigt, dass sie mit der Wahl der einzubringenden Seitenkette über SR1 stark variieren. Hydrophobe Monomere wurden über SR1 mit Gesamtausbeuten bis zu 56 % dargestellt, das hydrophile OxP_{Me} nur mit 22 %. Die Gesamtausbeuten der Monomere über SR2 war mit 33–42 % weniger von der Wahl der Seitenketten abhängig, und somit modularer und planbarer.

Die Monomere wurden in einer organokatalytischen ROP mit BnOH als Initiator und DBU und TU als Katalysatoren mit einem Initiator-Katalysator-Verhältnis von BnOH/DBU/TU = 1/3/3 bei Raumtemperatur in DCM zu Homopolymeren umgesetzt. Der Monomerumsatz in den Reaktionen lag bei 89 % oder darüber und die Polymere wurden mit Molekulargewichten zwischen $M_{n,NMR} = 4000\text{--}6000$ g/mol und mit niedrigen Dispersitäten zwischen $D = 1,09\text{--}1,13$ dargestellt.

In Kinetikexperimenten der organokatalytischen ROP mit vier verschiedenen OxPs wurde eine Reaktionskinetik erster Ordnung erhalten. Die Monomere mit Alkylseitenkette polymerisierten im Vergleich langsamer als OxP_{EtSM_e} und OxP_{Propylen} mit funktionellen Gruppen. Anhang der Polymerisation von OxP_{But} wurde festgestellt, dass die Lösungsmittel DCM oder Toluol keine signifikante Auswirkung auf die Polymerisationsgeschwindigkeit hatten.

Bei den charakterisierten OxPs handelte es sich um amorphe Polymere mit Glasübergangstemperaturen zwischen $T_g = -12,8\text{--}4,6$ °C. Dabei wurden niedrigere Werte für T_g für Polymere mit längeren Seitenketten erhalten.

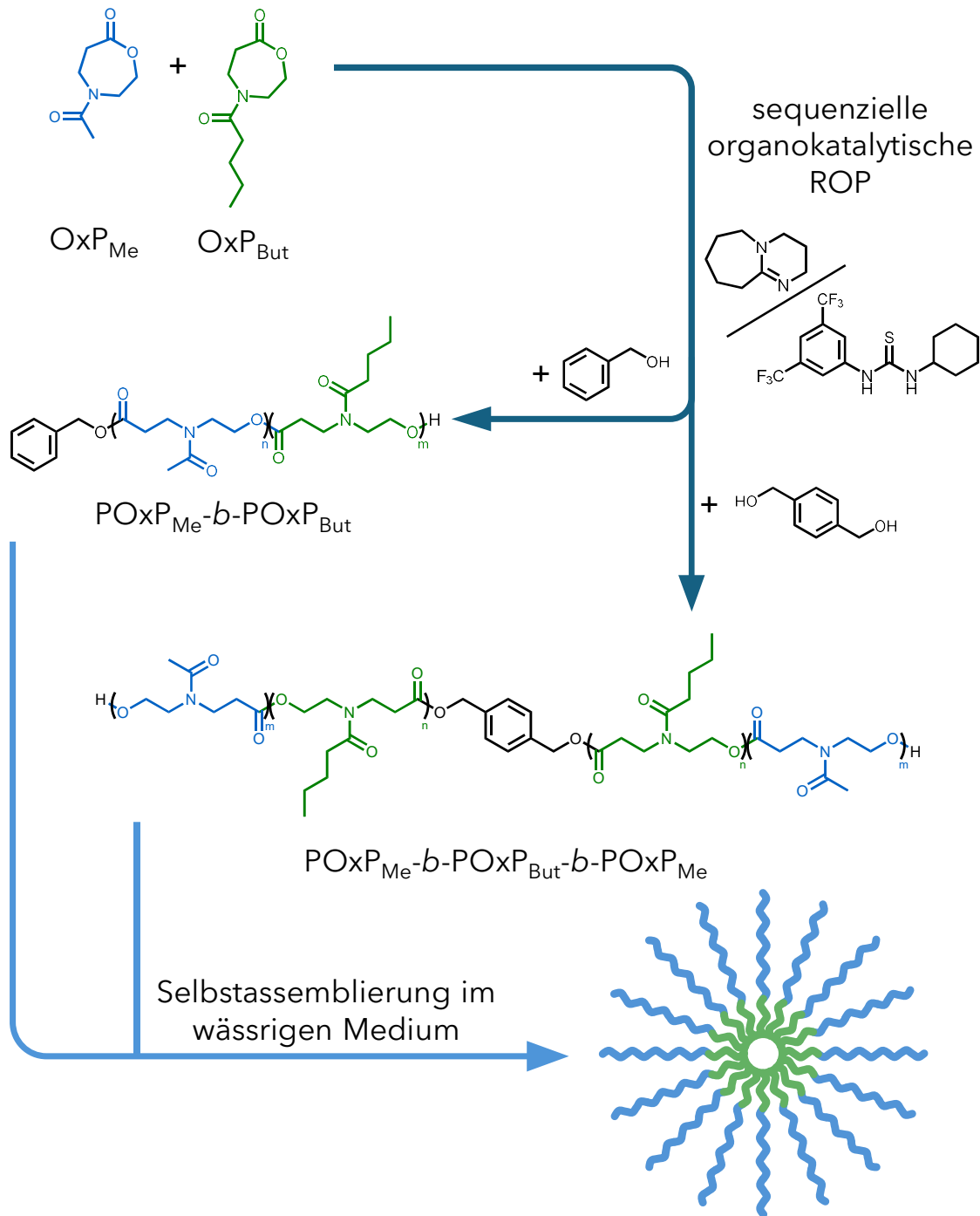
Der Abbau von POxP_{Me} als wasserlösliches Polymer und POxP_{But} als wasserunlösliches Polymer wurde mittels NMR-Spektroskopie und GPC analysiert. In PBS bei pH = 3,9 und pH = 11,1 wurde nach 28 Tagen bei 25 °C für POxP_{Me} ein geringer Abbau beobachtet, der durch leichtes *tailing* des Signals im GPC-Elugramm festgestellt wurde. ¹H-NMR-Messungen ergaben keine Veränderung des Polymerisationsgrades. Eine Untersuchung von POxP_{Me} in PBS bei pH = 7,4 zeigte nach 50 Tagen bei 25 °C eine geringe Abnahme des Polymerisationsgrades im ¹H-NMR-Spektrum von $DP = 25$ zu $DP = 22$. In den GPC-Elugrammen wurden Signale mit *tailing* und die Bildung multimodaler Signale beobachtet.

In einer Zusammenarbeit mit dem Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung (IBWF) wurden Abbauprobungen in enzymatischer Umgebung für bis zu 5 Tagen bei 27 °C durchgeführt. Anhand von ^1H -NMR-Spektroskopie- und GPC-Daten wurde keine Veränderung des Molekulargewichts beobachtet.

Abbauprobungen in Methanol und Methanol/THF mit 0,25 M Natriumhydroxidkonzentration zeigten nach einer Stunde bei 25 °C vollständigen Polymerabbau. In den GPC-Eluogrammen war das ursprüngliche Polymersignal nicht mehr erkennbar. In ^1H -NMR-Spektren konnte das Polymer nicht mehr nachgewiesen werden. Für POxP_{But} in 0,05 M Natriumhydroxidkonzentration wurden im GPC-Eluogramm Signale bei höheren Elutionsvolumen im Vergleich zum ursprünglichen Polymersignal beobachtet, die als Polymerfragmente gedeutet wurden. Im ^1H -NMR-Spektrum wurden Signale den Protonen des Methylesters einer Polymerwiederholungseinheit *N*-Butyryl-*N*-(2-hydroxyethyl)-3-aminopropansäuremethylester zugeordnet.

Kapitel 4

Amphiphile Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on)- Blockcopolymer



4.1 Motivation und Ziele

Amphiphile Blockcopolymer mit alternierenden hydrophilen und hydrophoben Segmenten können in wässrigem Medium selbstassemblieren, wodurch beispielsweise Mizellen oder Hydrogele gebildet werden. Amphiphile Blockcopolymer finden breite Anwendungsmöglichkeiten als Trägersysteme oder nicht-ionische Tenside.^{[29,92,103,117,127-131][125,132-135]} Die Klasse der Poly(aminoester) kann zur Darstellung amphiphiler Blockcopolymer genutzt werden, da ihre Materialeigenschaften durch Funktionalisierung der Amine innerhalb des Polymerrückgrats angepasst werden können. Die Esterfunktionen im Polymerrückgrat bieten gleichzeitig Angriffspunkte zur Degradation, was in biomedizinischen und nachhaltigen Anwendungen eine gefragte Eigenschaft ist.^{[11,27,32,36,38,47,59,62,64,136][28,45,49]} *N*-acyliertes 1,4-Oxazepan-7-on kann als Monomere für Ringöffnungspolymerisation verwendet werden, um abhängig von dessen Seitenkette sowohl hydrophile als auch hydrophobe *N*-acylierte Poly(aminoester) herzustellen. Auf diese Weise sind definierte *N*-acylierte Poly(aminoester) über Kettenpolymerisation zugänglich.^[59,62,64]

Im folgenden Kapitel soll die sequenzielle, organokatalytische Ringöffnungspolymerisation zweier unterschiedlich funktionalisierter *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-on-Monomere zu amphiphilen Poly(aminoestern) und deren Selbstassemblierung in wässriger Umgebung beschrieben werden. Hydrophile Polymerblöcke sollen in der Polymerisation von *N*-Acetyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{Me}), als Monomer mit kurzer Acetylseitenkette erhalten werden. Hydrophobe Polymerblöcke sollen aus Poly(*N*-pentanoyl-1,4-oxazepan-7-on) (POxP_{But}) mit aliphatischen Pentanoylseitenketten dargestellt werden. Die Polymerisationen sollen mit monofunktionellem Benzylalkohol oder bifunktionellem 1,4-Benzoldimethanol (BDM) initiiert werden. Als Katalysatoren sollen DBU und ein Thioharnstoffderivat verwendet werden. Die dargestellten AB-Diblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{But} und ABA-Triblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me} sollen mittels NMR-Spektroskopie, MALDI-TOF-MS und GPC charakterisiert werden. Die amphiphilen Blockcopolymer sollen mit verschiedenen Stoffmengenanteilen der hydrophilen und hydrophoben Blöcke synthetisiert werden, um ihr Lösungsverhalten in Wasser zu untersuchen. Bei DLS-Messungen sollen erste Erkenntnisse über die Selbstassemblierung der amphiphilen Poly(aminoester) in Wasser gewonnen werden.

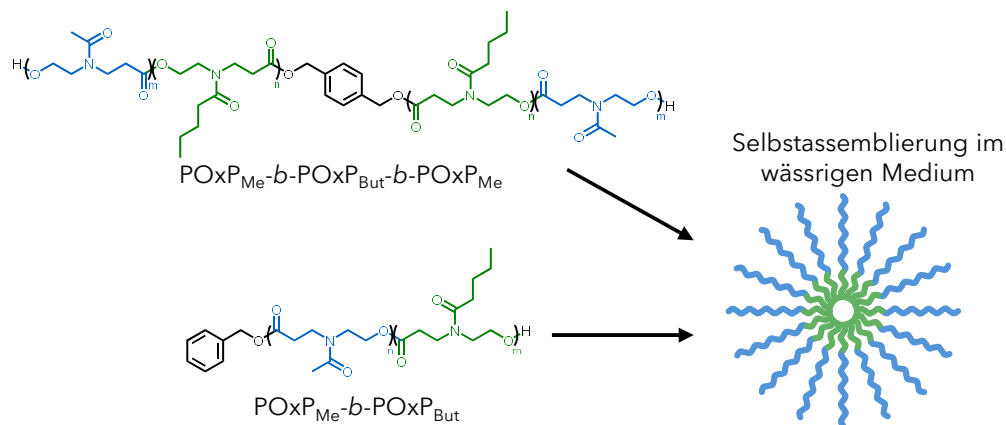
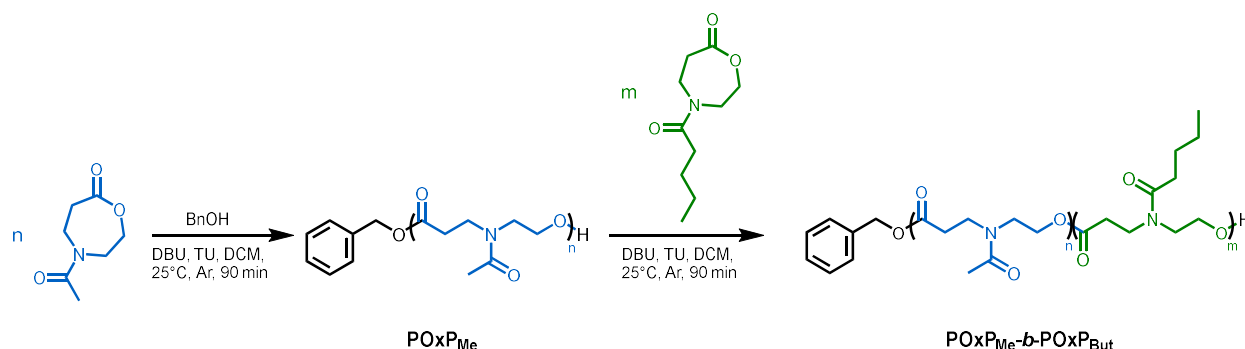


Abb. 4.1 Amphiphile Poly(aminoester) AB-Diblockcopolymer und ABA-Triblockcopolymer aus hydrophilen POxP_{Me}- und hydrophoben POxP_{But}-Blöcken.

4.2 Ergebnisse und Diskussion

4.2.1 Synthese amphiphiler AB-Blockcopolymerer

Amphiphile AB-Blockcopolymerer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}$ wurden in sequenziellen organokatalytischen Ringöffnungspolymerisationen mit DBU und TU als Katalysatoren in DCM bei 25 °C dargestellt (Schema 4.1). Analog zur in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Homopolymerisation wurde Benzylalkohol als Initiator mit einem Initiator-Katalysator-Verhältnis von $\text{BnOH}/\text{DBU}/\text{TU}=1/3/3$ verwendet. Das angestrebte Molekulargewicht der dargestellten Blockcopolymerer wurde auf 5000 g/mol festgelegt. Um Wasserlöslichkeit der Blockcopolymerer sicherzustellen wurde ein Stoffmengenanteil der hydrophilen POxP_{Me} -Blöcke zwischen 80–90 % gewählt.



Schema 4.1 Sequenzielle organokatalytische ROP zu dem AB-Diblockcopolymer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}$.

OxP_{Me} wurde mit DBU/TU und BnOH in DCM mit $[\text{OxP}_{\text{Me}}]_0=1\text{ M}$ für 90 min gerührt, um einen hohen Monomerumsatz zu erreichen. Zur Charakterisierung des POxP_{Me} -Blocks wurde eine Probe aus der Reaktionsmischung entnommen und unter Zugabe von Benzoesäure terminiert. Anschließend erfolgte die sequenzielle Zugabe von OxP_{But} zur Reaktionsmischung, um das amphiphile Blockcopolymer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}$ zu erhalten. Nach weiteren 90 min Rühren wurde die Reaktion unter Zugabe von Essigsäure terminiert. Ein Aliquot der Reaktionsmischung wurde als Rohprodukt charakterisiert und das Produkt durch Fällung aus kaltem Diethylether gereinigt. Die Rohprodukte aus ersten und zweiten Polymerisationschritten wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und GPC, die isolierten Polymere zusätzlich via MALDI-TOF-MS charakterisiert (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 Aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und GPC ermittelte Daten zur Polymercharakterisierung von $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}$.

Eintrag	Polymer	χ^a / Mol%	χ^{bd} / Mol%	ω^{cd} / Gew. %	DP_{total}^d	$M_{n,\text{NMR}}^d$ / g mol ⁻¹	$M_{n,\text{GPC}}^e$ / g mol ⁻¹	D^e
1	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{17}$	-	-	-	17	2780	2880	1,12
2	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{17}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_3$	20	15	18,3	20	3380	3300	1,11
3	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{18}$	-	-	-	18	2940	2810	1,12
4	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{18}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_1$	10	5	6,6	19	3150	2860	1,14

^a theoretischer Stoffmengenanteil von OxP_{But} . ^b experimenteller Stoffmengenanteil von OxP_{But} . ^c experimenteller Massenanteil von OxP_{But} . ^d Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermittelter Wert. ^e Mittels GPC ermittelter Wert (RI-Detektor, Eluent: DMF, Kalibration: PMMA)

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{17}\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_3$ ist exemplarisch in Abb. 4.2 gezeigt. Der Polymerisationsgrad des gesamten Polymers wurde aus dem Integralverhältnis der Signale der Protonen des Initiators zu denen des Polymerrückgrats entnommen. Die prozentualen Stoffmengenanteile (χ) und Massenanteile (ω) der einzelnen Blöcke wurde mit Integralverhältnissen der Signale der Protonen der Polymerseitenketten berechnet. Die Zusammensetzungen der dargestellten Blockcopolymer ergab Stoffmengenanteile für POxP_{But} von 5 % und 15 %, die damit leicht unter den angestrebten Werten von 10 % bzw. 20 % lagen. Die berechneten Werte für $M_{n,\text{NMR}}$ lagen unter den theoretischen Werten von 5000 g/mol. Anhand der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nach den Polymerisationen der ersten bzw. zweiten Blöcke und vor den Aufreinigungen wurden die Monomerumsätze berechnet. In den durchgeführten Blockcopolymerisationen wurden hohe Monomerumsätze zwischen 92,5 % und 100 % beobachtet. Die Reaktionszeiten zu den einzelnen Blöcken waren somit ausreichend, um den Großteil der jeweiligen Monomere umzusetzen. Ein geringer Monomerumsatz wäre ein Indikator für nicht ausreichende Reaktionszeiten oder experimentelle Fehler.

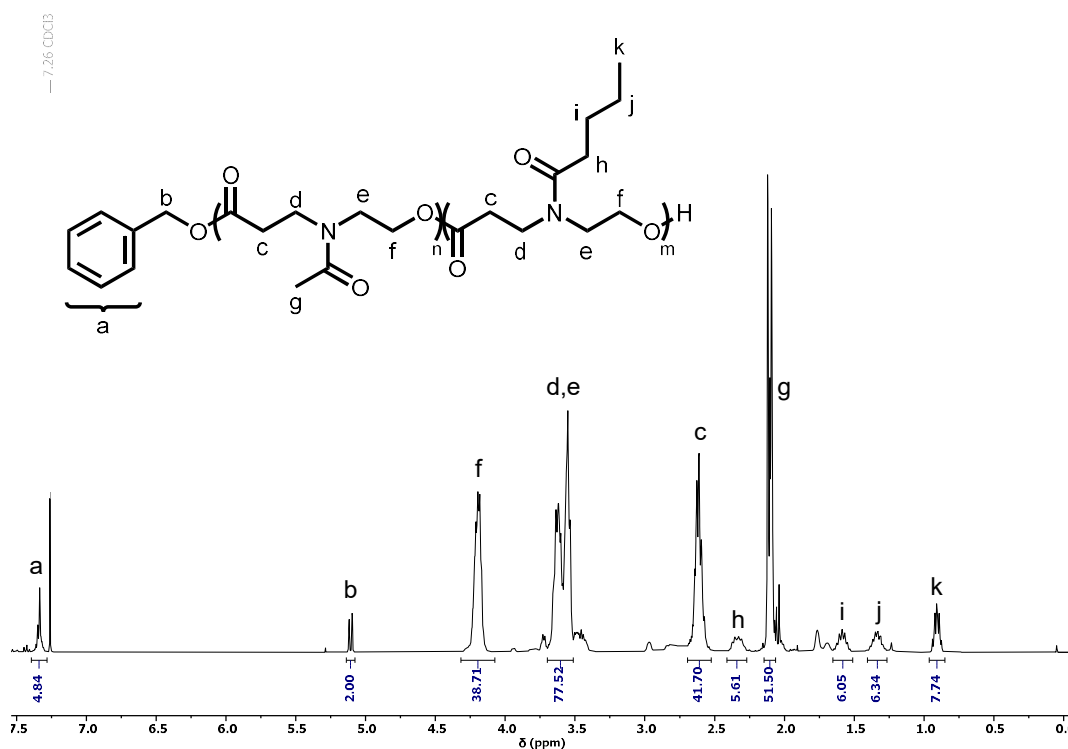


Abb. 4.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{17}\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_3$ (CDCl_3 , 400 MHz)(Tabelle 4.1, Eintrag 2).

Die GPC-Eluogramme der POxP_{Me} -Homopolymere aus den ersten Polymerisationsschritten und der nach Zugabe von OxP_{But} erhaltenen AB-Diblockcopolymer zeigen monomodale Verteilungen mit niedrigen Dispersitäten zwischen $\mathcal{D} = 1,11\text{--}1,14$ (Abb. 4.3). Die Verschiebungen zu niedrigeren Elutionsvolumina von POxP_{Me} -Homopolymeren zu $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{But}}$ ist erkennbar und bestätigt eine erfolgreiche sequenzielle Polymerisation des zweiten Monomers.

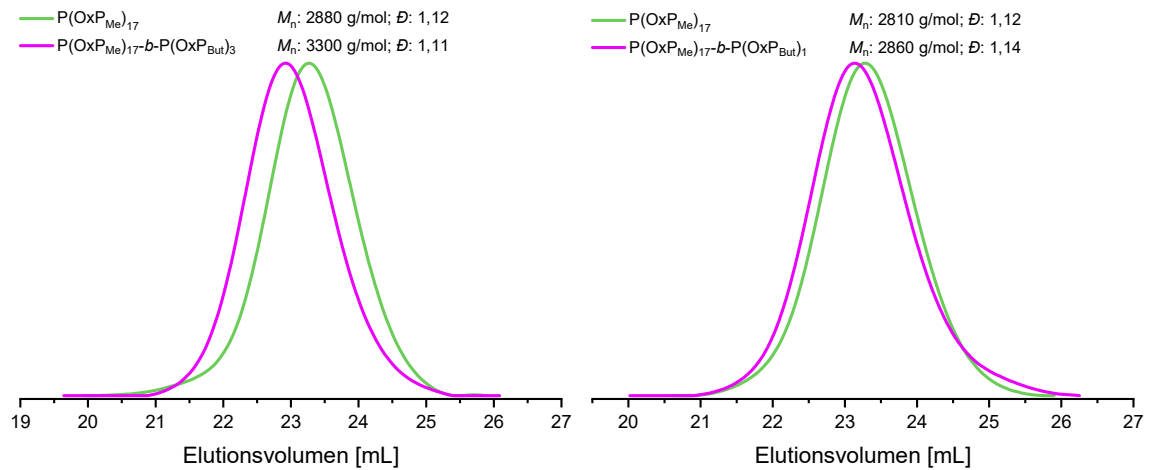


Abb. 4.3 GPC-Eluogramme mit ermittelten Werten für $M_{n,GPC}$ und \bar{D} der beiden $POxP_{Me}$ -Blöcke, sowie der nach Zugabe von OxP_{But} erhaltenen amphiphilen AB-Diblockcopolymeren $POxP_{Me}$ -*b*- $POxP_{But}$ (Tabelle 4.1., Eintrag 2 links, Eintrag 4 rechts) (RI-Detektor, Eluent: DMF, Standard: PMMA).

Die MALDI-TOF-Massenspektren von $POxP_{Me}$ -*b*- $POxP_{But}$ zeigen Massendifferenzen, die den Wiederholungseinheiten von OxP_{But} und OxP_{Me} innerhalb der Polymere zugeordnet wurden (Abb. 4.4). Die gegebenen Massenwerte wurden Benzylalkohol-initiierten Polymerzusammensetzungen aus beide Monomeren inklusive eines Kalium-Gegenions zugewiesen.

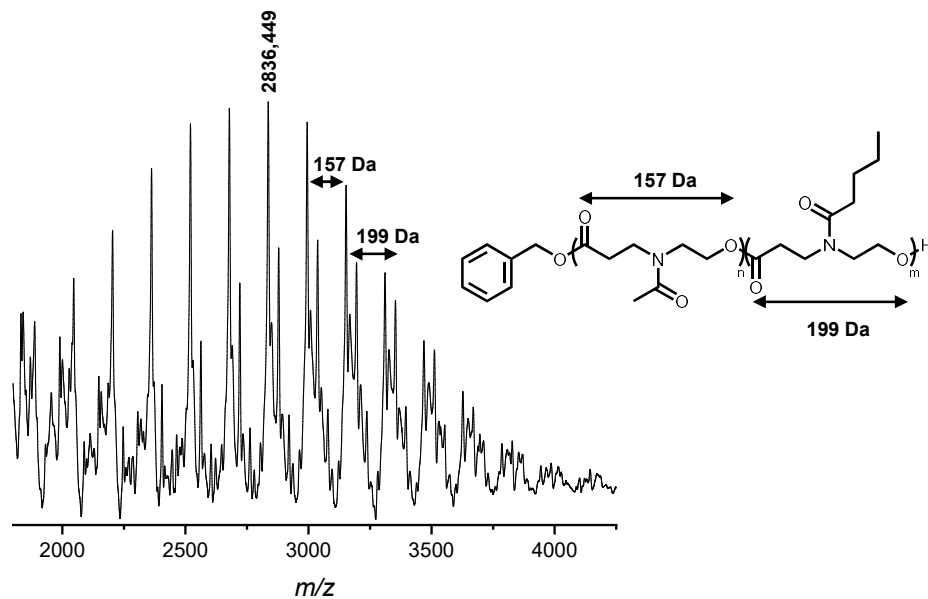
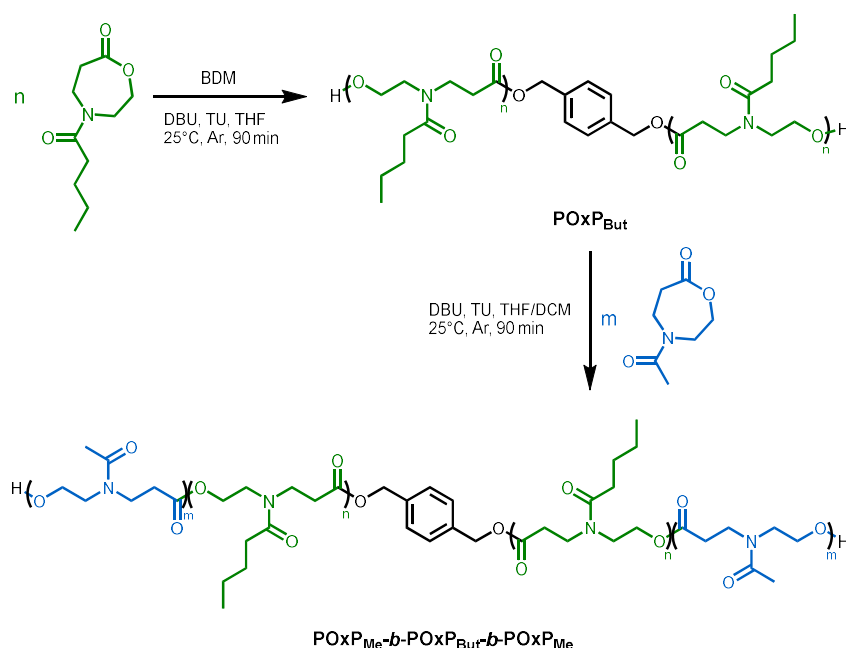


Abb. 4.4 MALDI-TOF-Massenspektrum (DCTB, KTFA, linearer Modus) von $P(OxP_{Me})_{17}$ -*b*- $P(OxP_{But})_3$ (Tabelle 4.1., Eintrag 2) mit angegebenen Signaldifferenzen der Polymerwiederholungseinheiten.

4.2.2 Synthese amphiphiler ABA-Blockcopolymer

Das amphiphile ABA-Triblockcopolymer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$ trägt zwei hydrophile POxP_{Me} -Blöcke an den äußeren Enden und einen hydrophoben POxP_{But} -Block dazwischen. Der alternierende Aufbau mit hydrophoben, mittleren Polymerblock entspricht dem von Poloxameren, die als nicht ionische Tenside verwendet werden. In wässrigem Medium sind die beiden hydrophilen Blöcke der Polymermoleküle zur Ausbildung der hydrophilen Korona verantwortlich.^[92,137,138]

Die Darstellung von ABA-Triblockcopolymeren ist ausgehend von dem bereits gezeigten $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}$, durch Zugabe von OxP_{Me} zur laufenden Reaktion denkbar. Dieser zusätzliche Schritt könnte jedoch die Symmetrien und Dispersitäten der dargestellten Strukturen beeinflussen und ist mit erhöhtem praktischem Aufwand verbunden. Eine weitere Möglichkeit für den symmetrischen Aufbau des Polymers ist die Verwendung eines bifunktionellen Initiators. Für organokatalytische ROP verwendete, bifunktionelle Alkohole als Initiatoren sind beispielsweise 1,4-Cyclohexandiol, Oligo- und Polyethylenglycole, oder 1,4-Benzoldimethanol.^[139–142] Im Rahmen dieser Arbeit wurden 1,3-Propandiol und BDM als bifunktionelle Alkohole zur Initiation verwendet. Produkte aus Polymerisationen mit 1,3-Propandiol in DCM zeigten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die gewünschten Signale der Protonen des Polymerrückgrats und der POxP_{But} - und POxP_{Me} -Seitenketten. Das Verhältnis der beiden Blöcke im Polymer zueinander konnte analog zu den AB-Diblockcopolymeren ermittelt werden. Die Signale der Protonen des Initiators lagen jedoch verdeckt unter den Signalen der Protonen der Polymerseitenketten, weshalb die Bestimmung des Polymerisationsgrades nicht möglich war. Aus diesem Grund wurde von weiteren Polymerisationen mit 1,3-Propandiol als Initiator abgesehen. Die Synthese von BDM-initiiertem $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$ gelang in einer sequenziellen organokatalytischen ROP mit DBU/TU als Katalysatoren bei 25 °C und einem Initiator-Katalysator-Verhältnis von BDM/DBU/TU=1/3/3 (Schema 4.2).



Schema 4.2 Sequenzielle organokatalytische ROP zu dem ABA-Triblockcopolymer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$.

Für die dargestellten Strukturen wurde ein Molekulargewicht von 5000 g/mol angestrebt, mit Stoffmengenanteilen der hydrophilen POxP_{Me}-Blöcke von ungefähr 50 % und 70 %. Der erste Polymerisationsschritt zu POxP_{But} wurde abweichend von BnOH-initiierten Polymerisationen in THF durchgeführt. BDM zeigte eine schlechte Löslichkeit in den für die Reaktion verwendeten Mengen DCM, die sich aus der Startkonzentration des Monomers [OxP_{But}]₀=1 M ergaben. Zur Charakterisierung des POxP_{But}-Blocks wurde eine Probe der Reaktionsmischung entnommen und deren Reaktion unter Zugabe von Benzoesäure terminiert. Im zweiten Polymerisationsschritt wurde OxP_{Me} in einer kleinen Menge DCM gelöst und zur Reaktionslösung gegeben, da sich das Monomer im verwendeten Reaktionsvolumen von THF als unlöslich herausstellte. In beiden Polymerisationsschritten wurde 90 min gerührt, um hohe Monomerumsätze zu gewährleisten. Die Reaktion wurde unter Zugabe von Benzoesäure terminiert. Eine Probe der Reaktionsmischung wurde als Rohprodukt charakterisiert und das Produkt durch Fällung aus kaltem Diethylether gereinigt. Die Rohprodukte aus ersten und zweiten Polymerisationsschritten wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC, die isolierten Polymere zusätzlich via MALDI-TOF-MS charakterisiert. Die mittels ¹H-NMR-Spektrum und GPC ermittelten Daten der POxP_{But}-Blöcke, sowie der ABA-Triblockcopolymeren POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me} wurden in Tabelle 4.2 zusammengetragen.

Tabelle 4.2 Aus ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC ermittelte Daten der Polymercharakterisierung von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me} mit BDM als Initiator.

Eintrag	Polymer	χ^a / Mol%	χ^{bd} / Mol%	ω^{cd} / Gew. %	DP_{total}^d	$M_{n,NMR}^d$ / g mol ⁻¹	$M_{n,GPC}^e$ / g mol ⁻¹	\bar{D}^e
1	P(OxP _{But}) ₈	-	-	-	8	1730	2350	1,13
2	P(OxP _{Me}) ₁₀ - <i>b</i> -P(OxP _{But}) ₈ - <i>b</i> -P(OxP _{Me}) ₁₀	29,0	27,6	32,7	28	4880	6240	1,07
3	P(OxP _{But}) ₁₃	-	-	-	13	2730	3550	1,11
4	P(OxP _{Me}) _{6,5} - <i>b</i> -P(OxP _{But}) ₁₃ - <i>b</i> -P(OxP _{Me}) _{6,5}	48,2	48,1	54,3	26	4770	5970	1,09

^a theoretischer Stoffmengenanteil von OxP_{But}. ^b experimenteller Stoffmengenanteil von OxP_{But}. ^c experimenteller Massenanteil von OxP_{But}. ^d Mittels ¹H-NMR-Spektrum ermittelter Wert. ^e Mittels GPC ermittelter Wert (RI-Detektor, Eluent: DMF, Kalibration: PMMA)

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spekten von $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$ lagen die Signale der Protonen des Initiators BDM getrennt von denen der Polymerwiederholungseinheiten bei $\delta = 5,14\text{--}5,11$ ppm, sodass Polymerisationsgrad und Stoffmengenanteile der Blöcke erfolgreich ermittelt wurden (Abb. 4.5). Die Zusammensetzung der dargestellten ABA-Triblockcopolymere ergab POxP_{But} -Stoffmengenanteile von 27,6 % und 48,1 %, womit sie nah an den geplanten Werten lagen. Die berechneten Werte für $M_{n,\text{NMR}}$ entsprachen ebenfalls annähernd den erwarteten 5000 g/mol. Beide Polymerisationsschritte zeigten vollständige Monomerumsätze in den durchgeführten Reaktionen.

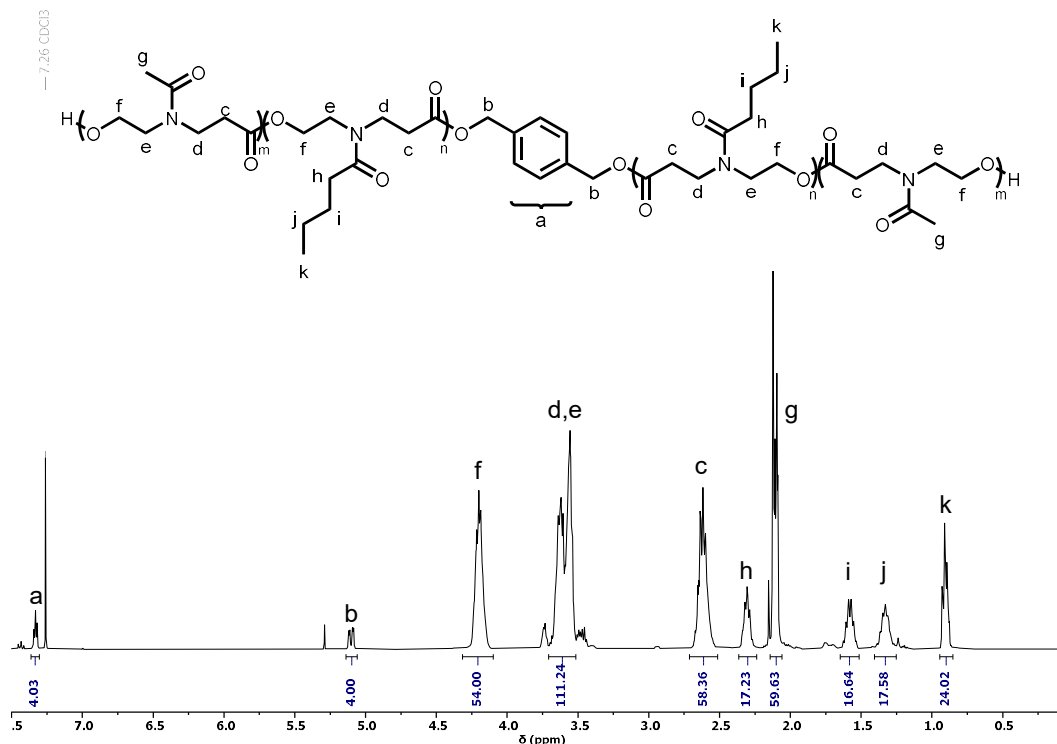


Abb. 4.5 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{10}\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_8\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{10}$ (CDCl_3 , 400 MHz) (Tabelle 4.2, Eintrag 2)

Die GPC-Eluogramme der POxP_{But} -Blöcke nach den ersten Polymerisationsschritten und der ABA-Triblockcopolymere zeigen monomodale Verteilungen mit niedrigen Dispersitäten zwischen $D=1,07\text{--}1,13$ (Abb. 4.6). Die Darstellung der ABA-Triblockcopolymere $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$ mit unterschiedlichen Stoffmengenanteilen für OxP_{But} und OxP_{Me} konnte anhand der Eluogramme gut verfolgt werden. Im Vergleich der POxP_{But} -Eluogramme ist wie erwartet ein Signal mit niedrigerem Elutionsvolumen für die Probe mit höherem Polymerisationsgrad erkennbar. Die Elutionsvolumina der ABA-Triblockcopolymere nach den zweiten Polymerisationsschritten sind fast identisch und spiegeln eine gute Kontrolle über die angestrebten Molekulargewichte wider. Diese Beobachtung bestätigt einerseits die sequenzielle Polymerisation an die POxP_{But} -Blöcke der ersten Polymerisationsschritte und andererseits die berechneten und ähnlichen Werten für $M_{n,\text{NMR}}$ der beiden ABA-Blockcopolymere mit variierenden POxP_{But} -Anteilen.

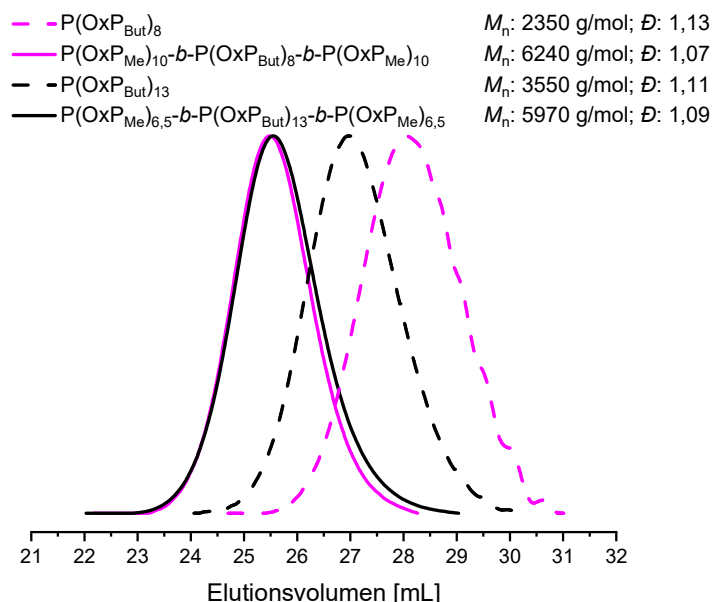


Abb. 4.6 GPC-Eluogramme mit ermittelten Werten für $M_{n, GPC}$ und \bar{D} der dargestellten $POxP_{But}$ -Blöcke (Tabelle 4.2, Eintrag 1 gestrichelt pink, Eintrag 3 gestrichelt schwarz), sowie der nach Zugabe von OxP_{Me} erhaltenen amphiphilen ABA-Triblockcopolymerer $POxP_{Me}-b-POxP_{But}-b-POxP_{Me}$ (Tabelle 4.2., Eintrag 2 durchgezogen pink, Eintrag 4 durchgezogen schwarz)(RI-Detektor, Eluent: DMF, Standard: PMMA).

Die MALDI-TOF-Massenspektren von $POxP_{Me}-b-POxP_{But}-b-POxP_{Me}$ zeigen Massendifferenzen, die den Wiederholungseinheiten von OxP_{But} und OxP_{Me} innerhalb der Polymere zugeordnet wurden (Abb. 4.7). Die gegebenen Massenwerte wurden Benzylalkohol-initiierten Polymerzusammensetzungen aus beide Monomeren inklusive eines Kalium-Gegenions zugewiesen.

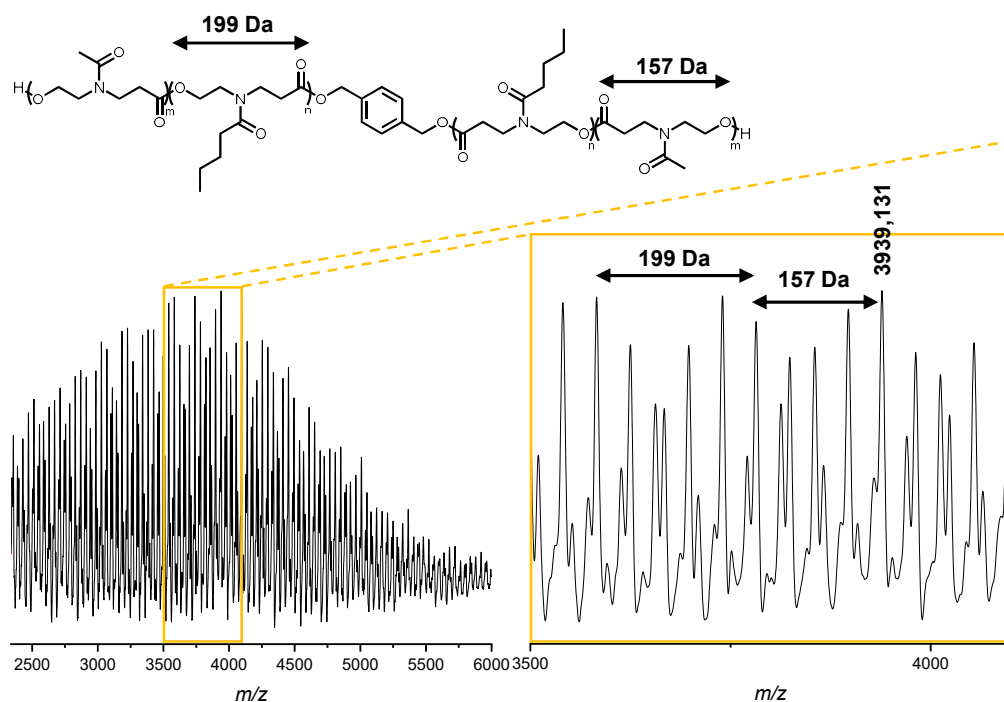


Abb. 4.7 MALDI-TOF-Massenspektrum (DCTB, KTFA, linearer Modus) von $P(OxP_{Me})_{10}-b-P(OxP_{But})_8-b-P(OxP_{Me})_{10}$ (Tabelle 4.2, Eintrag 2) mit angegebenen Signaldifferenzen der Wiederholungseinheiten des Polymeren.

4.2.3 Selbstassemblierung der amphiphilen Blockcopolymere in Wasser

Zur Beobachtung der Selbstassemblierung und die Bildung von Aggregaten der amphiphilen Poly(N-acyl-1,4-oxazepan-7-on)-Blockcopolymere in Wasser wurde die dynamische Lichtstreuung herangezogen.

Die vier dargestellten amphiphilen Blockcopolymeren $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$ und $\text{POxP}_{\text{But}}-b\text{-POxP}_{\text{Me}}$ mit variierenden hydrophilen POxP_{Me} - und hydrophoben POxP_{But} -Segmenten wurden als 0,5–0,005 mM wässrige Polymerlösungen mittels DLS untersucht. Die Polymere wurden hierfür in Methanol gelöst, in Vials überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Unter Zugabe von Reinstwasser wurden 0,5 mM Polymerstammlösungen hergestellt. Aus den Stammlösungen wurden Verdünnungsreihen bis 0,005 mM wässriger Polymerlösungen hergestellt. Die Proben wurden über Nacht bei 25 °C geschüttelt und anschließend gemessen. Das ABA-Triblockcopolymer $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{6,5}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_{13}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{6,5}$ erwies sich hierbei als wasserunlöslich, was auf den fast 50-prozentigen Stoffmengenanteil des hydrophoben POxP_{But} -Segments zurückgeführt wurde.

Die ausgewählten Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der Lösung von 0,5 mM und 0,01 mM $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{10}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{But}})_{8}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{10}$ sind in Abb. 4.8 links gezeigt. Beide Funktionen weisen hohe Signal-Rausch-Verhältnisse auf, unterscheiden sich jedoch in ihren Relaxationszeiten. Aus der 0,5 mM Polymerlösung mit kürzerer Relaxationszeit wurde die Bildung von Aggregaten mit einem durchschnittlichen hydrodynamischen Durchmesser von 13 nm abgeleitet (Abb. 4.8, rechts). Die Relaxationszeit der 0,01 mM Polymerlösung ist längere und zeigt die Bildung größerer Aggregate mit einem durchschnittlichen hydrodynamischen Durchmesser von 86 nm und erhöhter Dispersität. Die hydrodynamischen Durchmesser der Aggregate liegen im Bereich vergleichbarer ABA-Triblockcopolymere.^[92,134,143,144] Die Bildung größerer Aggregate bei niedrigerer Konzentration könnte durch eine veränderte Morphologie der Polymeraggregate erklärt werden. Allerdings müssten weitere Methoden wie die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) herangezogen werden, um dies zu bestätigen.

Es ist möglich, dass die geringere Relaxationszeit der 0,5 mM Probe durch Mehrfachstreuung verursacht wurde, wodurch die Partikel kleiner erscheinen. Das durch die Probe gestrahlte Licht wird beim Treffen auf die Partikel in der Lösung gestreut und das in Richtung des Detektors gestreute Licht gemessen. Mit zunehmender Anzahl von Partikeln in der Lösung steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Licht beim Durchlaufen der Probe mehrfach auf Partikel trifft und in Richtung des Detektors gestreut wird. Dadurch wird eine kleinere Partikelgröße suggeriert.^[145]

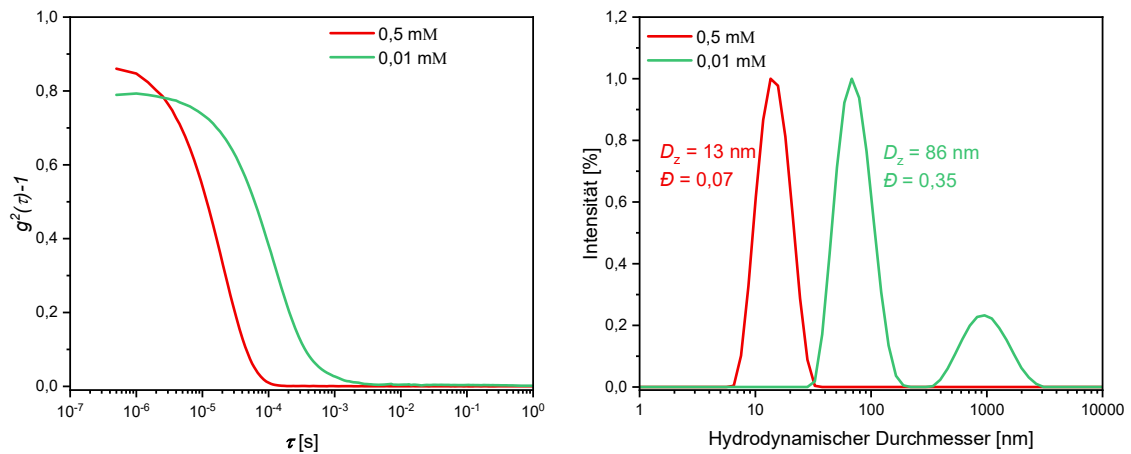


Abb. 4.8 Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der wässrigen 0,5 mM und 0,01 mM P(OxPMe)₁₀-b-P(OxPBut)₈-b-P(OxPMe)₁₀-Lösungen (links) und daraus abgeleitete durchschnittliche Intensität-Partikelgrößenverteilungen (rechts).

Die Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der wässrigen Proben von 0,5–0,01 mM P(OxPMe)₁₈-b-P(OxPBut)₁ zeigten Relaxationszeiten von über einer Sekunde, was darauf hinweist, dass keine Aggregation gemessen wurden. Es wurde vermutet, dass der hydrophobe Anteil und das Molekulargewicht des hydrophoben Segments im Polymer zu gering sind, um die Bildung von Aggregaten mit einem hydrophoben Polymerkern und einer hydrophiler Polymerhülle zu ermöglichen.

Die Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der wässrigen Proben von 0,5–0,005 mM P(OxPMe)₁₇-b-P(OxPBut)₃ sind in Abb. 4.9 links gezeigt. Die Funktion der 0,5 mM Polymerprobe zeigt eine einfache exponentielle Abnahme mit einem hohem Signal-Rausch-Verhältnis und entsprechend hoher Amplitude, was auf die Bildung gleichmäßiger Aggregate hinweist. Mit sinkender Polymerkonzentration der Proben verkleinern sich die Amplituden der Korrelationskurven. Ab einer Verdünnung von 0,1 mM zeigen die Kurven keine einfach exponentielle Abnahme. Die deutete auf die Anwesenheit mehrerer Partikelspezies hin. Ab einer Polymerkonzentration von 0,01 mM zeigten die Proben ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis. Es wurde bei diesen Konzentrationen keine Bildung von Aggregaten vermutet. Die durchschnittliche Intensität-Partikelgrößenverteilungen der 0,5 mM Probe zeigt Aggregate des amphiphilen Blockcopolymers mit einem durchschnittlichen hydrodynamischen Durchmesser von 233 nm (Abb. 4.9, rechts). [28,64,103,130,133,134]

Die gezeigten DLS-Messungen wurde bestätigt, dass die dargestellten amphiphilen AB-Diblock und ABA-Triblockcopolymere der Poly(aminoester), aus hydrophilen POxPMe-Blöcken und hydrophoben POxPBut-Blöcken, in Wasser selbstassemblieren und Aggregate bilden. Es wurde gezeigt, dass die Löslichkeit und die Selbstassemblierung der Polymere in Wasser von dem Verhältnis aus hydrophilen und hydrophoben Bereichen innerhalb der Polymere abhängen. Ein zu großer hydrophober Anteil führte zur Unlöslichkeit des Polymers in Wasser, wogegen ein zu geringer Anteil vermutlich die Selbstassemblierung eingeschränkt hat.

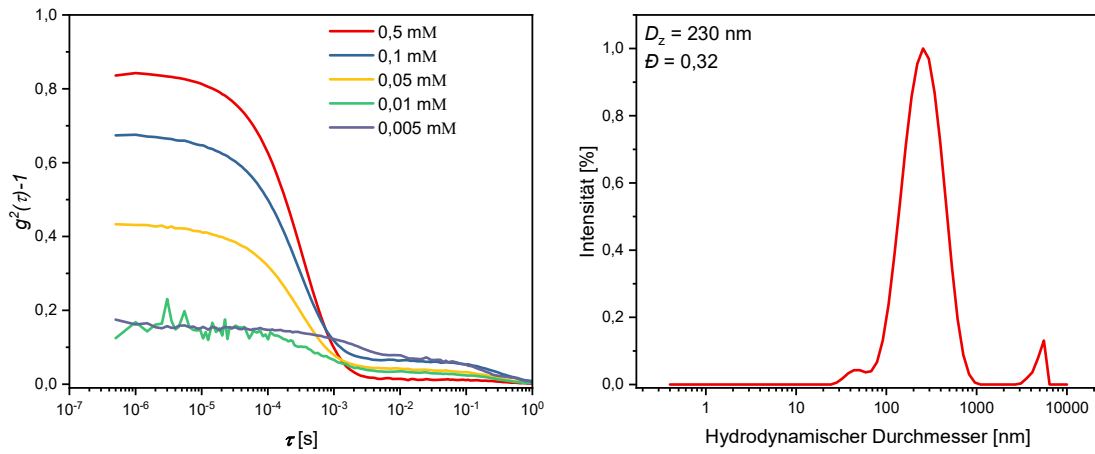


Abb. 4.9 Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der 0,5 mM–0,005 mM wässrigen P(OxP_{Me})₁₇-b-P(OxP_{But})₃-Lösungen via DLS (links) und daraus abgeleitete durchschnittliche Intensität-Partikelgrößenverteilung der 0,5 mM-Probe (rechts).

In zukünftigen Experimenten kann das Verhältnis der beiden Blöcke, sowohl beim AB-Diblockcopolymer als auch beim ABA-Triblockcopolymer aus POxP_{Me} und POxP_{But}, optimiert und untersucht werden, um beide genannten Eigenschaften anzupassen. Des Weiteren können aus anderen OxP-Monomeren als OxP_{Me} und OxP_{But} eine Vielzahl weiterer amphiphiler Poly(N-acyl-1,4-oxazepan-7-on)-Blockcopolymer synthetisiert werden (siehe Kapitel 3). Die Selbstassemblierung der amphiphilen PAE kann mittels DLS und anderen Methoden untersucht werden. Die kritische Mizellenkonzentration kann durch Fluoreszenzspektrometrie oder Tensiometrie bestimmt werden. Um Einblicke in die Morphologie der Aggregate zu erhalten, können Methoden wie TEM, SAXS oder WAXS angewendet werden.

4.3 Fazit

Amphiphile AB-Diblockpolymere und ABA-Triblockcopolymere sind Teile breiter Forschungsfelder mit einer Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten.^[92,127-129,131] Die Forschung und Entwicklung an abbaubaren und biokompatiblen Materialien sind hinsichtlich biologischer Anwendung, aber auch mit Blick auf Nachhaltigkeit und Schonung der Umwelt von wachsender Bedeutung. Poly(aminoester) stellen abbaubare Materialien dar, deren Eigenschaften durch das Design der Seitengruppen modellierbar sind.^[11,38,45,49] Über die organokatalytische Ringöffnungspolymerisation *N*-acylierter 1,4-Oxazepan-7-on Monomere sind funktionalisierte Poly(aminoester) mit guter Kontrolle zugänglich, was sich in niedrigen Dispersitäten widerspiegelt. Mit dem für organokatalytische ROP häufig verwendeten Katalysator DBU und einem Thioharnstoffderivat als Cokatalysator sind Polymeren mit niedrigen Dispersitäten zugänglich. Gleichzeitig treten kaum Nebenreaktionen auf und die sequenzielle Zugabe von Monomeren ist möglich.^[56,59,64,79]

In Kapitel 4 wurde die sequenzielle organokatalytische ROP von zwei OxP-Monomeren zur Darstellung amphiphiler Poly(aminoester) als AB-Diblock- und ABA-Triblockcopolymere erstmals beschrieben. In den Synthesen wurden die Monomere OxP_{Me} als hydrophiler Block A und OxP_{But} als hydrophober Block B verwendet, um das AB-Diblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}, sowie das ABA-Triblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me} mit zwei hydrophilen Blöcken zu erhalten.

Als Initiatoren wurden der monofunktionelle Initiator BnOH zur Darstellung der AB-Diblockcopolymere und der bifunktionelle Initiator BDM zur Darstellung der ABA-Triblockcopolymer verwendet. Die sequenziellen Polymerisationen wurden bei Raumtemperatur mit DBU/TU als Katalysatoren und einem Initiator-Katalysator-Verhältnis von I/DBU/TU=1/3/3 durchgeführt. Die Reaktionen wurden mit NMR-Spektroskopie und GPC verfolgt. In den Polymerisationen wurden vollständige Monomerumsätze beobachtet und die dargestellten Polymere zeigten in jedem Polymerisationsschritt eine gute Kontrolle mit niedrigen Dispersitäten zwischen $\bar{D} = 1,07-1,14$. Die erfolgreiche sequenzielle Polymerisation wurde mit MALDI-TOF-MS und GPC bestätigt. Die Stoffmengenanteile der hydrophilen POxP_{Me}-Blöcke und hydrophoben POxP_{But}-Blöcke innerhalb der Blockcopolymere ließen sich experimentell gut einstellen. Mittels NMR-Spektroskopie wurden in den AB-Diblockcopolymeren hydrophobe Stoffmengenanteile zwischen 5-15% und in den ABA-Triblockcopolymeren zwischen 28-48 % berechnet.

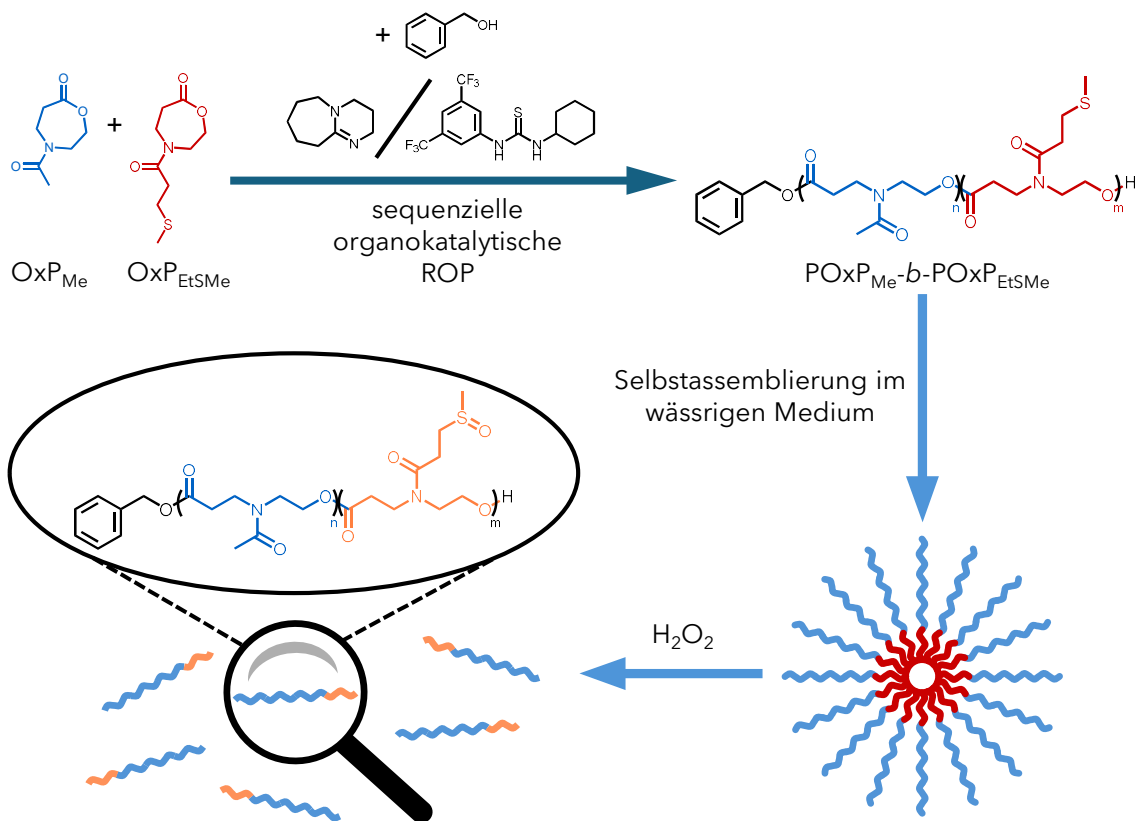
Ein zu großer Anteil des hydrophoben POxP_{But} in den amphiphilen Blockcopolymere führte zu Wasserunlöslichkeit und wurde an P(OxP_{Me})_{6,5}-*b*-P(OxP_{But})₁₃-*b*-P(OxP_{Me})_{6,5} mit einem POxP_{But}-Stoffmengenanteil von 48 % beobachtet. Daneben waren die dargestellten PAEs mit geringerem hydrophoben Polymeranteil wasserlöslich. Die Bildung von Polymeraggregaten in wässriger Lösung wurde mittels DLS-Messungen sowohl für AB- als auch für ABA-Blockcopolymer bei 0,5 mM P(OxP_{Me})₁₇-*b*-P(OxP_{But})₃ und 0,01 mM P(OxP_{Me})₁₀-*b*-P(OxP_{But})₈-*b*-P(OxP_{Me})₁₀ festgestellt. Wässrige Polymerlösung von P(OxP_{Me})₁₈-*b*-P(OxP_{But})₁ zeigte keine Bildung von Aggregation via DLS-Messungen. Es wurde vermutet, dass der hydrophobe Anteil des Polymers zu gering ist, um Aggregate zu formen.

In weiteren Arbeiten können amphiphile PAEs über sequenzielle organokatalytische ROP aus OxP-Monomeren dargestellt werden. Mit variierenden Molekulargewichten der Polymere, sowie unterschiedlichen Anteilen an hydrophilen und hydrophoben Bereichen können sie hinsichtlich ihrer Wasserlöslichkeit und Selbstassemblierung in wässriger Umgebung untersucht und optimiert werden. Die Anteile hydrophiler Bereiche müssen hierbei ausreichen, um Wasserlöslichkeit der Polymere zu gewährleisten. Der Anteil hydrophober Bereiche in AB-Diblock- oder ABA-Triblockcopolymeren kann erhöht werden, um die Morphologie der gebildeten Aggregate von sphärischen Mizellen über wurmartige Mizellen zu Polymersomen zu verändern.^{[89][93]} Neben den verwendeten Monomeren OxP_{Me} und OxP_{But} können weitere OxP-Monomere zu amphiphilen AB-Diblock- oder ABA-Triblockcopolymeren umgesetzt werden.

DLS-Messungen, sowie zusätzlichen Methoden wie TEM, SAXS oder WAXS können weitere Informationen über die Morphologie der Aggregate geben. Die kritische Mizellenkonzentration der amphiphilen Blockcopolymere kann durch verschiedene Methoden wie Pyren-Assays oder Tensiometrie bestimmt und deren Abbaubarkeit in biologischen oder organischen Medien untersucht werden. Die Möglichkeit hydrophoben Cargo in die Partikel einzuschließen und als Trägersystem zu verwenden sollte ebenfalls nachgegangen werden. Das dargestellte POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me} kann also Poly(aminoester) analog zu nicht-anionischen Tensiden wie Poloxameren aus Poly(propylenoxid) und Poly(ethylenoxid) verstanden werden. BAB-Blockcopolymere in umgekehrter Zusammensetzung, mit einem hydrophilen Mittelblock sind zugänglich, und können auf die Ausbildung von Hydrogele untersucht werden. Polykationische amphiphile Poly(aminoester) können als Trägersysteme für anionische Moleküle wie RNA fungieren. Die sequenzielle organokatalytische Ringöffnungspolymerisation *N*-acylierter 1,4-Oxazepan-7-on-Monomere zu Poly(aminoester)-Blockcopolymeren bietet ein funktionalisierbares und abbaubares System, was als Alternative zu vorhandenen und nicht degradierenden Polymermaterialien weiter untersucht werden kann.

Kapitel 5

Oxidationsresponsive Poly(*N*-acyl-1,4-oxazepan-7-on)- Blockcopolymer



5.1 Motivation und Ziele

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind Oxidationsmittel und treten in biologischen Systemen, beispielsweise in Zellen als Bestandteil der Signalweiterleitung auf. Eine erhöhte ROS-Konzentration in Zellen führt jedoch zu oxidativem Stress und steht im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten, wie Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes.^[111,146] Inspiriert von der Aminosäure Methionin, werden Thioether in Strukturen eingebaut, um durch die Oxidation durch ROS zum Sulfoxid deren hydrophile Eigenschaften zu erhöhen. Dieser oxidationsresponsive Schalter kann genutzt werden um die Wasserlöslichkeit von Polymeren zu erhöhen und amphiphile Polymeraggregate in Wasser aufzulösen.^[109-111,146,147]

Im vorangegangenen Kapitel wurde die sequenzielle, organokatalytische Ringöffnungspolymerisation *N*-acylierter 1,4-Oxazepan-7-one zu amphiphilen Poly(aminoester)-Blockcopolymeren sowie deren Selbstassemblierung in Wasser erstmals untersucht. Die in Kapitel 3 gezeigte Syntheseroute ermöglicht die Darstellung von *N*-(3-Methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP_{EtSM_e}) mit einer oxidationsresponsiven Thioetherseitengruppe, das als Monomer für eine Polymerisation zu *N*-acylierten PAE verwendet werden kann. Im folgenden Kapitel 5 soll die sequenzielle organokatalytische ROP von hydrophilem OxP_{Me} mit hydrophobem OxP_{EtSM_e} zum AB-Diblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} gezeigt werden. Die Oxidation der Thioethergruppen von POxP_{EtSM_e} und die damit einhergehende Veränderung der hydrophilen Materialeigenschaften soll mit Wasserstoffperoxidlösung sowohl am Homopolymer als auch am amphiphilen AB-Blockcopolymeren untersucht werden. Zuletzt soll die Selbstassemblierung des amphiphilen POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} in Wasser, sowie die Möglichkeit hydrophilen Cargo in die Aggregate einzuschließen und durch Oxidation freizusetzen untersucht werden.

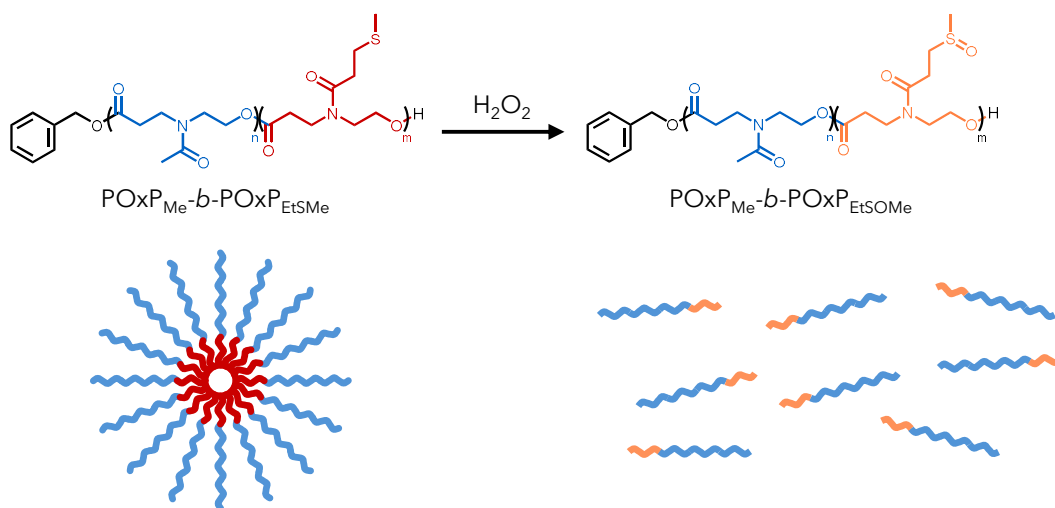
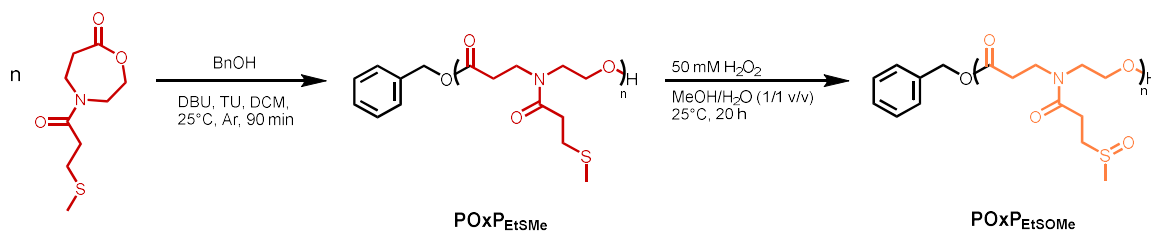


Abb. 5.1 Amphiphiles und oxidationsresponsives AB-Diblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} mit hydrophilem POxP_{Me}- und hydrophobem, oxidationsresponsivem POxP_{EtSM_e}-Block.

5.2 Ergebnisse und Diskussion

5.2.1 Synthese oxidationsresponsiver Poly(aminoester)

Die Oxidation der Thioethergruppen in den Polymerseitenkette von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ wurde zuerst am Homopolymer gezeigt. Hierzu wurde $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ polymerisiert und $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ anschließend in Wasserstoffperoxidlösung zu Poly(4-(3-methylsulfinyl)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on) $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ umgesetzt (Schema 5.1).



Schema 5.1 Organokatalytische ROP von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ zu $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ und darauffolgende Oxidation mit Wasserstoffperoxid zu $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$.

Das Homopolymer $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ wurde analog zu den in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Homopolymerisationen, in einer organokatalytischen ROP von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ mit BnOH als Initiator, DBU und TU als Katalysatoren und DCM als Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter Argon-Atmosphäre dargestellt. Da das dargestellte $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ in Wasser unlöslich war, wurde die Oxidation zu $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ mit Wasserstoffperoxid in einem Methanol-Wasser-Gemisch durchgeführt.

10 mg des isolierten $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ wurden in 500 μL Methanol gelöst und zu 500 μL wässriger Wasserstoffperoxidlösung gegeben, sodass eine finale Wasserstoffperoxidkonzentration von 50 mM erhalten wurde. Das Polymer war in dem angegebenen Lösungsmittelverhältnis nicht vollständig löslich, sodass nach kurzem Stehen eine farblose, trübe Reaktionslösung mit farblosem Niederschlag zu erkennen war. Die Reaktionslösung wurde 20 Stunden bei 25 °C und 450 rpm geschüttelt. Es wurde eine farblose, klare Lösung erhalten. Die Änderung von einer farblosen, trüben, hin zu einer klaren Reaktionslösung wurde auf die Oxidation der Thioetherseitengruppen zu Sulfoxiden und der damit erhöhten Hydrophilie des Polymers zurückgeführt.

$\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ und das nach Oxidation erhaltene $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ wurden mittels NMR-Spektroskopie, GPC und MALDI-TOF-MS charakterisiert. Das ^1H -NMR-Spektrum von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ in Chloroform zeigte die charakteristischen Signale der Protonen des Polymerrückgrats, sodass DP und $M_{n,\text{NMR}}$ berechnet werden konnten. $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ war in Chloroform unlöslich, sodass DMSO als Lösungsmittel zur Messung des NMR-Spektrums verwendet wurde. Der Vergleich der in $\text{DMSO-}d_6$ gemessenen ^1H -NMR-Spektren von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ ist in Abb. 5.2 gezeigt. Im ^1H -NMR-Spektrum von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ vor Oxidation wurde das Signal bei $\delta = 2,05$ ppm den Protonen der Methylgruppe in den Polymerseitenketten zugeordnet. Im ^1H -NMR-Spektrum nach der Oxidation war bei $\delta = 2,05$ ppm nahezu kein Signal mehr erkennbar. Im ^1H -NMR-Spektrum des oxidierten Polymers $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ wurden die Protonen der Methylgruppe dem Signal

zwischen $\delta = 2,53\text{--}2,57$ ppm zugeordnet. Die ins Tieffeld verschobenen Signale der Seitenkettenprotonen deuteten auf eine erfolgreiche Oxidation der Thioether hin.^[113,148–151]

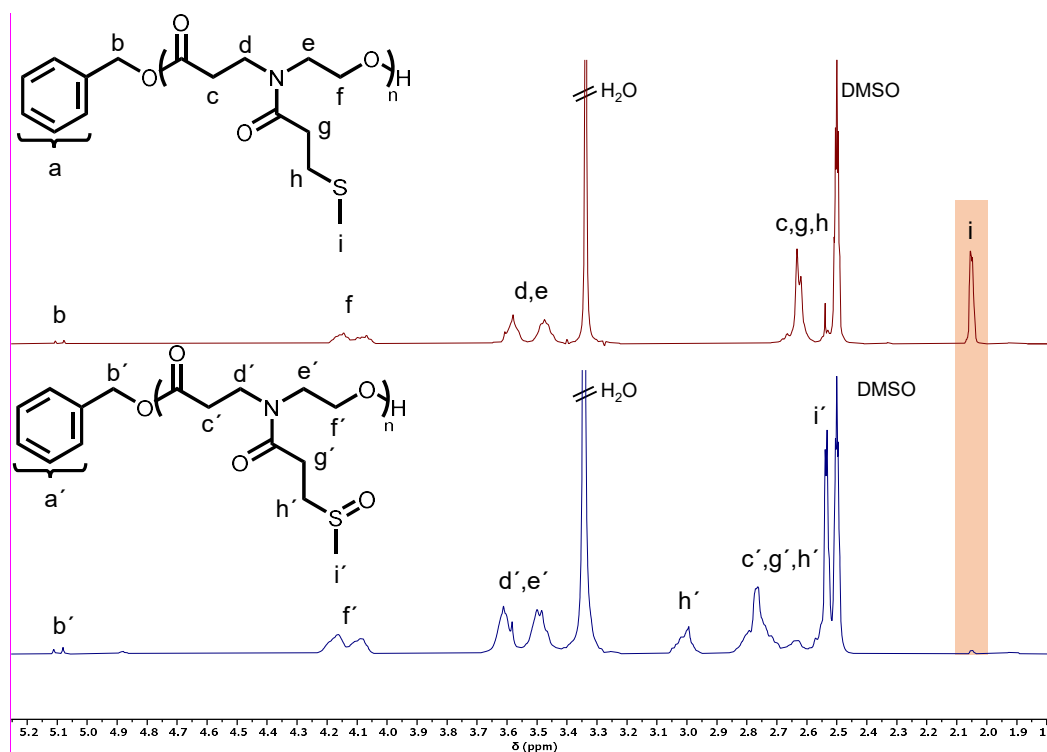


Abb. 5.2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrenausschnitte von POxPEtSMe und dem nach Oxidation erhaltenen POxPEtSOMe ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

Die GPC-Eluogramme der beiden Polymere wurden mit DMF als Laufmittel gemessen und zeigen niedrige Dispersitäten, mit $D=1,17$ für POxPEtSMe und $D=1,22$ für POxPEtSOMe (Abb. 5.3). Nach der Oxidation zu POxPEtSOMe wurde eine Verschiebung des Signals zu höherem Elutionsvolumen und somit geringerem hydrodynamischen Radius beobachtet. Die Signalverschiebung wurde mit der Oxidation der Thioetherseitengruppen zu Sulfoxiden assoziiert und konnte für Polyether ebenfalls beobachtet werden.^[112]

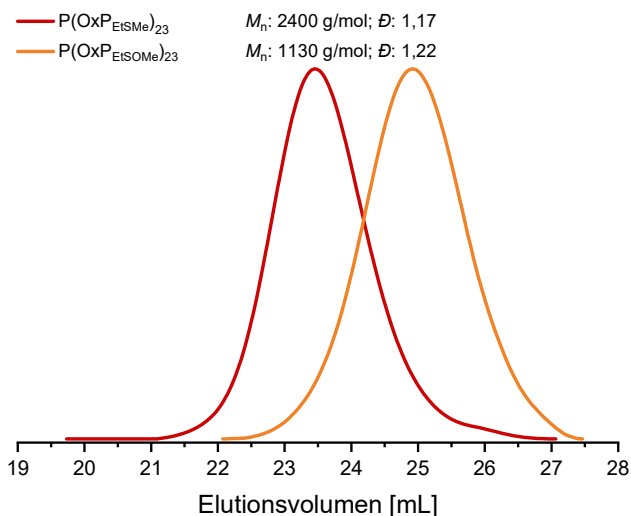


Abb. 5.3 GPC-Eluogramme von POxPEtSMe (Tabelle 5.1, Eintrag 1) und nach Oxidation POxPEtSOMe (Tabelle 5.1, Eintrag 2), mit ermittelten Werten für $M_{n,\text{GPC}}$ und D (RI-Detektor, Eluent: DMF, Standard: PMMA).

Das MALDI-TOF-Massenspektrum von $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ zeigt die erwartete Massendifferenzen von 233 Da der Wiederholungseinheiten von $\text{OxP}_{\text{EtSOMe}}$ innerhalb der Polymere, was die erfolgreiche Oxidation der Thioetherseitengruppen des Polymers zu Sulfoxiden bekräftigt (Abb. 5.4). Die gegebenen Massenwerten können Benzylalkohol-initiiertes Polymerspezies, inklusive eines Kalium-Gegenions zugewiesen werden. Das MALDI-TOF-Massenspektrum bestätigt zudem, dass keine Depolymerisation oder ein Abbau der Polymere stattgefunden hat.

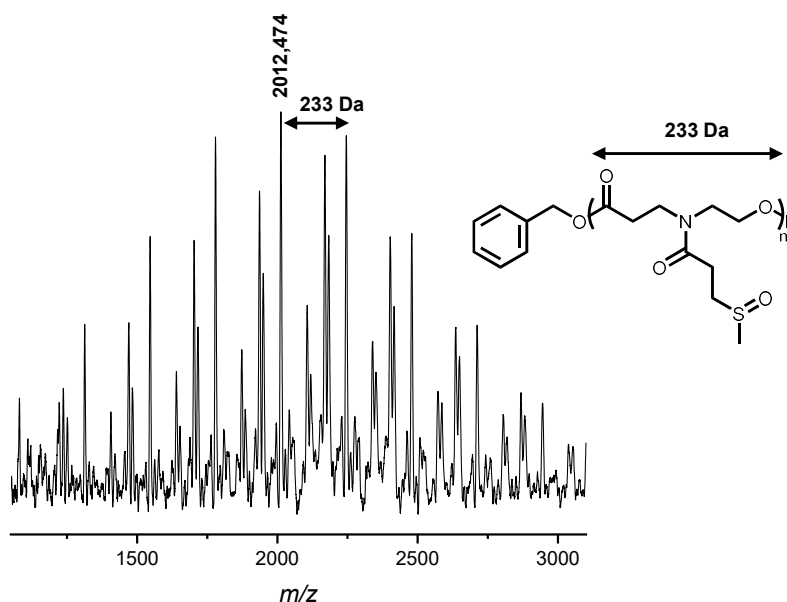
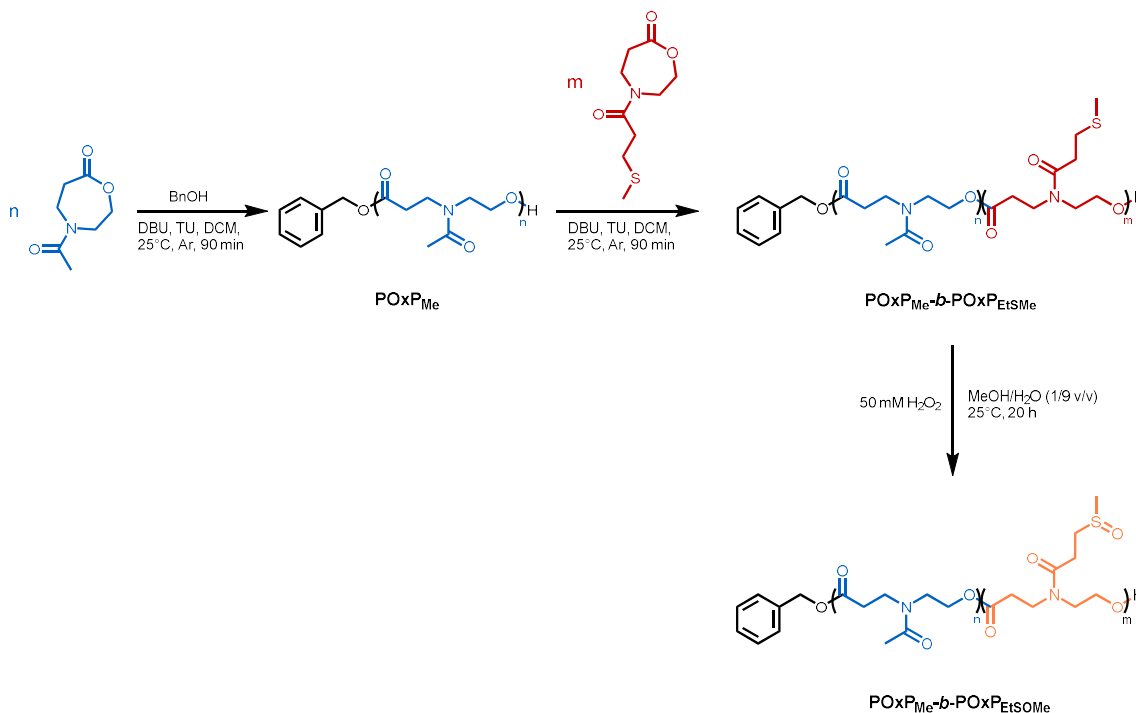


Abb. 5.4 MALDI-TOF-Massenspektrum (DCTB, KTFA, linearer Modus) von $\text{P}(\text{OxPEtSMe})_{23}$ (Tabelle 5.1, Eintrag 2) mit angegebenen Signaldifferenz der Polymerwiederholungseinheit.

Anhand der Daten aus NMR-Spektroskopie, GPC und MALDI-TOF-MS wurde die erfolgreiche Oxidation von POxPEtSMe zu POxPEtSOMe gezeigt. Die Thioetherfunktionen in den Polymerseitenketten von POxPEtSMe wurden in 50 mM Wasserstoffperoxidlösung zu Sulfoxiden umgesetzt.

Als nächstes wurden amphiphile AB-Diblockcopolymer mit wasserlöslichem POxP_{Me}-Block und dem hydrophoben, oxidationsresponsiven POxP_{EtSM_e}-Block dargestellt und charakterisiert. Die amphiphilen AB-Blockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} wurden in sequenziellen organokatalytischen Ringöffnungspolymerisationen mit DBU und TU als Katalysatoren in DCM bei 25 °C und unter Argon-Atmosphäre dargestellt (Schema 5.2).

Die Reaktionen wurde analog zu den sequenziellen Polymerisationen zu amphiphilen AB-Diblockcopolymer aus Kapitel 4.2.1 durchgeführt. Als Initiator wurde Benzylalkohol und ein Initiator-Katalysator-Verhältnis von BnOH/DBU/TU=1/3/3 verwendet. Das angestrebte Molekulargewicht der dargestellten Blockcopolymer wurde auf 5000 g/mol festgesetzt, wobei die Stoffmengenanteile der hydrophilen POxP_{Me}-Blöcke zwischen 80 % und 90 % liegen sollten, um Wasserlöslichkeit zu gewährleisten. Zur Charakterisierung der POxP_{Me}-Blöcke wurden Probe aus der Reaktionsmischungen entnommen und unter Zugabe von Benzoessäure terminiert. Anschließend erfolgte die sequenzielle Zugabe von OxP_{EtSM_e}, um die amphiphilen AB-Diblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} zu erhalten. Die Reaktionen wurden unter Zugabe von Essigsäure terminiert. Aliquote der Reaktionsmischungen wurden als Rohprodukte charakterisiert und die Produkte durch Fällung aus kaltem Diethylether isoliert. Die Rohprodukte aus den beiden Polymerisationschritten wurden mittels NMR-Spektroskopie und GPC, die isolierten Polymere zusätzlich via MALDI-TOF-MS charakterisiert. Die dargestellten AB-Diblockcopolymer POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} wurden analog zum gezeigten POxP_{EtSM_e}-Homopolymer in 50 mM Wasserstoffperoxidlösung für 20 h bei 25 °C und mit 450 rpm geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die Probe via NMR-Spektroskopie, GPC und MALDI-TOF-MS charakterisiert. Die mittels ¹H-NMR-Spektren und GPC ermittelten Daten der dargestellten Polymere sind in Tabelle 5.1 zusammengetragen.



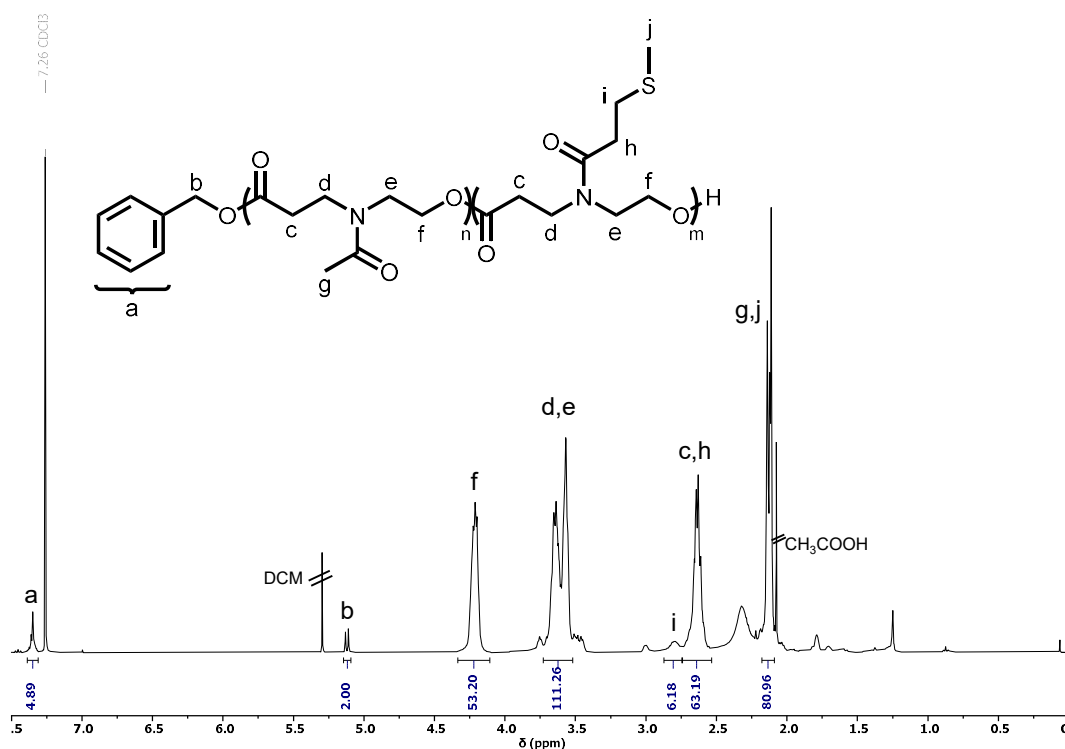
Schema 5.2 Sequenzielle organokatalytische ROP zu POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} und darauffolgende Oxidation mit Wasserstoffperoxid zu POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSOM_e}.

Tabelle 5.1 Aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und GPC ermittelte Daten zur Polymercharakterisierung von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{POxP}_{\text{Me}}-b\text{-POxP}_{\text{EtSMe}}$.

Eintrag	Polymer	χ^a / Mol%	χ^{bd} / Mol%	ω^{cd} / Gew. %	DP_{total}^d	$M_{n,\text{NMR}}^d$ / g mol $^{-1}$	$M_{n,\text{GPC}}^e$ / g mol $^{-1}$	\bar{D}^e
1	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_{23}$	100	-	-	23	5110	2400	1,17
2	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{EtSOMe}})_{23}$	100	-	-	23	5470	1130	1,22
3	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{21}$	-	-	-	21	3410	3280	1,10
4	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{21}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_4$	19,4	15,4	20,3	25	4280	3900	1,13
5	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{21}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSOMe}})_4$	19,4	15,4	21,5	25	4340	3750	1,10
6	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}$	-	-	-	25	4040	3640	1,10
7	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$	9,7	10,3	14,4	28	4530	4070	1,11
8	$\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSOMe}})_3$	9,7	10,3	15,1	28	4740	3930	1,10

^a theoretischer Stoffmengenanteil von $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}/\text{OxP}_{\text{EtSOMe}}$. ^b experimenteller Stoffmengenanteil $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}/\text{OxP}_{\text{EtSOMe}}$. ^c experimenteller Massenanteil $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}/\text{OxP}_{\text{EtSOMe}}$. ^d Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ermittelter Wert. ^e Mittels GPC ermittelter Wert (RI-Detektor, Eluent: DMF, Kalibration: PMMA)

Exemplarisch für die dargestellten Blockcopolymeren ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ in Abb. 5.5 gezeigt. Es wurden die Signale der Protonen beider Monomere nachgewiesen. Der Polymerisationsgrad des gesamten Polymers wurde aus dem Verhältnis der Signalintegrale von Protonen des Initiators zu denen des Polymerrückgrats entnommen. Die prozentualen Stoffmengenanteile und Massenanteile der einzelnen Blöcke wurde über die Integralverhältnisse von $^1\text{H-NMR}$ -Signalen der Protonen der Polymerseitenketten berechnet.

**Abb. 5.5** $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}-b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ (CDCl_3 , 400 MHz) (Tabelle 5.1; Eintrag 7).

Die prozentualen Stoffmengenanteile der POxP_{EtSM_e}-Blöcke in den zwei amphiphilen AB-Blockcopolymeren ergaben 15,4 % und 10,3 %, was etwas unter den theoretischen Werten lag. Die berechneten Werte für $M_{n,NMR}$ liegen mit 4280 g/mol und 4530 g/mol unter dem theoretischen Werten von 5000 g/mol. Die Monomerumsätze der einzelnen Polymerisationsschritte lagen jeweils über 95%, was mit den erhaltenen Molekulargewichten vereinbar ist.

Die MALDI-TOF-Massenspektren von POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSM_e} zeigen Massendifferenzen, die den Wiederholungseinheiten von OxP_{Me} und OxP_{EtSM_e} innerhalb der Polymere zugeordnet werden können, und ist beispielhaft in Abb. 5.6 dargestellt.

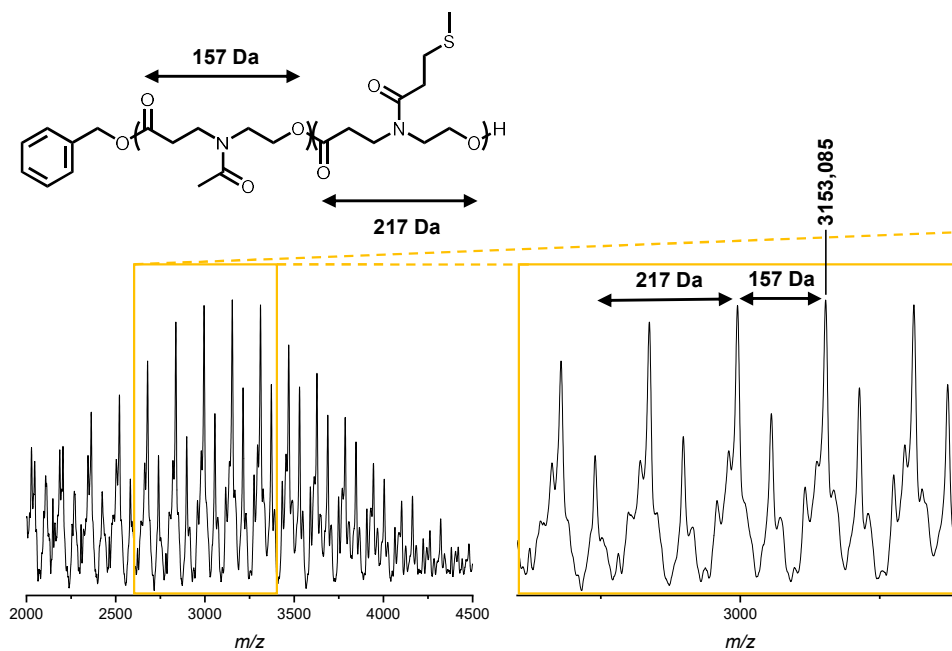


Abb. 5.6 MALDI-TOF-Massenspektrum (DCTB, KTFA, linearer Modus) von P(OxP_{Me})₂₅-*b*-P(OxP_{EtSM_e})₃ (Tabelle 5.1, Eintrag 7) mit angegebenen Signaldifferenzen der Polymerwiederholungseinheiten.

$\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOMe}}$ wurde analog zum $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Homopolymer mit 50 mM Wasserstoffperoxid in Methanol-Wasserlösung oxidiert. Die erhaltenen oxidierten AB-Diblockcopolymeren waren in Chloroform unlöslich, sodass NMR-Spektren in deuteriertem DMSO gemessen wurden. Exemplarisch ist das in $\text{DMSO-}d_6$ aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ vor und nach Oxidation in Abb. 5.7 gezeigt. Die Verschiebung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Protonen der Methylgruppe der Thioetherseitenketten von $\delta = 2,05$ ppm zu $\delta = 2,54\text{--}2,52$ ppm ist wie in der Oxidation des $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Homopolymers zu erkennen. Dabei blieben die Integrale des Polymerrückgrats und der Methylseitengruppe des POxP_{Me} -Blocks unverändert.

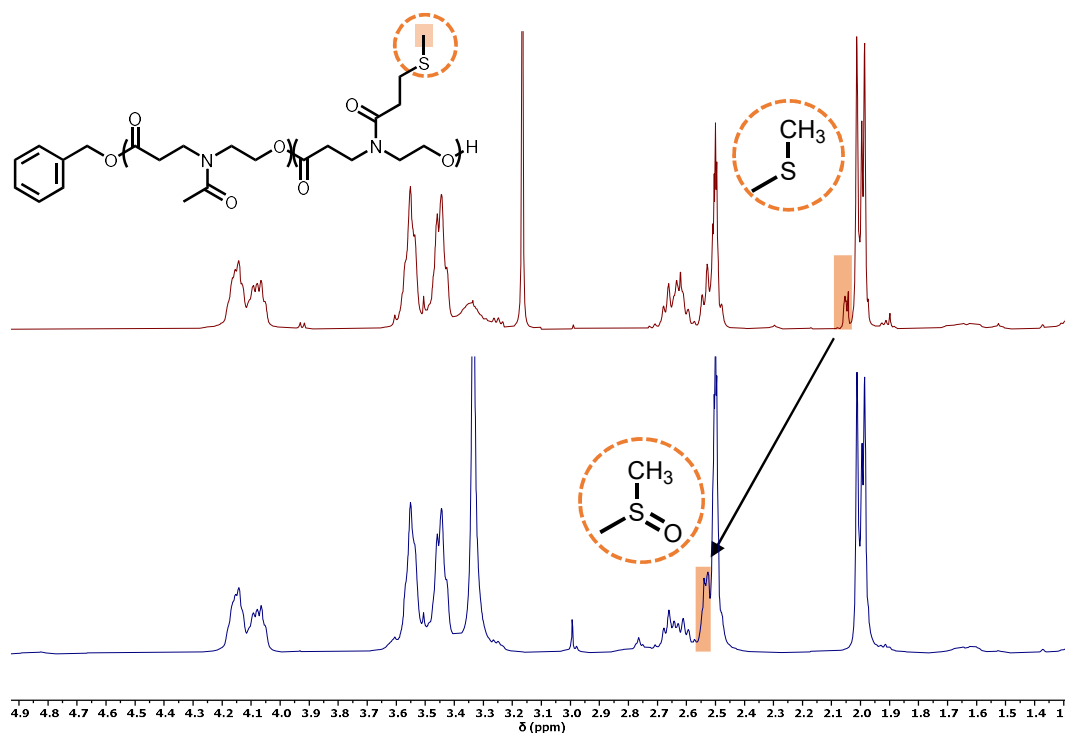


Abb. 5.7 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrenausschnitte von $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ (oben, Tabelle 5.1, Eintrag 7), und $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-P}(\text{OxP}_{\text{EtSOMe}})_3$ (unten, Tabelle 5.1, Eintrag 8) ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

Die GPC-Elugramme der dargestellten AB-Diblockcopolymeren $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSMe}}$, der korrespondierenden POxP_{Me} -Homopolymere, sowie der dargestellten $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOMe}}$ nach Oxidation in Wasserstoffperoxidlösung in Wasser/MeOH sind in Abb. 5.8 gezeigt. Die Polymere zeigen enge Verteilungen, mit Dispersitäten zwischen $D = 1,10\text{--}1,13$. Signalverschiebung zu niedrigerem Elutionsvolumina von POxP_{Me} -Homopolymeren zu den Blockcopolymeren $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSMe}}$ sind wie erwartet erkennbar. Nach Oxidation sind die Elutionsvolumina der erhaltenen $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOMe}}$ höher als vor deren Oxidation, was in den GPC-Elugrammen aus der Oxidation des $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Homopolymers ebenfalls beobachtet wurde. Die verschobenen Elutionsvolumina der Polymere nach Oxidation bei konstant niedrigen Dispersitäten deuten auf eine erfolgreiche Oxidation der Thioetherseitengruppen in $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSMe}}$ hin.

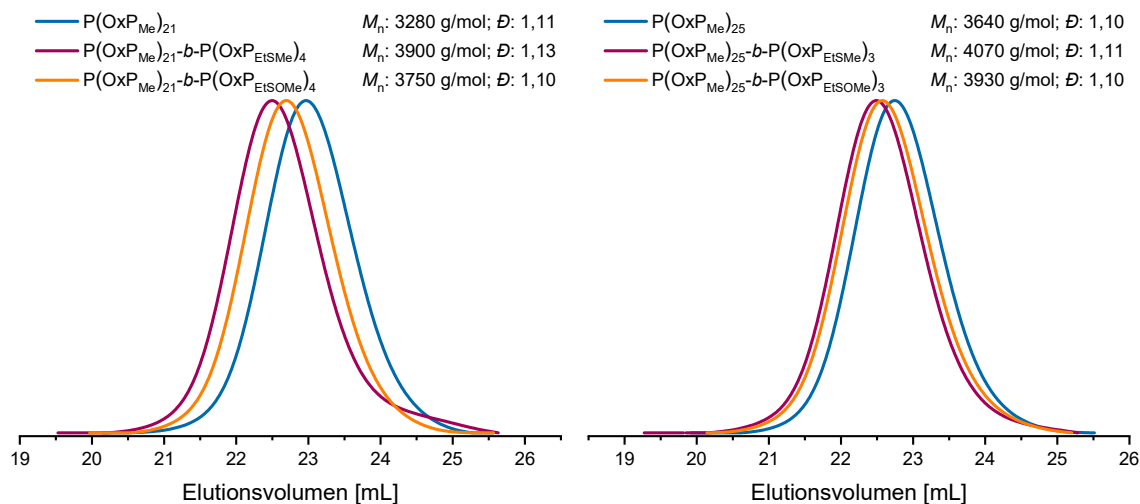


Abb. 5.8 GPC-Eluogramme mit ermittelten Werten für $M_{n, GPC}$ und \bar{D} der dargestellten $POxP_{Me}-b-POxP_{EtSMMe}$ -Blockcopolymer, deren $POxP_{Me}$ -Blöcke und der nach Oxidation erhaltenen $POxP_{Me}-b-POxP_{EtSMMe}$ -Blockcopolymer (Tabelle 5.1., Einträge 3–5 links, Einträge 6–8 rechts) (RI-Detektor, Eluent: DMF, Standard: PMMA).

Das MALDI-TOF-Massenspektrum von $P(OxP_{Me})_{25}-b-P(OxP_{EtSMMe})_3$ zeigt die Massendifferenzen von 233 Da für die Wiederholungseinheiten von OxP_{EtSMMe} und 157 Da für die Wiederholungseinheiten von OxP_{Me} innerhalb der Polymerspezies (Abb. 5.9).

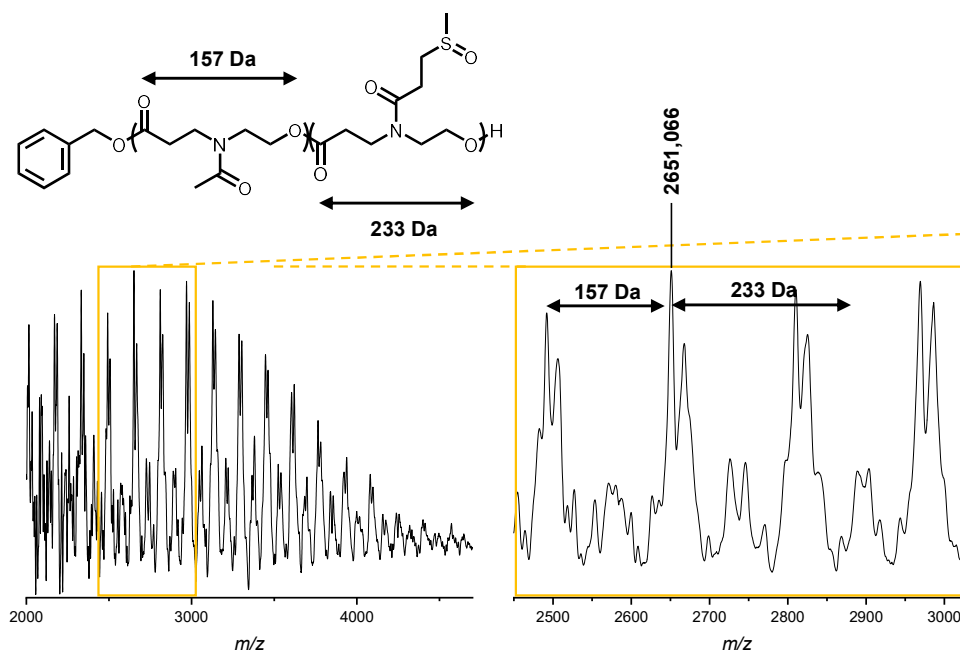


Abb. 5.9 MALDI-TOF-Massenspektrum (DCTB, KTFA, linearer Modus) von $P(OxP_{Me})_{25}-b-P(OxP_{EtSMMe})_3$ (Tabelle 5.1, Eintrag 8) mit angegebenen Signaldifferenzen der Polymerwiederholungseinheiten.

Die zusammengetragenen Daten aus NMR-Spektroskopie, GPC- und MALDI-TOF-MS belegen eine erfolgreiche Oxidation von Thioetherfunktionen in den $POxP_{EtSMMe}$ -Seitenketten des AB-Diblockcopolymer $POxP_{Me}-b-POxP_{EtSMMe}$ zu Sulfoxiden. Die Oxidation wurde in 50 mM Wasserstoffperoxidlösung durchgeführt und sowohl am $POxP_{EtSMMe}$ -Homopolymers als auch AB-Diblockcopolymer $POxP_{Me}-b-POxP_{EtSMMe}$ gezeigt.

5.2.2 Selbstassemblierung und Oxidation in Wasser

Die Selbstassemblierung des oxidationsresponsiven und amphiphilen Poly(aminoesters) in wässriger Lösung wurde mittels dynamischer Lichtstreuung erstmalig untersucht. Für die Messungen wurde eine Verdünnungsreihe von 0,25–0,005 mM Polymerlösungen aus $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$, mit einem $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ -Stoffmengenanteil von 10,3 %, hergestellt.

Das Polymer wurde in Methanol gelöst, in ein Vial überführt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Unter Zugabe von Reinstwasser wurde eine 0,25 mM Polymerstammlösungen hergestellt. Aus der Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe bis 0,005 mM wässriger Polymerlösungen hergestellt. Eine Polymerkonzentration von 0,5 mM zeigte keine vollständige Löslichkeit in Wasser. Die wässrigen Polymerproben wurden über Nacht bei 25 °C geschüttelt und anschließend via DLS gemessen. Die Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der 0,25–0,01 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ -Lösungen haben hohe Signal-Rausch-Verhältnisse mit entsprechend großen Amplituden und kurzen Relaxationszeiten, was auf die Bildung von Aggregaten hindeutet (Abb. 5.10, links). Die Funktion der 0,005 mM Polymerlösung hat ein höheres Rauschsignal mit niedrigerer Amplitude, was auf eine Konzentration unterhalb der kritischen Mizellenkonzentration (CMC) hindeutet. Die Partikelgrößenverteilung der 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ -Lösung geben einen durchschnittlichen Partikeldurchmesser von 250 nm an (Abb. 5.10, rechts).

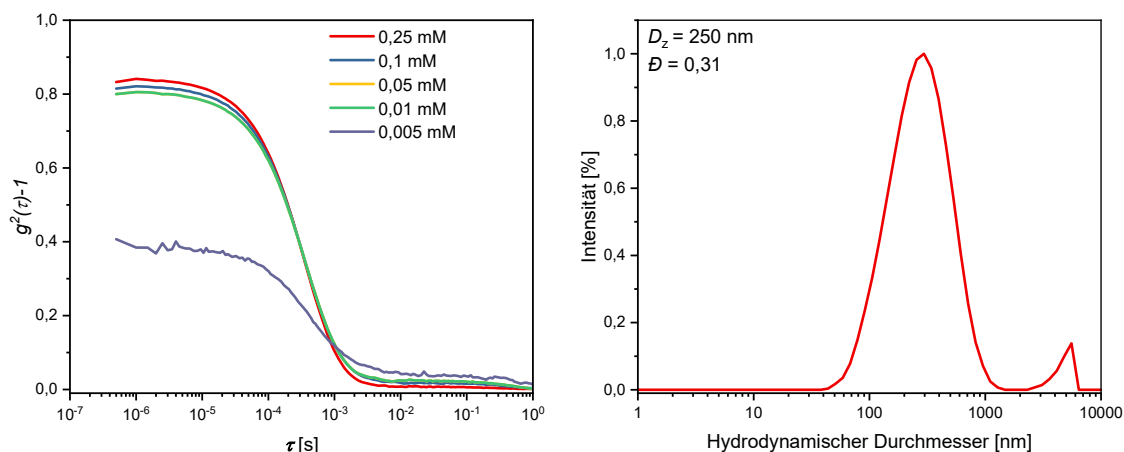


Abb. 5.10 Intensität-Zeit-Autokorrelationsfunktionen der gemessenen 0,25 mM–0,005 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ Verdünnungsreihe via DLS (links) und daraus abgeleitete durchschnittliche Intensität-Partikelgrößenverteilung der 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ -Lösung (rechts).

Der Einschluss von hydrophobem Cargo in Polymeraggregate wurde anschließend mit der 0,25 mM wässrigen Polymerlösung aus amphiphilen, oxidationsresponsiven $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ untersucht. Hierzu wurde Nilrot, als hydrophobes Molekül in das innere der Polymeraggregate eingeschlossen und mittels Fluoreszenzspektroskopie analysiert. Der in Wasser kaum lösliche, solvatochrome Farbstoff Nilrot kann als Indikator für vorhandene Polymeraggregate in wässrigen Lösungen genutzt werden.^[112,113,133,152–155] In wässriger Umgebung und Anwesenheit amphiphiler Strukturen, mit Konzentrationen oberhalb der CMC, kann der Farbstoff in den hydrophoben Bereich amphiphiler Aggregate eingeschlossen werden und nach Anregung, Licht emittieren.

Eine wässrige Lösung mit 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ und 1,5 μM Nilrotkonzentration wurde hergestellt und 16 h bei 25 °C und 450 rpm geschüttelt. Die Probe wurde mit einer Anregungswellenlänge bei $\lambda_{\text{ex}} = 550$ nm am Fluoreszenzspektrometer gemessen und die Wellenlängen zwischen $\lambda_{\text{em}} = 560\text{--}750$ nm aufgenommen (Abb. 5.11).^[133,156,157] Das aufgenommene Fluoreszenzspektrum zeigt ein Emissionsmaximum von Nilrot bei ca. $\lambda_{\text{em}} = 620$ nm. Dieser Wert des Emissionsmaximums liegt im Bereich von amphiphilen Polyether-Polyester-Blockcopolymeren mit eingeschlossenem Nilrot zwischen $\lambda_{\text{em}} = 620\text{--}640$ nm.^[133,156,157] Es wurden Kontrollproben, bestehend aus 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ in Wasser, und 1,5 μM Nilrot in Wasser gemessen. Beide Kontrollproben zeigen keine Emission im aufgenommenen Bereich. Daraus wurde geschlossen, dass sich Polymeraggregate gebildet haben und Nilrot aufgenommen wurde.

Mit Einstellung einer 50 mM Wasserstoffperoxidkonzentration in der wässrigen Polymerlösung wurden anschließend geprüft, ob die Thioethergruppen in den Seitenketten des $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Blocks zu Sulfoxiden oxidiert werden. Die Oxidation der Thioether zu Sulfoxiden soll einer erhöhten Wasserlöslichkeit des Polymerblocks führen und mit dem resultierenden $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-}\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ ein wasserlösliches Polymer erhalten werden, das nicht mehr an der Ausbildung von Aggregaten in der Lösung beteiligt ist. Ist die Konzentration der amphiphilen Polymere unterhalb der CMC, lösen sich die Aggregate auf und das eingeschlossene Nilrot wird in die wässrige Umgebung abgegeben. Es wird dann eine geringere Emission in Fluoreszenzmessung erwartet. Die Polymerlösung mit 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ und 1,5 μM Nilrotkonzentration wurde zusätzlich auf 50 mM Wasserstoffperoxidkonzentration eingestellt und bei 25 °C und 450 rpm geschüttelt. Fluoreszenzmessungen wurden nach 7 h und 24 h durchgeführt.

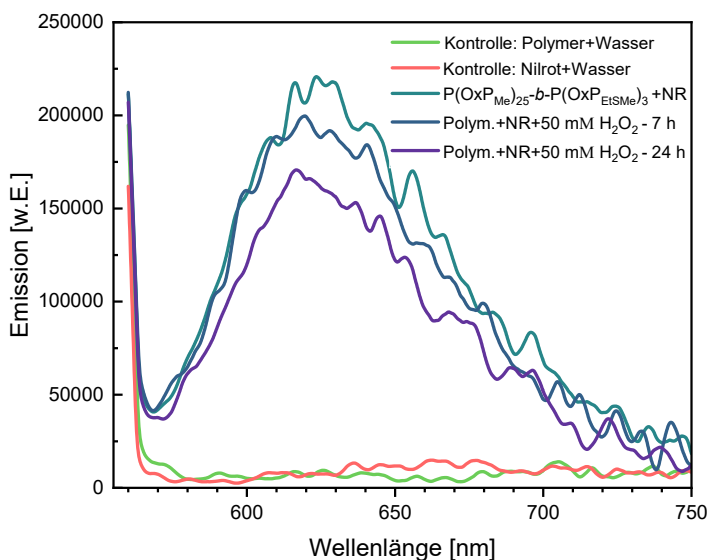


Abb. 5.11 Fluoreszenzspektren von 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ -Lösung in Wasser mit 1,5 μM Nilrotkonzentration, nach 7 h und 24 h in 50 mM H_2O_2 , sowie der Kontrollproben.

Die Messung der 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ -Lösung mit 50 mM Wasserstoffperoxid nach 7 h und 24 h zeigen beide ein Emissionsmaximum bei ca. $\lambda_{\text{em}}=620$ nm. Die Messung der 0,25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ -Lösung mit 50 mM Wasserstoffperoxid nach 7 h zeigt im Vergleich zu der unbehandelten Probe eine etwas niedrigere Emissionsintensität, die mit längerer Reaktionsdauer von 24 h in der

Wasserstoffperoxidlösung weiter abnimmt. Verglichen mit den Negativkontrollen zeigen die Messungen in Wasserstoffperoxidlösung prominente Emmisionsintensitäten, sodass nur teilweise eine Auflösung der Aggregate mit Nilrotfreisetzung vermutet wurde.

Eine Begründung könnte unvollständige Oxidation der Thioetherseitenketten innerhalb der $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Blöcke sein, sodass das Polymer seinen amphiphilen Charakter behält und sich die Aggregate bei unvollständiger Oxidation nicht auflösen. Die kann auf eine unzureichende Reaktionszeit oder eine zu geringe Stoffmenge Wasserstoffperoxid zurückgeführt werden. In weiteren Experimenten sollten die Reaktionsparameter angepasst werden, um möglicherweise eine vollständige Oxidation zu $\text{POxP}_{\text{Me-}b}$ - $\text{POxP}_{\text{EtSOMe}}$ und die Auflösung der Aggregate zu gewährleisten. Hierzu können beispielsweise die Reaktionszeit und die Wasserstoffperoxidkonzentration erhöht werden. In weiteren DLS-Messungen, sowie zusätzlichen Methoden wie TEM, SAXS oder WAXS können weitere Informationen über die Morphologie der Aggregate gesammelt werden. Die kritische Mizellenkonzentration der amphiphilen Blockcopolymeren kann über verschiedene Methoden wie Pyren-Assays oder Tensiometrie bestimmt werden.

5.3 Fazit

In Kapitel 5 wurde die Darstellung oxidationsresponsiver und amphiphiler Poly(aminoester)-Blockcopolymere durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation von *N*-acyleriten 1,4-Oxazepan-7-on beschrieben.

Die Polymerisationen wurden mit Benzylalkohol initiiert, von DBU einem Thioharnstoffderivat katalysiert und Polymere mit niedrigen Dispersitäten zwischen $\mathcal{D} = 1,10$ – $1,17$ erhalten. $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ wurde als oxidationsresponsives und hydrophobes Monomer zum Homopolymer $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ umgesetzt. Das oxidationsresponsive und amphiphile AB-Diblockcopolymer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b-\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ wurde aus hydrophilem OxP_{Me} und hydrophobem $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ mit Molekulargewichten von 4280 g/mol und 4530 g/mol und mit variierenden Stoffmengenanteilen von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ mit 15,4 % und 10,3 % dargestellt.

Die Thioethergruppen in den Polymerseitenketten von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ wurden mit 50 mM Wasserstoffperoxid in Methanol-Wasserlösung sowohl im Homopolymer als auch in den AB-Diblockcopolymeren erfolgreich zu Sulfoxiden oxidiert. NMR-Spektren der Polymere nach Oxidation zeigten keine ^1H -NMR-Signale der Protonen der Methylgruppe der Thioethergruppe mehr. Neue ^1H -NMR-Signale wurden den gebildeten Sulfoxiden zugeordnet. Die Oxidation wurde auch durch die Veränderung des Molekulargewichts der Polymerseitenkette mit MALDI-TOF-MS gemessen. Außerdem wurde durch die Oxidation der Thioethergruppen vom $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Homopolymer die Wasserlöslichkeit des Materials beobachtet. Die oxidierten Polymere hatten unverändert niedrige Dispersitäten zwischen $\mathcal{D} = 1,10$ – $1,22$. Im Vergleich zu $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ zeigten die GPC-Eluogramme der oxidierten Polymere eine Verschiebung der Signale hin zu höheren Elutionsvolumina.

Die Bildung von Polymeraggregaten in wässriger Lösung wurde anhand von DLS-Messungen des amphiphilen und oxidationsresponsiven $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}-b-\text{P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ gezeigt. In 0,25 mM Polymerlösung wurden Aggregate mit einem durchschnittlichen hydrodynamischen Durchmesser von 250 nm gebildet und die Aufnahme von Nilrot in die Polymeraggregate über Fluoreszenzmessungen beobachtet. Nach 24 h in wässriger 50 mM Wasserstoffperoxidlösung wurde ein schwächeres Fluoreszenzsignal erhalten, sodass eine unvollständige Oxidation der Thioethergruppen im $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ -Block mit geringer Freisetzung von hydrophobem Nilrot vermutet wurde.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass oxidationsresponsive und amphiphile Poly(aminoester)-Blockcopolymere mit $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ als Monomerbaustein zugänglich sind und die Oxidation der darin enthaltenen Thioethergruppen zu Sulfoxiden in 50 mM Wasserstoffperoxidlösung möglich ist. In zukünftigen Arbeiten kann die Selbstassemblierung in wässriger Lösung, sowie der Einschluss und die Freisetzung von hydrophobem Cargo in Polymeraggregaten von $\text{POxP}_{\text{Me}}-b-\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ weiter untersucht werden. Für die Freisetzung in Wasserstoffperoxidlösung könnten Reaktionsparameter wie die Reaktionszeit oder das Stoffmengenverhältnis von Thioethergruppen zu Wasserstoffperoxid angepasst werden, um eine vollständige Oxidation zu Sulfoxiden, und damit ein Auflösen der Polymeraggregate zu gewährleisten. Die Morphologie der Aggregate kann durch DLS-Messungen, sowie zusätzlichen Methoden wie TEM, SAXS oder WAXS weiter untersucht werden.

Kapitel 6

Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung (bio-)abbaubarer Polymermaterialien gewinnt sowohl aus ökologischer Sicht, aber auch mit Blick auf biologische und biomedizinische Anwendungen zunehmend an Relevanz. Eine abbaubare Polymerklasse stellen Poly(aminoester) dar, deren Materialeigenschaften und Funktionalität durch die Variation der Seitenketten verändert werden können. *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-on stellt eine der wenigen zyklischen Strukturen dar, die durch Ringöffnungspolymerisation zu definierten *N*-acylierten Poly(aminoestern) umgesetzt und als Baustein für den Aufbau präziser und funktionalisierter Polymerarchitekturen genutzt werden kann.

Diese Arbeit widmet sich der Synthese und Umsetzung von *N*-Acyl-1,4-oxazepan-7-on (OxP)-Derivaten zu amphiphilen und oxidationsresponsiven *N*-acylierten Poly(aminoester)-Blockcopolymeren durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation. Das Ziel ist es, das Spektrum darstellbarer und abbaubarer Poly(aminoester) durch neue Funktionalisierungsmöglichkeiten zu erweitern und deren Materialeigenschaften im Hinblick auf biologische und biomedizinische Anwendungen zu untersuchen.

In Kapitel 3 wird die Synthese von OxP-Derivaten sowohl über eine literaturbekannte als auch über eine neu entworfene Route diskutiert. Die neue Syntheseroute SR2 verläuft über die Herstellung von OxP_{TFA} als Monomervorläufer in einer dreistufigen Synthese ausgehend von 4-Piperidon. OxP_{TFA} wird anschließend zu verschiedenen OxPs acyliert, wobei neben Aryl- und Alkylresten auch oxidationsempfindliche Reste in die Monomere angebracht werden. Dabei stellt sich SR2 als effiziente Syntheseroute der Monomere heraus und liefert einheitlichere Ausbeuten als SR1, in der die Ausbeuten von den eingeführten Resten aufgrund der Reaktionsfolge stark variiert.

Daraufhin wird die Darstellung fünf unterschiedlicher OxPs durch organokatalytische Ringöffnungspolymerisation unter Verwendung von DBU und einem Thioharnstoffderivat zu ihren jeweiligen Homopolymeren mit Molekulargewichten zwischen $M_{n,NMR} = 4000\text{--}6000$ g/mol und mit niedrigen Dispersitäten von $D = 1,09\text{--}1,13$ beschrieben. Bei den POxPs handelt es sich um amorphe Polymere mit Glasübergangstemperaturen von $T_g = -12,8\text{--}4,6$ °C, wobei T_g mit zunehmender Kettenlänge der Polymerseitenketten sinkt. Die Polymerisation zeigt eine Kinetik erster Ordnung, bei welcher die Reaktionsgeschwindigkeit von der jeweiligen Monomerseitenkette beeinflusst wird.

Im letzten Abschnitt von Kapitel 3 werden Abbauersuche des wasserlöslichen POxP_{Me} und des wasserunlöslichen POxP_{But} in wässrigen und organischen Umgebungen diskutiert. Dabei wird in Experimenten über einen Zeitraum bis zu 50 Tagen die langsame Hydrolyse in PBS unabhängig von dem eingestellten pH-Wert beobachtet. In den vom Institut für Biotechnologie und Wirkstoff Forschung (IBWF) durchgeführten Abbauersuchen in enzymatischer Umgebung wird über 5 Tage keine Änderung des Molekulargewichts der Polymere beobachtet. Der vollständige Abbau erfolgt in organischer Natriumhydroxidlösung (0,25 M in Methanol) innerhalb einer Stunde.

Im darauffolgenden Kapitel 4 wird die Erweiterung der Synthese *N*-acylierter Poly(aminoester) hinsichtlich der Darstellung amphiphiler Blockcopolymere beschrieben. Das hydrophile Monomer OxP_{Me} und das hydrophobe Monomer OxP_{But} werden unter Verwendung von mono- und bifunktionellen Initiatoren zu den amphiphilen AB- und ABA-Blockcopolymeren POxP_{Me}-*b*-POxP_{But} bzw. POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me} umgesetzt. In den durchgeführten sequenziellen Polymerisationen zu POxP-Blockcopolymeren

werden definierten Strukturen mit Dispersitäten von $\mathcal{D} = 1,07-1,14$ und einer guten Kontrolle über die einzelnen Blocklängen im Polymer erhalten. Anhand der AB- und ABA-Blockcopolymeren werden erste Erkenntnisse über die notwendige Balance zwischen hydrophilen und hydrophoben Segmenten hinsichtlich der Wasserlöslichkeit und Aggregation der Strukturen in Wasser erlangt. Diese dienen als Anhaltspunkte für künftige Synthesen amphiphiler Strukturen.

Abschließend fließen in Kapitel 5 die Ergebnisse der beiden vorangegangenen Kapitel zusammen, in dem die Darstellung eines oxidationsresponsiven amphiphilen AB-Diblockcopolymeren behandelt wird. Das im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte und polymerisierte $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ wird sowohl als Homopolymer als auch als Segment eines AB-Diblockcopolymeren in 50 mM Wasserstoffperoxidlösung oxidiert. Dabei wird die Thioetherfunktion der Polymerseitenkette zum Sulfoxid oxidiert, wodurch ein wasserlösliches Polymer entsteht. Das AB-Diblockcopolymer $\text{POxP}_{\text{Me}}-b-\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ wird mit variierenden Stoffmengenanteilen von $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ mit 15,4 % und 10,3 % und mit niedrigen Dispersitäten von $\mathcal{D} = 1,10-1,17$ dargestellt. Die Oxidation zeigt keinen Einfluss auf die Dispersität der Polymere. In wässriger Lösung bildet 0,25 mM $\text{P}(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}-b-\text{P}(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ Polymeraggregate mit einem durchschnittlichen hydrodynamischen Durchmesser von 250 nm. Die Aggregate nehmen Nilrot auf und setzen es nach Einstellung der Lösung auf 50 mM Wasserstoffperoxidlösung innerhalb von 24 h unvollständig frei.

Aufbauens auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann eine Monomerbibliothek bestehend aus OxPs über eine erleichterte Synthese systematisch aufgebaut werden und zur Darstellung weiterer funktioneller *N*-acylierter Poly(aminoester) mit einstellbaren Materialeigenschaften oder responsivem Verhalten genutzt werden. Die synthetisierten Monomere $\text{OxP}_{\text{EtSMe}}$ und $\text{OxP}_{\text{Propylen}}$ können als funktionalisierbare Segmente in Copolymerstrukturen eingebaut werden. Wie in dieser Arbeit beschrieben wird, eignet sich $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ als oxidationsresponsives Polymer, könnte jedoch auch mit seinem nukleophilen Schwefelatomen in den Seitenketten für weitere Substitutionen verwendet werden.

Auf Grundlage der gezeigten Synthese amphiphiler PEAs über die sequenzielle Polymerisation können weitere Strukturen mit definierten Segmenten dargestellt werden. Als hydrophile Blöcke können neben den verwendeten POxP_{Me} und $\text{POxP}_{\text{EtSMe}}$ weitere hydrophile POxPs hergestellt werden. Alternativ könnte auf bekannte wasserlösliche Strukturen zurückgegriffen werden. Über den Aufbau der Polymersegmente könnten sich verschiedene in Wasser gelöste Aggregate oder Hydrogele ausbilden, sodass die Materialien als nicht-ionische Tenside oder zum Wirkstofftransport verwendet werden können. Um die Selbstassemblierung der amphiphilen Polymere genauer zu verstehen, sollten Parameter wie die kritische Mizellenkonzentration, die Morphologien und die Größe der Nanostrukturen untersucht werden. Zusätzlich sollte die Freisetzung von hydrophobem Cargo aus den oxidationsresponsiven amphiphilen AB-Blockcopolymeren weiter untersucht werden. Mit Hinblick auf potenzielle biologische Anwendungsbereiche sollte die biologische Abbaubarkeit der POxPs über einen längeren Zeitraum untersucht werden.

Kapitel 7

Experimental Procedures

7.1 Materials, Methods and Instrumentation

Reagents and Solvents

All operations involving air- and moisture-sensitive chemicals and materials were conducted in flame-dried glassware under an argon atmosphere using Schlenk technique or under an argon-filled glovebox (MBraun UNILAB, <0.1 ppm of O₂ and <0.1 ppm of H₂O). Therefore, dry solvents were utilized. Unless stated otherwise, all reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used as received. Dry solvents were purchased from *Thermo Fisher Scientific Inc.* Deuterated solvents were obtained from *Deutero GmbH*. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) was purified by stirring over CaH₂ for 1 hour, followed by distillation under reduced pressure and storage in the glovebox for subsequent use. pH values were measured with a METTLER TOLEDO® S220 *SevenCompact*[™] equipped with a MI-410 pH electrode from Microelectrodes Inc. Prior to use, the pH electrode was calibrated against certified buffer solutions.

All data were analyzed using *OriginPro 2022 9.9.0.225*, unless otherwise stated.

Flash Chromatography

Flash column chromatography was performed using columns containing silica gel (grain size: 40–63 μm; pore size: 60 Å). The solvent combinations used as the mobile phase were DCM/MeOH or CH/Ea. Solvent mixtures for use as the mobile phase were freshly prepared before use.

Thin Layer Chromatography

For qualitative analysis, thin layer chromatography on alumina sheets with a silica coating (pore size: 60 Å) was performed. The analytes were detected using either UV-light (λ = 254 nm) or staining reagents (potassium permanganate: 0.8 g, 200 mL ultra-pure water, 2.5 g NaHCO₃; ninhydrin: 0.1 g, 50 mL abs. ethanol, 1.5 mL acetic acid).

Nuclear Magnet Resonance (NMR) Spectroscopy

NMR experiments (¹H, ¹³C, HSQC, HMBC, ¹H-COSY) were conducted on a Bruker Avance II 400 or Avance III HD 300 spectrometer. The measurements were carried out at 274 K in deuterated solvents. Chemical shifts are reported in parts per million with respect to the residual solvent protons. For data analysis MestReNova V.14.3.2 by *Mestrelab Research S.L.* was used.

Size Exclusion Chromatography (SEC)

SEC measurements in THF were performed using an Agilent 1100 Series SEC system equipped with an SDV column set (10³/10⁵/10⁶ Å porosity) from *Polymer Standard Service GmbH*, RI and UV (254 nm) detectors. THF was used as the mobile phase with a flow rate of 1 mL min⁻¹ at 25 °C. Toluene was used as a reference for the baseline. Poly(methyl methacrylate) standards from *Polymer Standard Service GmbH* were used for calibration.

SEC measurements in DMF were performed using an Agilent 1100 Series SEC system equipped with a HEMA column set (300/100/40 Å), RI and UV (254 nm) detectors. DMF, containing 1 g mL⁻¹ lithium bromide, was used as the mobile phase with a flow rate of 1 mL min⁻¹ at 50 °C. Toluene was used as a

reference for the baseline. For calibration, Poly(methyl methacrylate) standards from *Polymer Standard Service GmbH* were used. For data analysis WinGPC UniChrom® (V. 8.33, Built 9050) software from *Polymer Standard Service GmbH* was used.

Mass Spectrometry

Characterization of small molecules were recorded on an Agilent 6545 QTOF-HRAM-MS using electrospray ionization (ESI). Polymers were characterized by matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS) using a Bruker autoflex maX MALDI-TOF-MS/MS and *trans*-2-[3-(4-*tert*-Butylphenyl)-2-methyl-2-propenylidene]malononitril (DCTB) as the matrix in chloroform and potassium trifluoroacetate as ionizing agent.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Thermal analyses were conducted using a DSC 250 from *TA Instruments* with an RCS 90 compressor, calibrated with an indium and *n*-octane standard. A minimum of 5 mg polymer was weighed in a pan and then sealed. All measurements were performed under a nitrogen atmosphere. Two heating and one cooling cycle were performed. To remove any thermal history the samples were heated before the analysis by using a ramp of 10 °C min⁻¹ to 120 °C. The measurement was conducted in a temperature range from -90 °C to 120 °C with a heating rate of 10 °C min⁻¹. The glass transition temperature (T_g) values were determined from the second heating cycle. For data analysis TRIOS (V. 5.5.1.5) from *TA Instruments* was used.

A detailed description of the temperature ranges conducted during the measurement is as follows: Heating ramp to 120 °C with (10 °C min⁻¹), isothermal 5 min, cooling ramp to -90 °C (10 °C min⁻¹), isothermal 10 min, heating ramp to 120 °C with (10 °C min⁻¹).

Dynamic Light Scattering (DLS)

Single-angle DLS measurements were performed at 25 °C using a Malvern Zetasizer NanoZS with a 633 nm He/Ne laser at a fixed scattering angle of 173°.

For the measurements of amphiphilic polymer samples in water, polymer solutions were prepared in deionized and purified water using a PURELAB® flex 4 purification system by *Veolia Water Solutions & Technologies*. For sample preparation 0.5 mM polymer stock solutions were prepared and further diluted to achieve concentrations up to 0.005 mM. Polymer solution (1 mL) was transferred into disposable 1.5 mL polystyrene cuvette (12.5x12.5x45 mm) to perform the measurements.

Fluorescence Spectroscopy

Fluorescence measurements were performed on a Perkin Elmer FL 6500 Fluorescence Spectrophotometer at room temperature, using Starna 26.40 quartz cuvettes with a path length of 10 mm.

Kinetic Experiment of OxP_{Boc} Deprotection with TFA

OxP_{Boc} (100 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) was dissolved in a TFA in DCM solution (7 eq., 500 μ L, 50 % v/v) and stirred at room temperature. Aliquots containing 12 mg of dissolved material were removed after 5, 10, 30, 45, 60, 120 minutes and 20 hours. The solvent was evaporated immediately under reduced pressure at room temperature. The samples were characterized by ¹H NMR spectroscopy.

Kinetic Experiments for organocatalytic ROP Homopolymerization

Kinetic polymerization experiments toward OxP homopolymers were carried out using organocatalytic ROP in an argon-filled glovebox at room temperature. Kinetic experiments were conducted using the OxP monomers OxP_{Me}, OxP_{But}, OxP_{EtSMe} and OxP_{Propylene}.

In a 1.5 mL glass vial equipped with a magnetic stir bar and screw cap, the monomer (30 eq.) was dissolved in dry solvent (DCM or toluene). In a separate glass vial, DBU (3 eq.), TU (3 eq.), and the initiator BnOH (1 eq.) were dissolved in the same dry solvent (DCM or toluene). The amount of solvent was calculated to achieve a final monomer concentration of [Monomer]₀ = 1 M. After 5 minutes, the initiator-catalyst solution was added to the monomer solution to start the polymerization, and the mixture was stirred at room temperature. Aliquots of the reaction were taken after set reaction times ranging from 1 min to 100 min and were quenched by adding benzoic acid. The solvent of the samples was removed, and the samples were characterized via ¹H NMR spectroscopy and GPC. The semilogarithmic kinetic plot was visualized by plotting ln(M₀/M_t) against the reaction time.

In an exemplary reaction for the kinetic measurement of the OxP_{But} polymerization in DCM the following quantities were used: OxP_{But} (115 mg, 0.58 mmol, 30 eq.), DBU (9 μ L, 9 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), TU (21 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), BnOH (2 μ L, 2 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) and DCM (568 μ L). Aliquots were taken after 1, 10, 20, 30, 40 and 90 minutes.

Degradation of OxP Homopolymer

Hydrolysis in PBS Buffer at neutral pH

A stock solution of POxP_{Me} in DCM (*c* = 10 mg/mL) was prepared and 1 mL of the solution was placed into a series of 1.5 mL glass vials. The solvent was removed under reduced pressure to obtain thin polymer layers in the vials. 1 mL of phosphate-buffered saline (PBS) (pH = 7.4) was added to each vial, yielding a set of 1 wt. % polymer solutions. The vials were closed with screw caps and shaken at 37 °C and 450 rpm, using an IKA MATRIX Orbital Delta Plus thermoshaker. At set time intervals, one vial was removed, the solvent was removed by freeze-drying. The remaining material was analyzed via ¹H NMR spectroscopy and SEC.

Hydrolysis in PBS Buffer at acidic and alkaline pH

The pH of PBS (pH = 7.4) was adjusted using HCl and NaOH solutions, to obtain PBS stock solutions at pH = 11.1 and pH = 3.9. Stock solutions of POxP_{Me} and POxP_{But} in DCM (*c* = 10 mg/mL) were prepared. In a series of 1.5 mL glass vials, 1 mL of polymer stock solution was transferred. The solvent was removed under reduced pressure, to obtain thin polymer layers in the vials. 1 mL of PBS stock solution (pH = 3.9

or pH = 11.1) was transferred to the glass vials to obtain a 1 wt. % polymer content. The vials were closed with screw caps and shaken at 37 °C and 400 rpm, using an *IKA MATRIX* Orbital Delta Plus thermoshaker. At set time intervals vials were removed and the solvent removed by freeze-drying. The remaining material analyzed via ^1H NMR spectroscopy and SEC.

Degradation in Organic Solvent under accelerated Conditions

In 1.5 mL glass vials, POxP_{Me} or POxP_{But} was dissolved in 1 mL of either a 0.25 M NaOH in MeOH or MeOH/THF (50/50 % v/v) solution to achieve a final polymer concentration of 10 mg/mL. Additionally, POxP_{But} was dissolved in 1 mL of a 50 mM NaOH in MeOH/THF (50/50 % v/v) solution to achieve a final polymer concentration of 10 mg/mL. The vials were closed with screw caps and shaken at 25 °C and 400 rpm, using an *IKA MATRIX* Orbital Delta Plus thermoshaker. After 1 h the solvent was removed under reduced pressure and the remaining material was analyzed via ^1H NMR spectroscopy and SEC.

Enzymatic Degradation

Tab. 7.1 Fungal cultures und enzyme mid used for degradation experiments

Abbreviation	Name (strain designation)
A. nidulans	<i>Aspergillus nidulans</i>
Asp	<i>Aspergillus oryzae</i> , RIB40 (ATCC 42149)
Tri	<i>Trichoderma atroviride</i> , SC1 (CBS 122089)
P14	<i>Alternaria alternata</i> (IBWF-Stamm)
P18	<i>Penicillium crustosum</i> (current name: <i>Penicillium solitum</i>) (IBWF 107-09)
P23	<i>Alternaria alstroemeriae</i> (IBWF 0322-K)
VinoTaste	Novozymes VinoTaste® Pro

Polymer samples of POxP_{Me} and POxP_{But} were prepared to achieve a minimum amount of 10 mg of polymer for each experiment. The fungal cultures were stored on yeast-maltose-glucose (YMG) agar plates (4 g/L yeast extract, 10 g/L malt extract, 10 g/L glucose, pH = 5.0). Ten agar plugs from each culture were transferred to 250 mL YMG liquid medium and the Erlenmeyer flasks were incubated at a shaker (120 rpm, 27°C) for 5 days. Afterwards, 4 mL of filtrate was added to each polymer sample to test the enzymatic activities. The culture filtrates and the samples were mixed in 24-deepwell plates and incubated at a shaker (120rpm, 27°C) for 0, 24, 48 and 120 h, respectively. VinoTaste® Pro enzymes were premixed (5 mg/mL) in sterile distilled water and added to the polymer sample incubated at a shaker (120rpm, 27°C) for 0, 24 and 48 h, respectively.

The reaction samples were transferred to 2 mL or 14 mL tubes. Undissolved polymer residue from the 24-deepwell plates was dissolved using methanol and transferred to the same tubes. The samples were freeze-dried using a Christ Delta 2-24 LSC plus.

Measurement of Nile red encapsulation and release in aqueous solution of $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ by Fluorescence Spectrometry

The encapsulation of Nile red into the amphiphilic and oxidation-responsive polymer $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ in water was detected via fluorescence spectroscopy. An aqueous solution containing 0.25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ and 1.5 μM Nile red was prepared using deionized and purified water with a PURELAB® flex 4 purification system by *Veolia Water Solutions & Technologies*. A control sample was prepared containing 1.5 μM Nile red in ultrapure water. The samples were shaken at 25 °C and 450 rpm for 16 h before the measurements. 100 μL of the samples were transferred into a quartz cuvette that was washed with methanol and dried before. The excitation wavelength was set to $\lambda_{\text{ex}} = 550$ nm, and the emission spectra were recorded from $\lambda_{\text{em}} = 560\text{--}750$ nm. The following instrument parameters were selected: Excitation wavelength = 550 nm, excitation slit = 5 nm, emission slit = 5 nm, emission scan speed = 60 nm min⁻¹, data interval = 0.1 nm, flash power 120 kW, frequency 50 Hz.

For the Nile red release test, 0.3 mL of the aqueous solution containing 0.25 mM $P(\text{OxP}_{\text{Me}})_{25}\text{-}b\text{-}P(\text{OxP}_{\text{EtSMe}})_3$ and 1.5 μM Nile red solution were adjusted to have 50 mM H₂O₂. The sample was shaken at 25 °C with 450 rpm. After 7 h and 24 h, 100 μL of the sample was removed to measure the fluorescence absorbance.

7.2 General Experimental Procedures (GEP)

Acylation of 1,4-Oxazepan-7-one Trifluoroacetate Salt (OxP_{TFA}) towards 4-Acylated-1,4-oxazepan-7-ones (OxPs) (GEP-1)

OxP_{TFA} (1.0 eq.) and K₂CO₃ (3.0 eq.) were stirred in DCM at room temperature under Argon atmosphere. The corresponding acyl chloride (2.0 eq.) was added, and the reaction stirred for 16 h. The heterogeneous mixture was filtered, and the solvent removed under reduced pressure to obtain the crude material. The crude material was purified by silica gel chromatography.

Synthesis Procedure for Poly(4-acylated-1,4-oxazepan-7-one) P(OxP) Homopolymers (GEP-2)

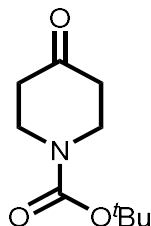
Polymerizations were carried out in an argon-filled glovebox (*MBraun* UNILAB, <0.1 ppm of O₂ and <0.1 ppm of H₂O) at room temperature. In a 1.5 mL/20 mL glass vial equipped with a magnetic stir bar and screw cap, monomer (30 eq.) was dissolved in dry solvent (DCM or toluene). In a separate glass vial, DBU (3 eq.), TU (3 eq.) and the initiator BnOH (1 eq.) were dissolved in the same dry solvent (DCM or toluene). The amount of solvent was calculated to achieve a final monomer concentration of [Monomer]₀ = 1 M. After 5 minutes, the initiator-catalyst solution was added to the monomer solution to start the polymerization. The mixture was stirred for 80–100 minutes at room temperature and quenched by adding benzoic or acetic acid. As reaction control, a sample was collected and characterized after removing the solvent. The final polymer was obtained by precipitating twice in cold diethyl ether and drying under reduced pressure.

Synthesis Procedure for AB Diblock Copolymers from 4-acylated-1,4-oxazepan-7-ones (OxPs) (GEP-3)

Polymerizations toward AB diblock copolymers with varying POxP blocks length were carried out in an argon-filled glovebox (*MBraun* UNILAB, <0.1 ppm of O₂ and <0.1 ppm of H₂O) at room temperature. In 1.5 mL/20 mL glass vials equipped with a magnetic stir bar and screw cap, monomer A was dissolved in dry DCM. In a separate glass vial, DBU (3 eq.), TU (3 eq.) and the initiator BnOH (1 eq.) were dissolved in dry DCM. The amount of solvent was calculated to achieve a final monomer concentration of [Monomer]₀ = 1 M. After 5 minutes, the initiator-catalyst solution was added to the monomer solution, to start the polymerization. The mixture was stirred for 90 minutes, and monomer B dissolved in a minimal amount of DCM was added. The mixture was stirred for another 90 minutes and quenched by adding benzoic or acetic acid. As reaction control, a sample was collected and characterized after removing the solvent. The final polymer was obtained by precipitating twice in cold diethyl ether and drying under reduced pressure.

7.3 Monomer and Catalyst Synthesis

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-piperidone (P_{Boc})

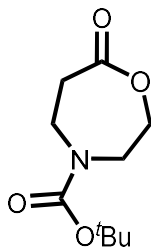


4-Piperidone monohydrate hydrochloride (20.0 g, 0.13 mol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (21.6 g, 0.16 mol, 1.2 eq.) were dissolved in water (150 mL). Boc_2O (31.3 g, 0.14 mmol, 1.1 eq.) was dissolved in THF (50 mL) and added dropwise to the aqueous solution, stirring at room temperature. After 16 h, the yellow solution was extracted three times with Et_2O . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure.

Yield: 25.9g (0.13 mol, quant.), colorless solid.

MF: $C_{10}H_{17}NO_3$ **MW:** 199.2500 g/mol [199.1208].

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ / ppm = 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 4H, 2x CH_2N), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 4H, 2x CH_2CO), 1.47 (s, 9H, CH_3).

4-tert-Butyloxycarbonyl-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{Boc})

m-CPBA (43.8 g, 0.20 mol, 1.5 eq.) was dissolved in DCM (200 mL). **P_{Boc}** (25.9 g, 0.13 mol, 1.0 eq.) was dissolved in DCM (50 mL) and added dropwise while cooling. After complete addition, the reaction was stirred at room temperature for 16 h. The formed colorless precipitate was removed and another portion of *m*-CPBA (9.0 g, 0.04 mol, 0.3 eq.) was added to the reaction solution. After stirring at room temperature for 16 h, the formed colorless precipitate was removed. Saturated sodium thiosulfate solution was added, and the mixture was stirred for 30 min. The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO₃ solution and water, dried over Na₂SO₄ and filtered. After removing the solvent under reduced pressure, the crude product was obtained as a colorless, slightly yellow solid. Purification by silica gel chromatography (CH:EA=1:1) yields the desired product.

Yield: 17.9 g (0.08 mol, 64%), colorless solid.

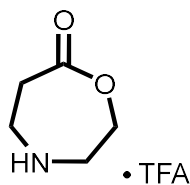
MF: C₁₀H₁₇NO₄ **MW:** 215.2490 g/mol [215.1158].

R_F: 0.50 (SiO₂, CH:EA=1:1)

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 238.1049 (calc. 238.1050), [2M+MeOH+Na]⁺ 485.2466 (calc. 485.2470).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 4.26–4.24 (m, 2H, COOCH₂), 3.78–3.76 (m, 2H, COOCH₂CH₂N), 3.67–3.64 (m, 2H, NCH₂CH₂COO), 2.81–2.79 (m, 2H, CH₂COO), 1.47 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.97 (C-7), 154.45 (C=O^{Boc}), 81.14 (C_q^{Boc}), 69.57 (C-2), 47.52 (C-3), 40.91 (C-5), 37.63 (C-6), 28.44 (CH₃^{Boc}).

1,4-Oxazepan-7-one trifluoroacetate salt (OxP_{TFA})

OxP_{Boc} (5.0 g, 0.02 mol, 1.0 eq.) and a solution of TFA in DCM (50% v/v, 25 mL) were stirred for 45 min at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure, yielding a yellow oil. Suspending in DCM and precipitating twice in cold Et₂O yield a colorless solid. The supernatant was removed, and the solid was dried under reduced pressure.

Yield: 5.1 g (0.02 mmol, 95%), colorless solid.

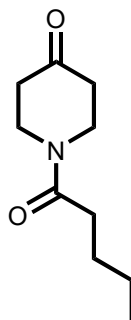
MF: C₇H₁₀F₃NO₄ **MW:** 229.1552 g/mol_{TFA salt} [229.0562]_{TFA salt}

MW: 115.1320 g/mol_{1,4-Oxazepan-7-one} [115.0633]_{1,4-Oxazepan-7-one}

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 116.0709 (calc. 116.0706).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 294 K) δ/ppm = 4.46–4.44 (m, 2H, COOCH₂), 3.44–3.42 (m, 2H, COOCH₂CH₂N), 3.33–3.30 (m, 2H, NCH₂CH₂COO), 2.98–2.95 (m, 2H, CH₂COO).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 294 K) δ / ppm = 172.40 (C-7), 63.92 (C-2), 46.47 (C-3), 39 (C-5, under DMSO-signal), 31.81 (C-6).

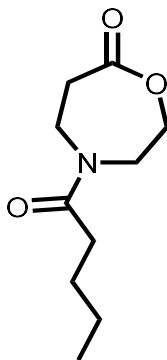
1-Pentanoyl-4-piperidone (P_{But})

4-Piperidone monohydrate hydrochloride (3.0 g, 19.53 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (8.1 g, 58.59 mmol, 3.0 eq.) were vigorously stirred in DCM (50 mL) under Argon atmosphere. After 5 minutes, pentanoyl chloride (4.7 g, 4.6 mL, 39.06 mmol, 2.0 eq.) in DCM (100 mL) was added dropwise and the reaction was stirred 20 h at room temperature. The reaction was quenched by adding 1 M NaOH solution (60 mL) while stirring for 30 minutes under ice cooling. The organic phase was collected, and the aqueous phase was extracted three times using DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired product.

Yield: 2.6 g (14.07 mmol, 72%), yellow oil.

MF: $C_{10}H_{17}NO_2$ **MW:** 183.2510 g/mol [183.1259].

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ /ppm = 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH_2N), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2N), 2.49–2.43 (m, 4H, 2x CH_2CO), 2.43–2.38 (m, 2H, CH_2^α), 1.70–1.59 (m, 2H, CH_2^β), 1.38 (h, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H, CH_2^γ), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3).

4-Pentanoyl-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{But})Synthesis from P_{But}:

m-CPBA (4.7 g, 27.24 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in DCM (40 mL). P_{But} (2.6 g, 14.07 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in DCM (5 mL) and added dropwise while cooling. After complete addition, the reaction was stirred at room temperature for 16 h. The formed colorless precipitate was removed and a second portion of *m*-CPBA (3.1 g, 14.07 mmol, 1.0 eq.) was added to the reaction solution. After stirring at room temperature for 16 h the formed colorless precipitate was removed. Saturated sodium thiosulfate solution was added and stirred for 30 min. The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO₃ solution and water, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH:EA=1:3) to obtain the desired product.

Yield: 1.1 g (5.42 mmol, 39%), yellow oil.

Synthesis from OxP_{TFA}:

The compound was synthesized according to **GEP-1**, using OxP_{TFA} (1.0 g, 4.36 mmol, 1.0 eq.), K₂CO₃ (1.8 g, 13.09 mmol, 3.0 eq.), pentanoyl chloride (1.1 g, 8.73 mmol, 2.0 eq.) and DCM (20 mL). The crude material was purified by silica gel chromatography (CH:EA=1:3).

Yield: 517 mg (2.59 mmol, 59%), colorless oil.

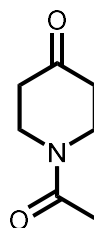
MF: C₁₀H₁₇NO₃ **MW:** 199.2500 g/mol [199.1208].

R_F: 0.30 (SiO₂, CH:EA=1:3)

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 200.1283 (calc. 200.1281), [M+Na]⁺ 222.1104 (calc. 222.1100), [M+K]⁺ 238.0841 (calc. 238.0840)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 4.27–4.23 (m, 2H, COOCH₂), 3.94–3.65 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2.84–2.78 (m, 2H, CH₂COO), 2.39–2.31 (m, 2H, CH₂^α), 1.64–1.56 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂^β), 1.35 (h, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂^γ), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.65 (C-7^b), 173.23 (C-7^a), 172.11 (C=O^{Acetyl}), 69.67 (C-2^a), 69.10 (C-2^b), 49.40 (C-3^b), 45.65 (C-3^a), 42.83 (C-5^a), 38.79 (C-5^b), 38.04 (C-6^a), 36.99 (C-6^b), 33.40 (C^{α,b}), 33.08 (C^{α,a}), 27.47 (C^β), 22.64 (C^γ), 13.99 (CH₃).

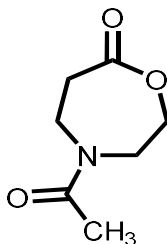
1-Acetyl-4-piperidone (P_{Me})

4-Piperidone monohydrate hydrochloride (3.0 g, 19.53 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (8.1 g, 58.59 mmol, 3.0 eq.) were vigorously stirred in DCM (50 mL) under Argon atmosphere. After 5 minutes acetyl chloride (3.1 g, 2.8 mL, 39.06 mmol, 2.0 eq.) in DCM (100 mL) was added dropwise and the reaction was stirred 20 h at room temperature. The reaction was quenched by adding 1M NaOH solution (60 mL) while stirring for 30 minutes under ice cooling. The organic phase was collected, and the aqueous phase was extracted three times using DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired product.

Yield: 2.3 g (16.29 mmol, 83%), yellow oil.

MF: $C_7H_{11}NO_2$ **MW:** 141.1700 g/mol [141.0790].

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ /ppm = 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH_2N), 3.74 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH_2N), 2.50–2.44 (m, 4H, 2x CH_2CO), 2.17 (s, 3H, CH_3).

4-Acetyl-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{Me})

Synthesis from **P_{Me}**:

m-CPBA (1.2 g, 5.34 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in DCM (10 mL). **P_{Me}** (0.5 g, 3.54 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in DCM (5 mL) and added dropwise while cooling. After complete addition the reaction was stirred at room temperature for 16 h. Saturated sodium thiosulfate solution was added and stirred for 30 min. The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO₃ solution and water, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (DCM:MeOH=20:1) to obtain the desired product.

Yield: 145 mg (0.92 mmol, 26%), colorless solid.

Synthesis from **OxP_{TFA}**:

The compound was synthesized according to **GEP-1**, using **OxP_{TFA}** (2.0 g, 8.73 mmol, 1.0 eq.), K₂CO₃ (3.6 g, 26.18 mmol, 3.0 eq.), acetyl chloride (1.4 g, 17.46 mmol, 2.0 eq.) and DCM (40 mL). The crude material was purified by silica gel chromatography (DCM:MeOH=20:1).

Yield: 1.0 g (6.59 mmol, 58%), colorless solid.

MF: C₇H₁₁NO₃ **MW:** 157.1690 g/mol [157.0739].

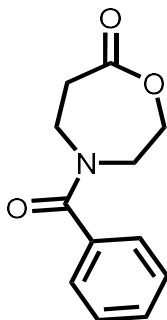
R_F: 0.22 (SiO₂, DCM:MeOH=20:1)

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 158.0812 (calc. 158.0812), [M+Na]⁺ 180.0631 (calc. 180.0631).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 4.31–4.25 (m, 2H, COOCH₂), 3.96–3.66 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2.87–2.80 (m, 2H, CH₂COO), 2.18–2.15 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H, CH₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 4.31–4.29 (m, 1H, COOCH₂^b), 4.27–4.25 (m, 1H, COOCH₂^a), 3.96–3.94 (m, 1H, COOCH₂CH₂N^a), 3.84–3.82 (m, 1H, NCH₂CH₂COO^b), 3.79–3.77 (m, 1H, COOCH₂CH₂N^b), 3.69–3.66 (m, 1H, NCH₂CH₂COO^a), 2.87–2.84 (m, 1H, CH₂COO^a), 2.83–2.80 (m, 1H, CH₂COO^b), 2.18–2.15 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.52 (C-7^b), 173.11 (C-7^a), 169.43 (C=O^{Acetyl}), 69.51 (C-2^a), 68.94 (C-2^b), 50.23 (C-3^b), 45.51 (C-3^a), 43.65 (C-5^a), 38.67 (C-5^b), 37.89 (C-6^a), 36.87 (C-6^b), 21.87 (CH₃^b), 21.53 (CH₃^a).

4-Benzoyl-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{Ph})

4-Piperidone monohydrate hydrochloride (3.5 g, 22.79 mmol, 1.0 eq.) and K₂CO₃ (9.4 g, 68.35 mmol, 3.0 eq.) were stirred vigorously in DCM (100 mL) under an argon atmosphere. After 5 minutes, benzoyl chloride (4.1 g, 34.18 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise and the reaction was stirred for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by adding 1 M NaOH solution (60 mL) and stirring for 30 minutes under ice cooling. The organic phase was collected, and the aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure yielded a yellow oil.

m-CPBA (6.6 g, 29.29 mmol, 1.5 eq.) was dissolved in DCM (40 mL). The yellow oil was dissolved in DCM (20 mL) and was added dropwise while cooling. After complete addition the reaction was stirred at room temperature for 16 h. The formed colorless precipitate was removed and a second portion of *m*-CPBA (2.2 g, 9.77 mmol, 0.5 eq.) was added to the reaction solution. After stirring at room temperature for 16 h, the formed colorless precipitate was removed. Saturated sodium thiosulfate solution was added and stirred for 30 min. The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO₃ solution and water, dried over Na₂SO₄ and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (CH:EA=1:3) to obtain the desired product.

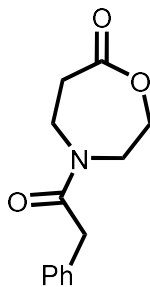
Yield: 2.9 g (13.14 mmol, 67%), yellow solid.

MF: C₁₂H₁₃NO₃ **MW:** 219.2400 g/mol [219.0895].

R_F: 0.18 (SiO₂, CH:EA=1:3)

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+MeOH+H]⁺ 252.1234 (calc. 252.1230), [M+MeOH+Na]⁺ 274.1054 (calc. 274.1050).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 7.54–7.38 (m, 5H, Ar-*H*), 4.33 (brs, 2H, COOCH₂), 4.00–3.80 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2.85 (brs, 2H, CH₂COO).

4-(2-Phenylacetyl)-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{Bn})

The compound was synthesized according to **GEP-1**, using **OxP_{TFA}** (100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.), K_2CO_3 (180 mg, 1.31 mmol, 3.0 eq.), phenylacetyl chloride (102 mg, 0.65 mmol, 1.5 eq.) and DCM (20 mL). The crude material was purified by silica gel chromatography (DCM:MeOH=25:1).

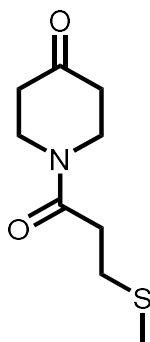
Yield: 64 mg (0.27 mmol, 58%), colorless oil.

MF: $C_{13}H_{15}NO_3$ **MW:** 233.2670 g/mol [233.1052].

R_F: 0.6 (SiO₂, DCM:MeOH=20:1)

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: $[M+H]^+$ 234.1119 (calc. 234.1125), $[M+Na]^+$ 256.0938 (calc. 256.0944), $[M+NH_4]^+$ 251.1386 (calc. 251.1390).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.41–7.25 (m, 5H, Ar-*H*), 4.24–3.63 (m, 6H, COOCH₂, N(CH₂)₂, CH₂-Ph), 2.75–2.73 (m, 1H, CH₂COO), 2.40–2.37 (m, 1H, CH₂COO).

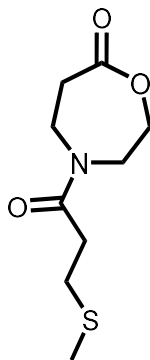
1-(3-Methylthio)propanoyl-4-piperidone (P_{EtSMe})

4-Piperidone monohydrate hydrochloride (3.8 g, 24.96 mmol, 1.0 eq.) and K_2CO_3 (10.3 g, 74.89 mmol, 3.0 eq.) were vigorously stirred in DCM (50 mL) under an Argon atmosphere. After 5 minutes, 3-(methylthio)propionyl chloride (3.5 g, 24.96 mmol, 1.0 eq.) in DCM (50 mL) was added, and the reaction was stirred for 20 h at room temperature. The reaction was quenched by adding 1M NaOH solution (60 mL) and stirring for 30 minutes under ice cooling. The organic phase was collected, and the aqueous phase was extracted three times using DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . Filtration and evaporation of the solvent under reduced pressure yielded the desired product.

Yield: 1.9 g (9.53 mmol, 38%), yellow oil.

MF: $C_9H_{15}NO_2S$ **MW:** 201.2840 g/mol [201.0823].

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ /ppm = 3.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2N), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH_2N), 2.85–2.82 (m, 2H, CH_2^β), 2.71–2.67 (m, 2H, CH_2^α), 2.51–2.45 (m, 4H, 2x CH_2CO), 2.13 (s, 3H, CH_3).

4-(3-Methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{EtSMe})

The compound was synthesized according to **GEP-1**, using **OxP_{TFA}** (2.5 g, 10.01 mmol, 1.0 eq.), K₂CO₃ (4.5 g, 32.73 mmol, 3.0 eq.), 3-(methylthio)propionyl chloride (3.0 g, 21.82 mmol, 2.0 eq.) and DCM (50 mL). The crude material was purified by silica gel chromatography (CH:EA=1:3).

Yield: 1.3 (5.93 mmol, 54%), colorless oil.

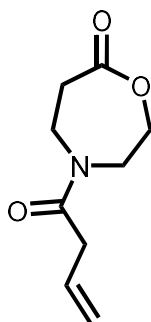
MF: C₉H₁₅NO₃S **MW:** 217.2830 g/mol [217.0773].

R_F: 0.20 (SiO₂, CH:EA=1:3)

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 218.0841 (calc. 218.0846), [M+Na]⁺ 240.0664 (calc. 240.0665), [M+K]⁺ 256.0402 (calc. 256.0405).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 4.32–4.25 (m, 2H, COOCH₂), 3.97–3.67 (m, 4H, N(CH₂)₂), 2.87–2.79 (m, 4H, CH₂COO, CH₂^β), 2.70–2.61 (m, 2H, CH₂^α), 2.13 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.45 (C-7^b), 173.07 (C-7^a), 170.28 (C=O^{Acetyl}), 69.47 (C-2^a), 68.90 (C-2^b), 49.29 (C-3^b), 45.85 (C-3^a), 42.74 (C-5^a), 38.96 (C-5^b), 37.85 (C-6^a), 36.84 (C-6^b), 33.53 (C^{α,a}), 33.18 (C^{α,b}), 29.76 (C^β), 16.14 (CH₃).

4-(But-3-enoyl)-1,4-oxazepan-7-one (OxP_{Propylene})

3-Butenoic acid (281 mg, 3.27 mmol, 1.0 eq.) and thionyl chloride (0.5 g, 4.25 mmol, 1.3 eq.) were stirred at 70 °C for 1 h to form 3-butenoyl chloride. Evolving HCl gas was trapped in a water-filled beaker connected to the apparatus. Residues of thionyl chloride were removed under reduced pressure, yielding a yellow to brown liquid.

OxP_{TFA} (0.75 g, 3.27 mmol, 1.0 eq.) and K₂CO₃ (1.4 g, 9.82 mmol, 3.0 eq.) were stirred in DCM (15 mL) at room temperature under an Argon atmosphere. Freshly prepared 3-butenoyl chloride was added dropwise via syringe. The reaction was stirred for 16 h at room temperature. The heterogeneous mixture was filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to obtain the crude material. The crude material was purified by silica gel chromatography to yield the final product.

Yield: 0.4 g (2.24 mmol, 69%), colorless oil.

MF: C₉H₁₃NO₃ **MW:** 183.2070 g/mol [183.0895].

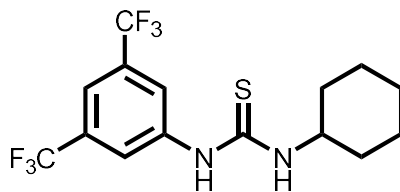
TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 184.0966 (calc. 184.0968), [M+Na]⁺ 206.0785 (calc. 206.0787)

R_F: 0.21 (SiO₂, CH:EA=1:3)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 5.99–5.87 (m, 1H, CH), 5.23–5.15 (m, 2H, CHCH₂), 4.27–4.25 (m, 2H, COOCH₂), 3.96–3.66 (m, 4H, N(CH₂)₂), 3.23–3.18 (m, 2H, CH₂^α), 2.85–2.79 (m, 2H, CH₂COO).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.55, 173.13 (C-7), 169.95, 169.85 (C=O^{Acetyl}), 130.93 (C^β), 118.75 (C^γ), 69.48, 69.03 (C-2), 49.63, 45.72 (C-3), 43.08, 39.14 (C-5), 38.91, 38.84 (C^α), 37.89, 36.86 (C-6).

1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-cyclohexyl-thiourea (TU)



Cyclohexylamine (174 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in DCM (1.3 mL) and stirred while cooling, using a water bath. 3,5-Bis-(trifluoromethyl)-phenyl isothiocyanate (476 mg, 1.75 mmol, 1.0 eq.) was added dropwise. After complete addition, the reaction stirred at room temperature for 5 minutes. The colorless precipitate was filtered, washed with *n*-pentane and dried under reduced pressure.^[158]

Yield: 512 mg (1.57 mmol, 90%), colorless solid.

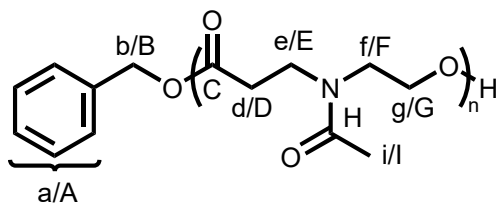
MF: C₁₅H₁₆F₆N₂S **MW:** 370.3574 g/mol [370.0938].

TOF-MS (ESI, pos.), *m/z*: [M+H]⁺ 371.1011 (calc. 371.1011).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.89 (bs, 1H, Ar-NH), 7.75–7.71 (m, 3H, Ar-H), 6.00 (bs, 1H, Cy-NH), 4.19 (bs, 1H, NCy-CH), 2.11–2.06 (m, 2H, Cy-H), 1.74–1.60 (m, 3H, Cy-H), 1.50–1.36 (m, 2H, Cy-H), 1.28–1.13 (m, 3H, Cy-H).

7.4 Polymerization Procedures

Poly(4-acetyl-1,4-oxazepan-7-one) / P(OxP_{Me})



Polymerizations towards POxP_{Me} were conducted according to **GEP-2**.

In an exemplary reaction, OxP_{Me} (205 mg, 1.31 mmol, 30 eq.), DBU (19 μ L, 20 mg, 0.13 mmol, 3 eq.), TU (48 mg, 0.13 mmol, 3 eq.), BnOH (4.5 μ L, 4.7 mg, 0.04 mmol, 1 eq.) and DCM (1281 μ L) were utilized, with a reaction time of 90 minutes.

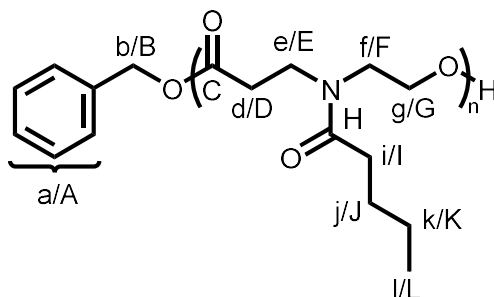
$$M_{n,NMR} = 4040 \text{ g/mol}$$

$$M_{n,GPC} \text{ (DMF)} = 3720 \text{ g/mol}$$

$$D = 1.10$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.37–7.33 (m, CH^a), 5.11 (d, J = 8.8 Hz, CH₂^b), 4.22–4.19 (m, CH₂^g), 3.64–3.54 (m, CH₂^e, CH₂^f), 2.65–2.60 (m, CH₂^d), 2.13–2.10 (m, CH₃ⁱ).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 172.00 (C^c), 171.33 (C^h), 171.24 (C^h), 170.96 (C^h), 170.80 (C^h), 128.73 (C^a), 128.61 (C^a), 128.47 (C^a), 66.62 (C^b), 62.45 (C^g), 61.99 (C^g), 48.19 (C^f), 48.06 (C^f), 45.23, 44.82, 44.59 (C^e, C^f), 42.50 (C^e), 33.75 (C^e), 33.61 (C^d), 32.72 (C^d), 21.73 (Cⁱ), 21.68 (Cⁱ), 21.56 (Cⁱ).

Poly(4-pentanoyl-1,4-oxazepan-7-one) / P(OxP_{But})

Polymerizations towards POxP_{But} were conducted according to **GEP-2**.

In an exemplary reaction, OxP_{But} (115 mg, 0.58 mmol, 30 eq.), DBU (9 μ L, 9 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), TU (21 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), BnOH (2 μ L, 2 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) and DCM (568 μ L) were utilized, with a reaction time of 90 minutes.

$M_{n,NMR} = 4490$ g/mol

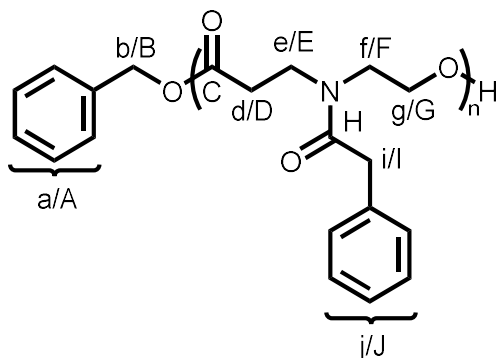
$M_{n,GPC}$ (THF) = 3870 g/mol

$\bar{D} = 1.09$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.35–7.33 (m, CH^a), 5.11 (d, $J = 9.4$ Hz, CH₂^b) 4.20–4.17 (m, CH₂^g), 3.63–3.54 (m, CH₂^e, CH₂^f), 2.60–2.52 (m, CH₂^d), 2.32–2.29 (m, CH₂ⁱ), 1.61–1.55 (m, CH₂^l), 1.37–1.32 (m, CH₂^k), 0.93–0.88 (m, CH₃^l).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.65 (C^H), 172.01 (C^C), 170.81 (C^C), 128.68 (C^A), 128.50 (C^A), 62.45 (C^G), 62.12 (C^G), 47.12 (C^F), 44.88, 44.32 (C^E, C^F), 42.64 (C^E), 33.91 (C^D), 33.74 (C^D), 32.84 (C^I), 27.48 (C^I), 22.61 (C^K), 14.05 (C^L).

Poly(4-(2-phenylacetyl)-1,4-oxazepan-7-one) / P(OxP_{Bn})



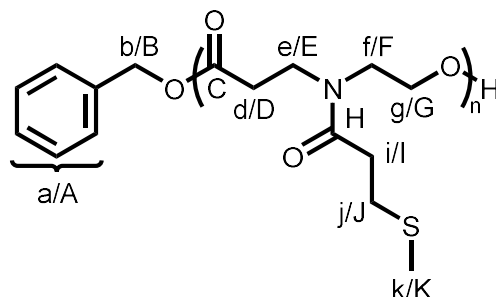
Polymerization towards POx_{Bn} was conducted according to **GEP-2**.

For the reaction OxP_{Bn} (101 mg, 0.43 mmol, 30 eq.), DBU (6.5 μ L, 6.6 mg, 0.04 mmol, 3 eq.), TU (16 mg, 0.04 mmol, 3 eq.), BnOH (1.5 μ L, 1.6 mg, 0.01 mmol, 1 eq.) and DCM (433 μ L) were utilized, with a reaction time of 90 minutes.

$M_{n,NMR} = 5940$ g/mol

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.35–7.19 (m, CH^a,CH^f), 5.09 (d, $J = 14.7$ Hz, CH₂^b) 4.20–4.05 (m, CH₂^g), 3.74–3.70 (m, CH₂ⁱ) 3.59–3.48 (m, CH₂^e, CH₂^f), 2.61–2.56 (m, CH₂^d), 2.40–2.36 (m, CH₂^d).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 171.84 (C^c), 171.53 (C^c), 170.82 (C^h), 134.85 (Cⁱ), 128.86 (C^j), 127.07 (C^a), 62.35 (C^g), 62.03 (C^g), 47.40, 44.56, 42.80, 40.97 (C^e, C^f), 40.71 (Cⁱ), 33.57 (C^d), 33.35 (C^d), 32.51 (C^d), 32.23 (C^d).

Poly(4-(3-methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-one) / P(OxP_{EtSMe})

Polymerizations towards POxP_{EtSMe} were conducted according to **GEP-2**.

In an exemplary reaction, OxP_{EtSMe} (95 mg, 0.44 mmol, 30 eq.), DBU (7 μ L, 7 mg, 0.04 mmol, 3 eq.), TU (16 mg, 0.04 mmol, 3 eq.), BnOH (1.5 μ L, 1.6 mg, 0.014 mmol, 1 eq.) and DCM (430 μ L) were utilized, with a reaction time of 80 minutes.

$M_{n,NMR} = 5110$ g/mol

$M_{n,GPC}$ (THF) = 2310 g/mol

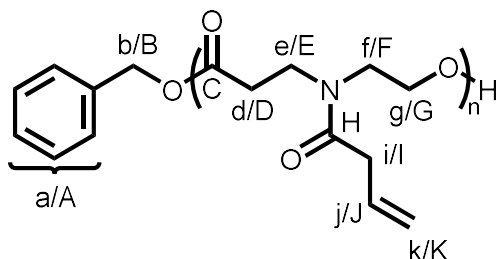
$\bar{D} = 1.10$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) δ /ppm = 7.35–7.30 (m, 5H, CH^a), 5.10 (d, 2H, $J = 9.9$ Hz, CH_2^b) 4.21–4.18 (m, 2H, CH_2^g), 3.65–3.56 (m, 4H, CH_2^e , CH_2^f), 2.79–2.74 (m, 2H, CH_2^j), 2.66–2.62 (m, 4H, CH_2^d , CH_2^i), 2.12–2.10 (m, 3H, CH_3^k).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 294 K) δ / ppm = 171.97, 171.89, 171.73, 170.84, 170.73 (C^c , C^h), 128.77, 128.68, 128.55, 128.39 (C^a), 66.57 (C^b), 62.35, 62.01 (C^g), 47.05, 46.95, 44.97, 44.76, 44.25, 43.16, 42.69 (C^e , C^f), 33.77, 33.60, 33.33, 33.23, 32.69, 32.62 (C^d , C^i), 29.67 (C^j), 16.10 (C^k).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K) δ /ppm = 7.36 (m, CH^a), 5.10 (d, CH_2^b) 4.16–4.07 (m, CH_2^g), 3.58–3.47 (m, CH_2^e , CH_2^f), 2.66–2.52 (m, CH_2^d , CH_2^i , CH_2^j), 2.06–2.04 (m, CH_3^k).

Poly(4-(but-3-enoyl)-1,4-oxazepan-7-one) / P(OxP_{Propylene})



Polymerizations towards POxP_{Propylene} were conducted according to **GEP-2**.

In an exemplary reaction, OxP_{Propylene} (107 mg, 0.59 mmol, 30 eq.), DBU (9 μ L, 9 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), TU (21 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), BnOH (2 μ L, 2 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) and DCM (576 μ L) were utilized, with a reaction time of 90 minutes.

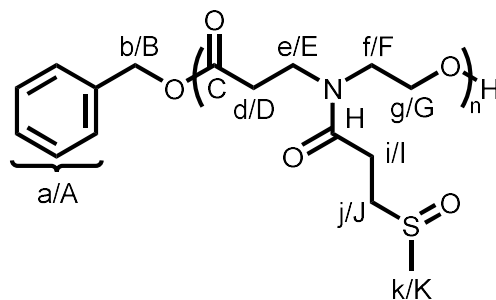
$M_{n,NMR} = 4510$ g/mol

$M_{n,GPC}$ (THF) = 2350 g/mol

$D = 1.10$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.35–7.33 (m, CH^a), 5.97–5.86 (m, CHⁱ), 5.15–5.08 (m, CH₂^b, CH₂^k), 4.21–4.18 (m, CH₂^g), 3.63–3.54 (m, CH₂^e, CH₂^f), 3.19–3.10 (m, CH₂ⁱ), 2.66–2.61 (m, CH₂^d).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 171.90, 171.45, 170.86 (C^c, C^h), 131.47 (C^l), 128.78, 128.67, 128.55, 128.39 (C^a), 121.27, 118.08 (C^k), 66.96, 66.56 (C^b), 62.33, 62.02 (C^g), 47.21, 47.21, 44.83, 44.40, 42.62, 38.42 (C^e, C^f), 33.64 (C^l), 32.61 (C^d).

Poly(4-(3-methylsulfinyl)propanoyl-1,4-oxazepan-7-one) / P(OxP_{EtSOMe})

In a 1.5 mL glass vial with screw cap, POxP_{EtSOMe} (10 mg) was suspended in a water/MeOH solution (1.0 mL, 50/50 % v/v). Hydrogen peroxide was added to reach a final concentration of $c(\text{H}_2\text{O}_2) = 50 \text{ mM}$. The reaction was shaken 20 h at 450 rpm under room temperature to yield a clear solution. The solvent was evaporated by freeze-drying.

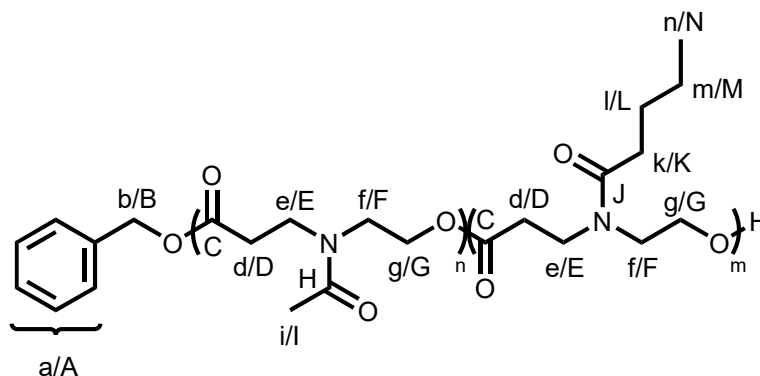
$M_{n,\text{NMR}} = 5470 \text{ g/mol}$

$M_{n,\text{GPC}} (\text{DMF}) = 1130 \text{ g/mol}$

$D = 1.22$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) $\delta/\text{ppm} = 7.36\text{--}7.33$ (m, CH^a), 5.09 (d, CH_2^b), 4.16–4.08 (m, CH_2^g), 3.61–3.46 (m, CH_2^e , CH_2^f), 3.05–2.99 (m, CH_2^j), 2.79–2.57 (m, CH_2^d , CH_2^i , CH_2^k), 2.53 (m, CH_3^k).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) $\delta / \text{ppm} = 171.32, 170.38$ (C^c, C^h), 128.47 (C^a), 61.83 (C^g), 48.70 (C^i), 45.94, 43.28, 41.77 (C^e, C^f), 38.06 (C^k), 31.94 (C^d, C^j), 24.97 (C^l).

POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}

Polymerizations towards POxP_{Me}-*b*-POxP_{But} were conducted according to **GEP-3**.

In an exemplary reaction towards P(OxP_{Me})₁₇-*b*-P(OxP_{But})₃, OxP_{Me} (71 mg, 0.46 mmol, 24 eq.) as monomer A, OxP_{But} (23 mg, 0.11 mmol, 6 eq.) as monomer B, DBU (8.6 μ L, 8.8 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), TU (21 mg, 0.06 mmol, 3 eq.), BnOH (2 μ L, 2 mg, 0.02 mmol, 1 eq.) and DCM (455 μ L) were utilized, with a reaction time of 90 minutes in every polymerization step.

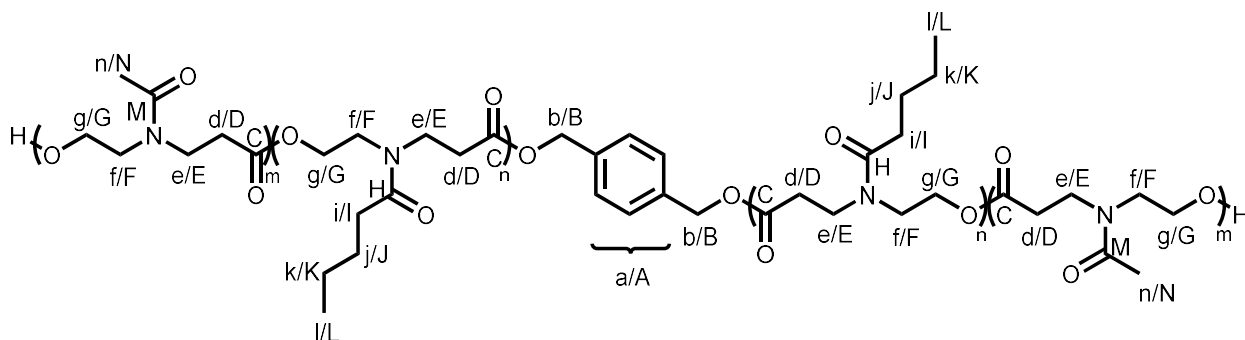
$M_{n,NMR} = 3380$ g/mol

$M_{n,GPC}$ (DMF) = 3300 g/mol

$\bar{D} = 1.11$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.37–7.34 (m, CH^a), 5.13–5.10 (m, CH₂^b), 4.22–4.18 (m, CH₂^g), 3.64–3.54 (m, CH₂^e, CH₂^f), 2.64–2.60 (m, CH₂^d), 2.38–2.31 (m, CH₂^k), 2.13–2.09 (m, CH₂ⁱ), 1.63–1.56 (m, CH₂^l), 1.38–1.29 (m, CH₂^m), 0.93–0.88 (m, CH₂ⁿ).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 172.02 (C^c), 171.11, 170.80 (C^h, Cⁱ), 128.83, 128.72, 128.60, 128.46 (C^a), 62.46, 61.99 (C^g), 48.17, 48.05, 45.24, 44.79, 44.56, 42.46 (C^e, C^f), 33.78, 33.63 (C^d), 32.72 (C^k), 27.49, 27.02 (C^l), 22.63, 21.71 (C^m), 21.58 (Cⁱ), 14.06 (Cⁿ).

POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me}


Polymerizations towards ABA-triblock copolymers POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me}, with varying POxP block ratios, were carried out in an argon-filled glovebox (*MBraun* UNILAB, <0.1 ppm of O₂ and <0.1 ppm of H₂O) at room temperature.

The general synthesis is exemplified for P(OxP_{Me})₁₀-*b*-P(OxP_{But})₈-*b*-P(OxP_{Me})₁₀:

In a 1.5 mL glass vial with a magnetic stir bar and screw cap, OxP_{But} (49.6 mg, 0.25 mmol, 8.6 eq.) was dissolved in THF. In a separate glass vial DBU (13 μL, 13.2 mg, 0.09 mmol, 3 eq.), TU (32.2 mg, 0.09 mmol, 3 eq.) and 145 μL of a 0.2 M BDM stock solution (4.0 mg, 0.03 mmol, 1 eq.) were mixed in THF. The amount of solvent was calculated to achieve a final monomer concentration of [Monomer]₀=1 M. After 5 minutes the initiator-catalyst solution was added to the monomer solution to start the polymerization. The mixture was stirred for 100 minutes at room temperature. OxP_{Me} (91.4 mg, 0.58 mmol, 20 eq.) was dissolved in a minimal amount of DCM, added to the reaction and stirred for 90 minutes. The reaction was quenched by adding benzoic acid. As reaction control, a sample was collected, the solvent evaporated and characterized. The final polymer was obtained by precipitating twice in cold diethyl ether and drying under reduced pressure.

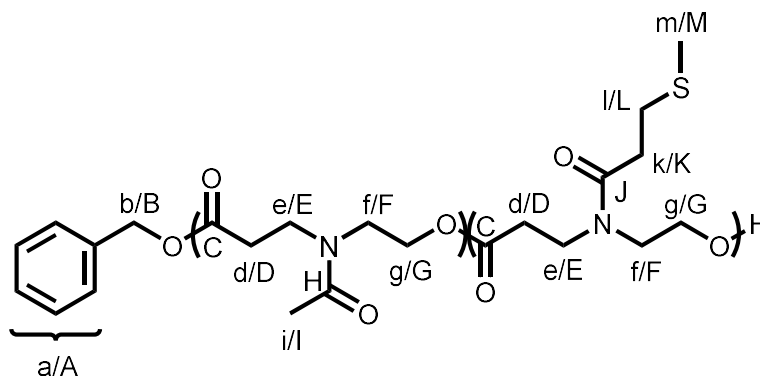
$$M_{n,NMR} = 4880 \text{ g/mol}$$

$$M_{n,GPC} \text{ (DMF)} = 6240 \text{ g/mol}$$

$$D = 1.07$$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ/ppm = 7.34–7.32 (m, CH^a), 5.11–5.08 (m, CH₂^b), 4.21–4.18 (m, CH₂^g), 3.63–3.53 (m, CH₂^e, CH₂^l), 2.65–2.59 (m, CH₂^d), 2.31–2.28 (m, CH₂ⁱ), 2.12–2.08 (m, CH₂ⁿ), 1.62–1.53 (m, CH₂^j), 1.35–1.28 (m, CH₂^k), 0.92–0.89 (m, CH₂^l).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 173.54, 171.98, 171.08, 170.93, 170.76 (C^c, C^h, C^m), 128.73, 128.52, 128.27 (C^a), 65.95 (C^b), 62.42, 62.10, 61.97 (C^g), 48.14, 48.01, 47.11, 45.89, 45.20, 44.74, 44.53, 42.94, 42.62, 42.43 (C^e, C^f), 34.04, 33.74, 33.59 (C^d), 32.83, 32.70, 32.54 (Cⁱ), 27.42 (C^j), 22.60 (C^k), 21.73, 21.69, 21.55 (Cⁿ), 14.04 (C^l).

POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSMe}

Polymerizations towards POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSMe} were conducted according to **GEP-3**.

In an exemplary reaction towards P(OxP_{Me})₂₅-*b*-P(OxP_{EtSMe})₃, OxP_{Me} (122 mg, 0.78 mmol, 27 eq.) as monomer A, OxP_{EtSMe} (19 mg, 0.09 mmol, 3 eq.) as monomer B, DBU (13 μ L, 13 mg, 0.09 mmol, 3 eq.), TU (32 mg, 0.09 mmol, 3 eq.), BnOH (3 μ L, 3 mg, 0.03 mmol, 1 eq.) and DCM (778 μ L) were utilized, with a reaction time of 120 minutes for polymerization step one and 60 min for polymerization step two.

$M_{n,NMR}$ = 4530 g/mol

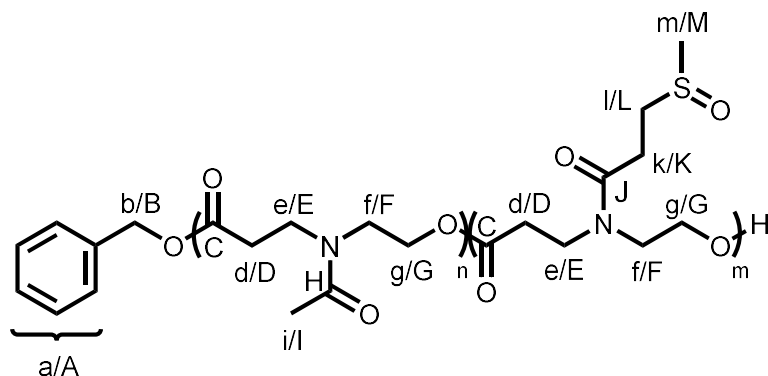
$M_{n,GPC}$ (DMF) = 4070 g/mol

\bar{D} = 1.11

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, 294 K) δ /ppm = 7.36–7.30 (m, CH^a), 5.12–5.09 (m, CH₂^b), 4.22–4.17 (m, CH₂^g), 3.64–3.53 (m, CH₂^e, CH₂^f), 2.80–2.75 (m, CH₂^l), 2.64–2.57 (m, CH₂^d, CH₂^k), 2.38–2.31 (m, CH₂^k), 2.12–2.08 (m, CH₂ⁱ, CH₂^m).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃, 294 K) δ / ppm = 171.98, 171.16, 171.08, 170.77 (C^c, C^h, C^j), 128.75, 128.51 (C^a), 66.57 (C^b), 62.43, 61.97 (C^g), 48.02, 45.20, 44.54, 42.44 (C^e, C^f), 33.75, 33.60, 32.70 (C^d, C^k), 29.81, 29.13 (C^l), 21.69, 21.56 (Cⁱ), 16.08 (C^m).

POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtSOMe}



In an exemplary reaction towards P(OxP_{Me})₂₁-*b*-P(OxP_{EtSOMe})₄:

In a 1.5 mL glass vial with screw cap, P(OxP_{Me})₂₁-*b*-P(OxP_{EtSOMe})₄ (10 mg) was dissolved in a water/MeOH solution (1.0 mL, 90/10 % v/v) with 50 mM H₂O₂. The mixture was shaken 20 h at room temperature and 450 rpm. The solvent was evaporated by freeze drying.

$M_{n,NMR} = 4340$ g/mol

$M_{n,GPC}$ (DMF) = 3750 g/mol

$D = 1.10$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 294 K) δ /ppm = 7.36–7.33 (m, CH^a), 5.10–5.07 (m, CH₂^b) 4.16–4.06 (m, CH₂^g), 3.55–3.44 (m, CH₂^e, CH₂^f), 3.02–2.98 (m, CH₂^l), 2.83–2.57 (m, CH₂^d, CH₂^k, CH₂ⁱ), 2.54–2.52 (m, CH₃^m), 2.01–1.98 (m, CH₃ⁱ).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, 294 K) δ / ppm = 171.35, 171.03, 170.07 (C^c, C^h, C^j), 128.27 (C^a), 61.87, 61.57 (C^g), 46.99, 44.34, 43.45, 41.20 (C^e, C^f), 32.92, 32.06, 30.78 (C^d, C^k, C^l), 21.21 (C).

Zusätzliche Daten

NMR-Spektren

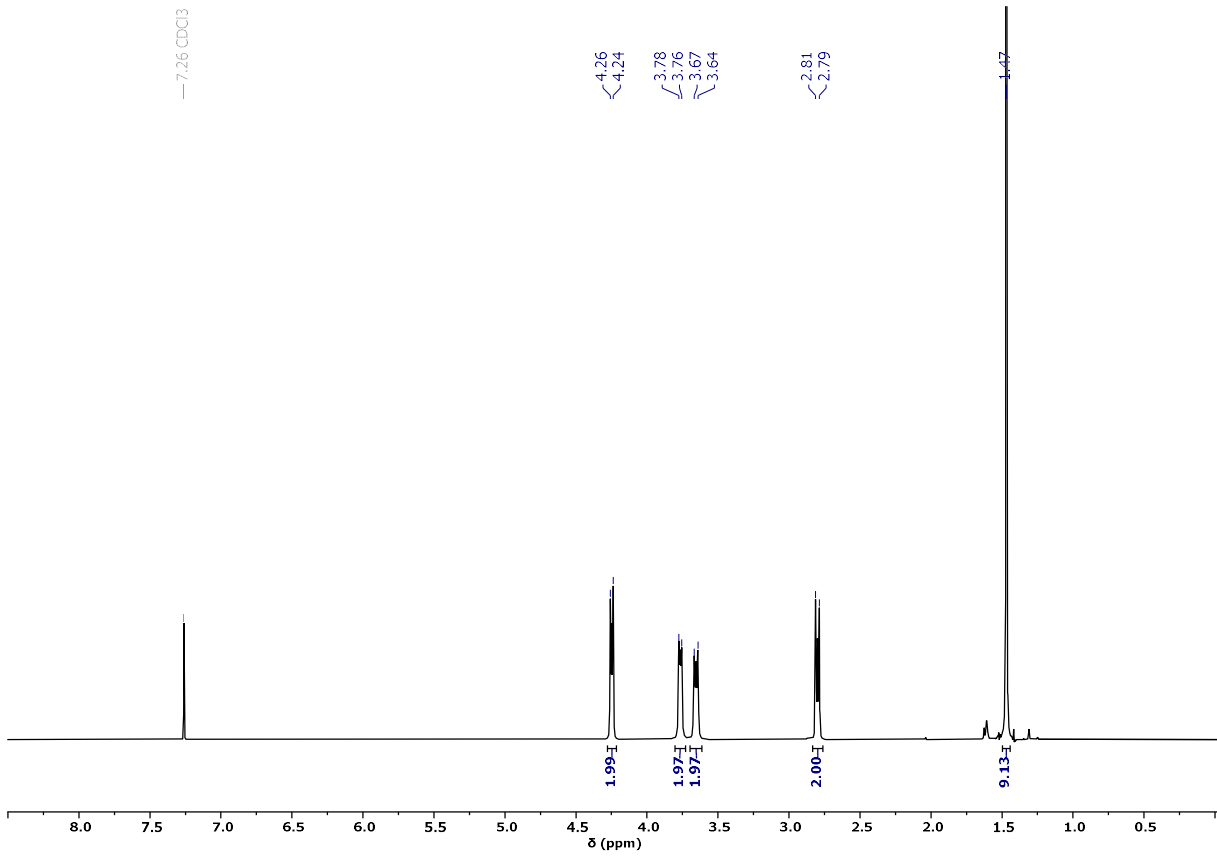


Abb. A1 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPBoc.

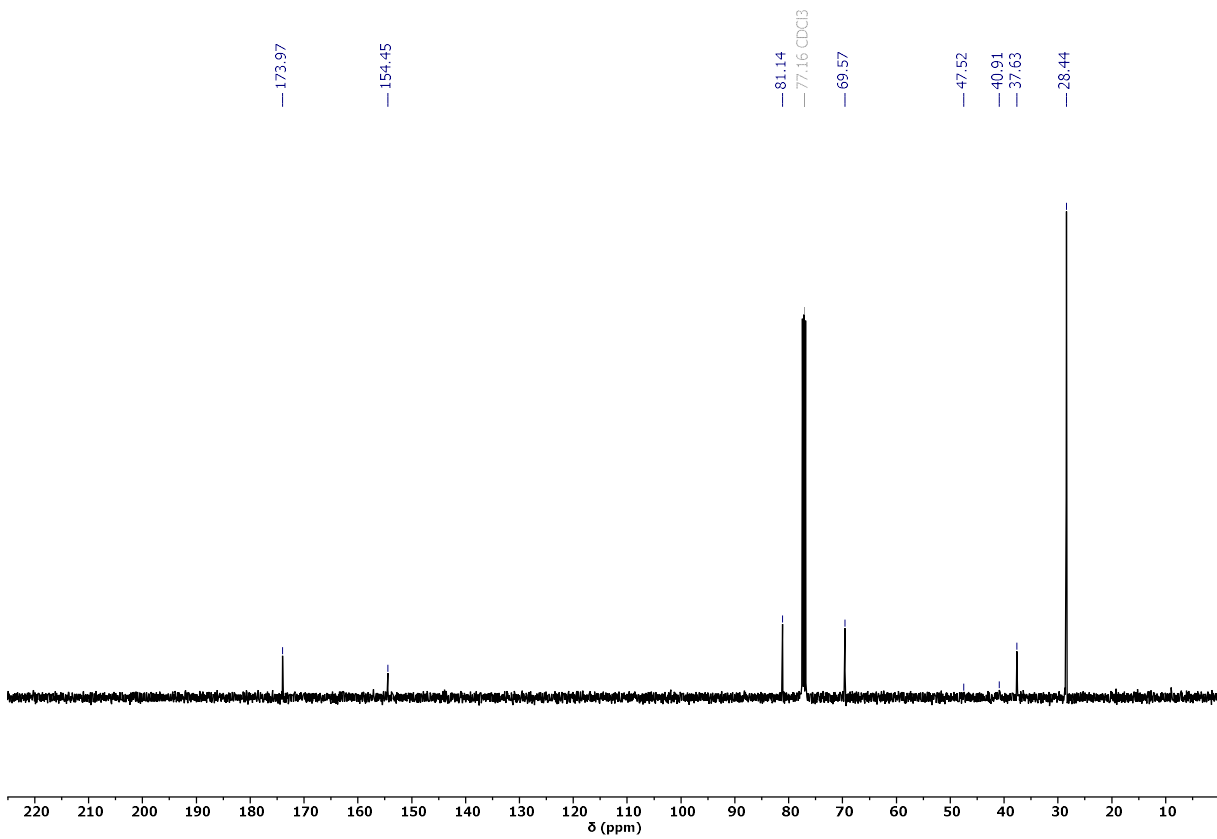


Abb. A2 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPBoc.

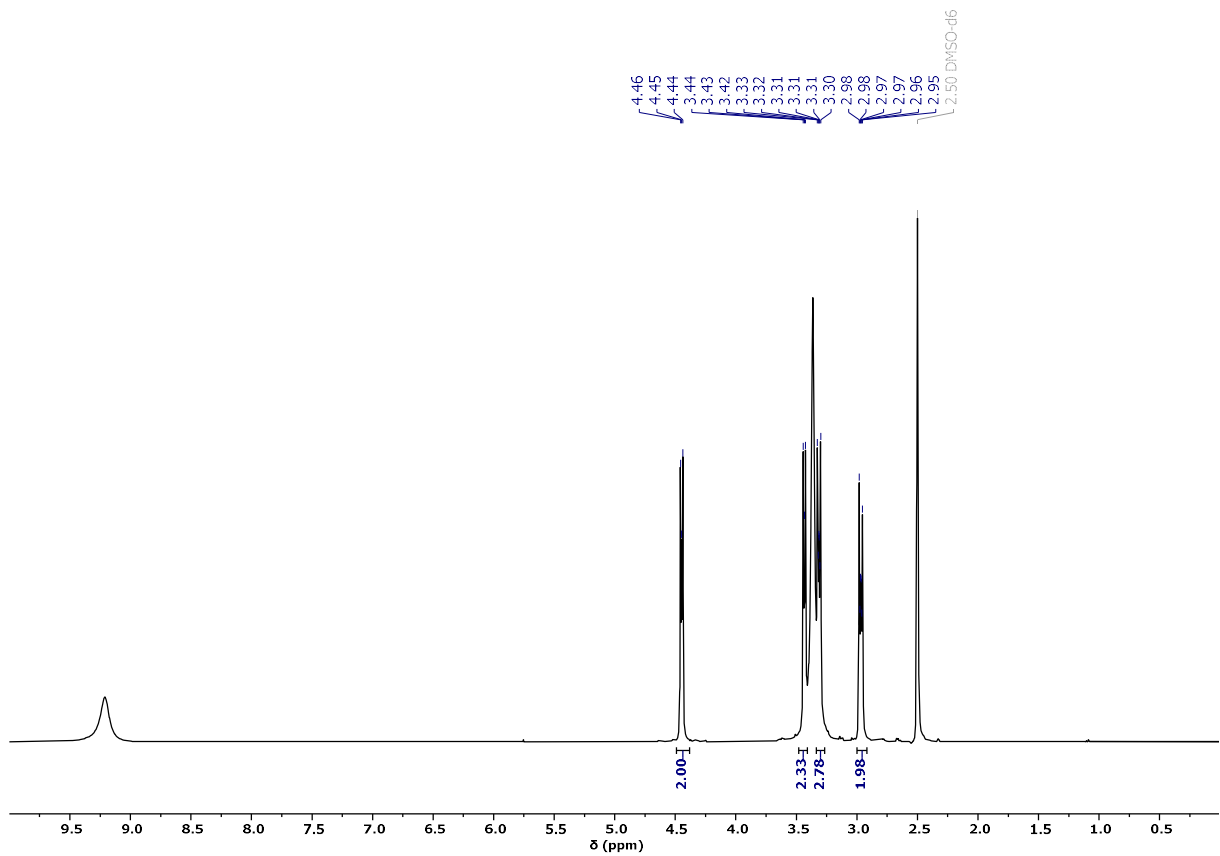


Abb. A3 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K) von OxP_{TFA} .

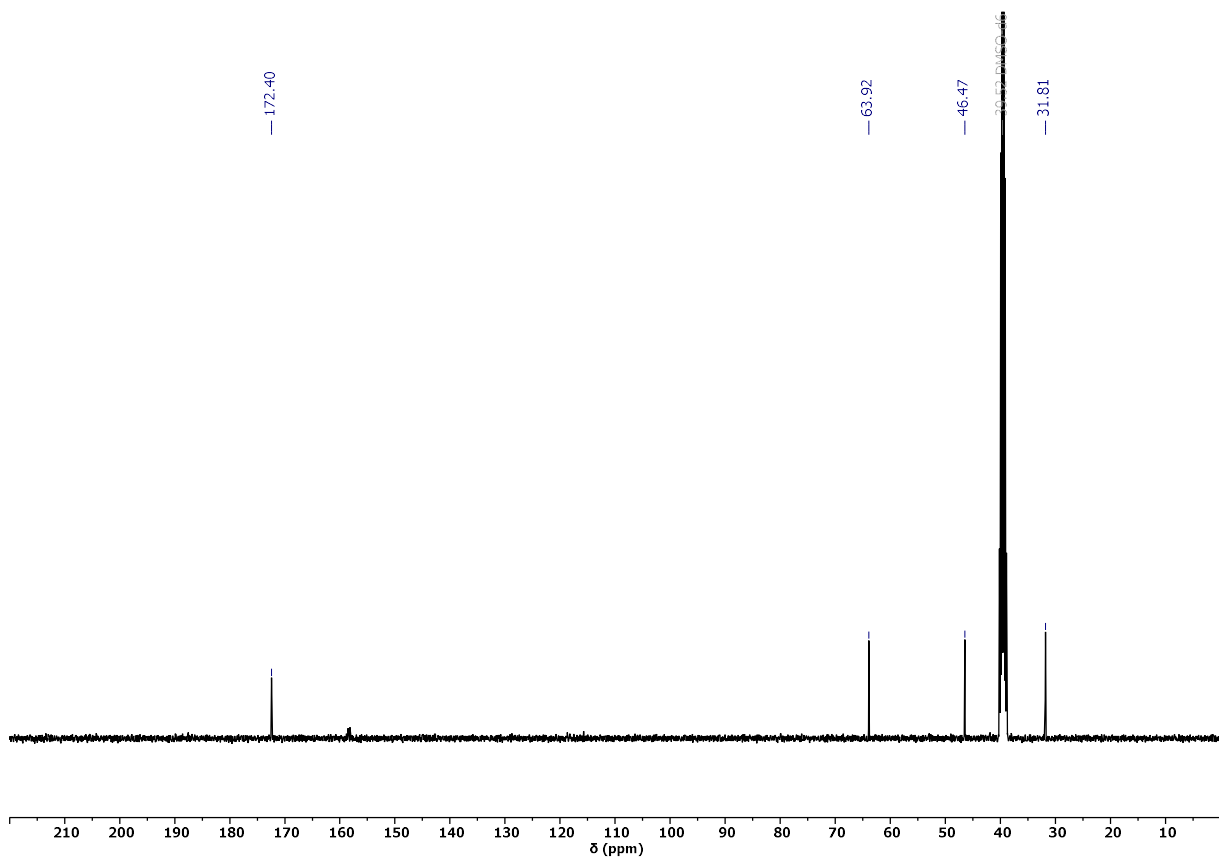


Abb. A4 ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K) von OxP_{TFA} .

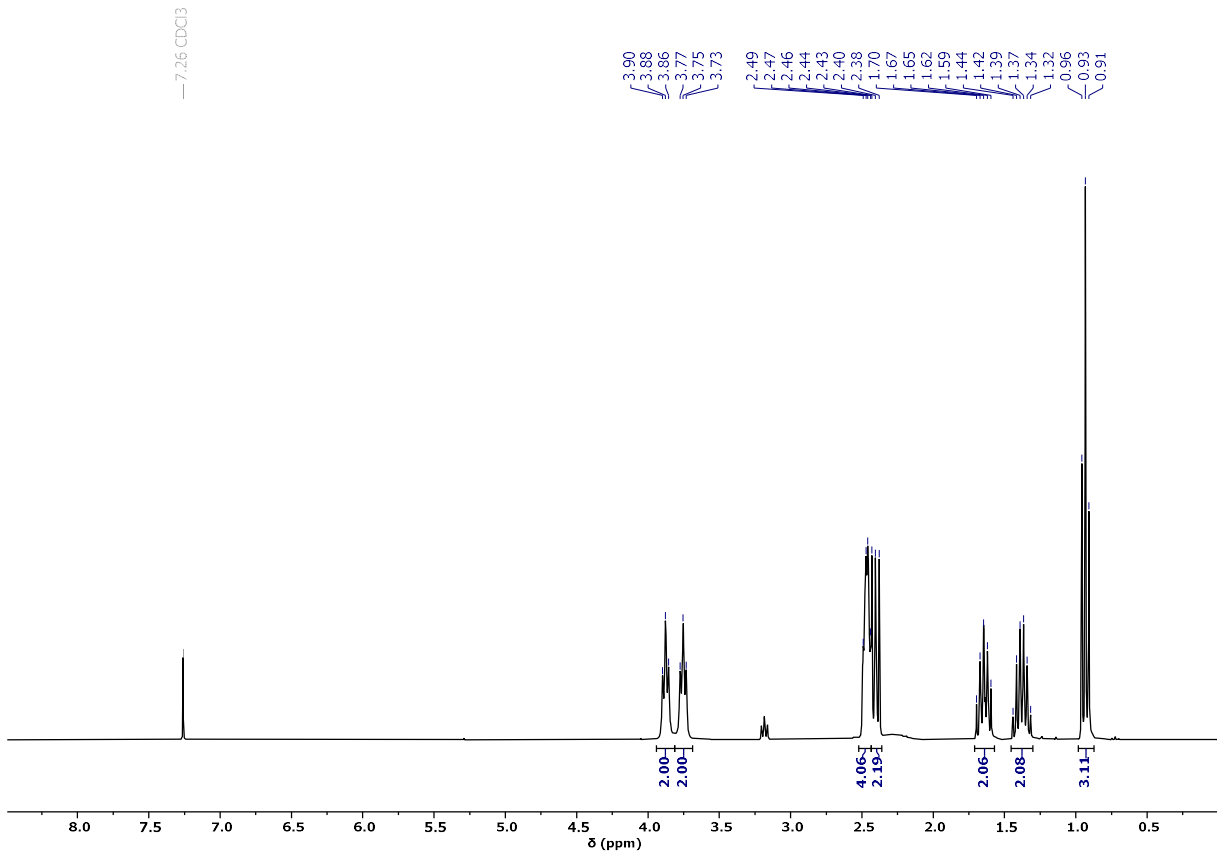


Abb. A5 ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃, 294 K) von PBut.

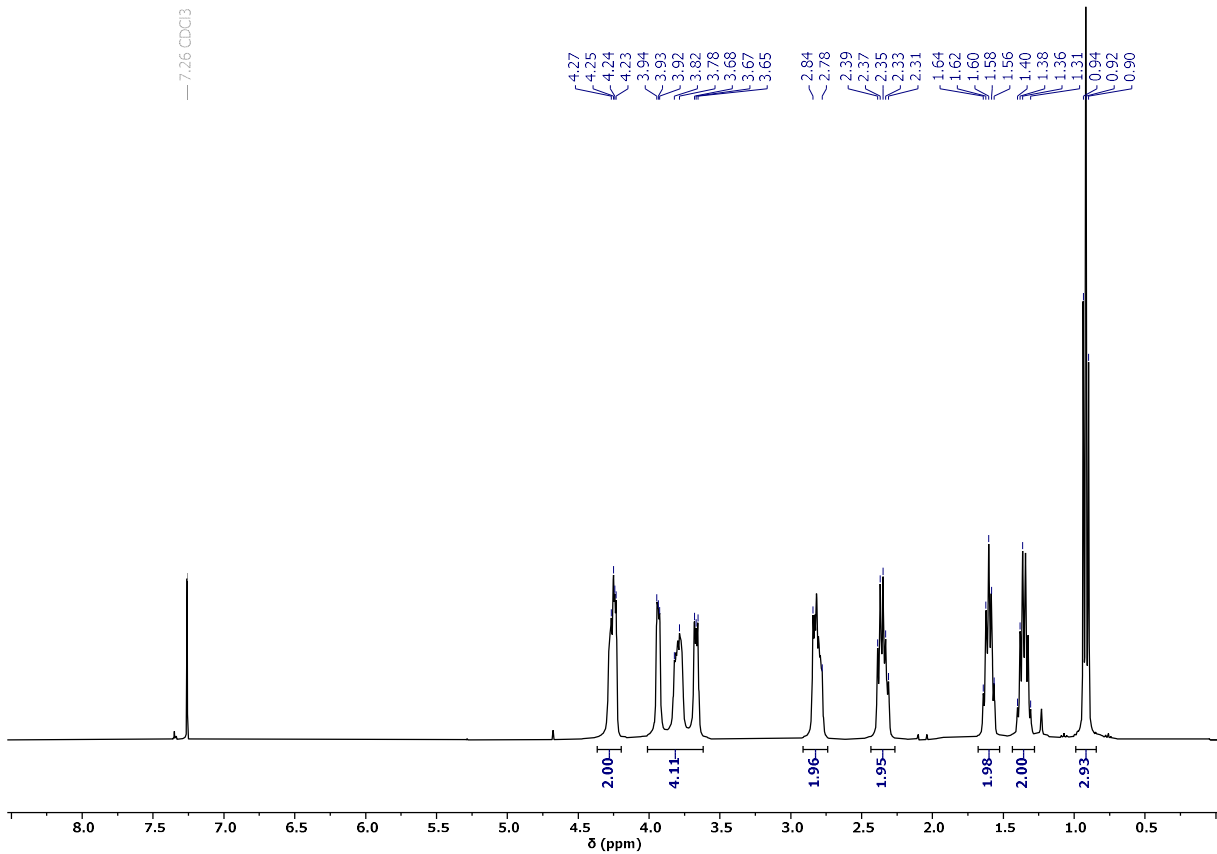


Abb. A6 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPBut.

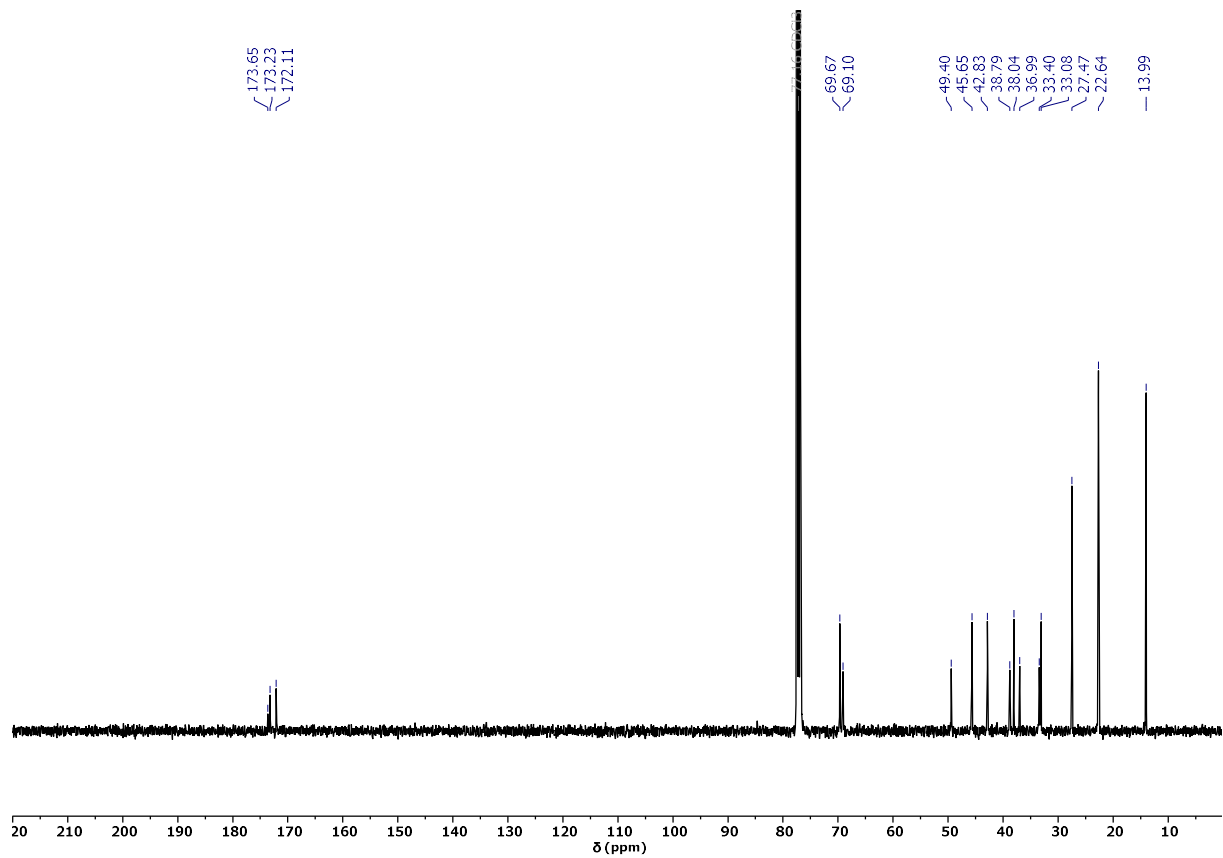


Abb. A7 ^{13}C -NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl_3 , 294 K) von OxPBut.

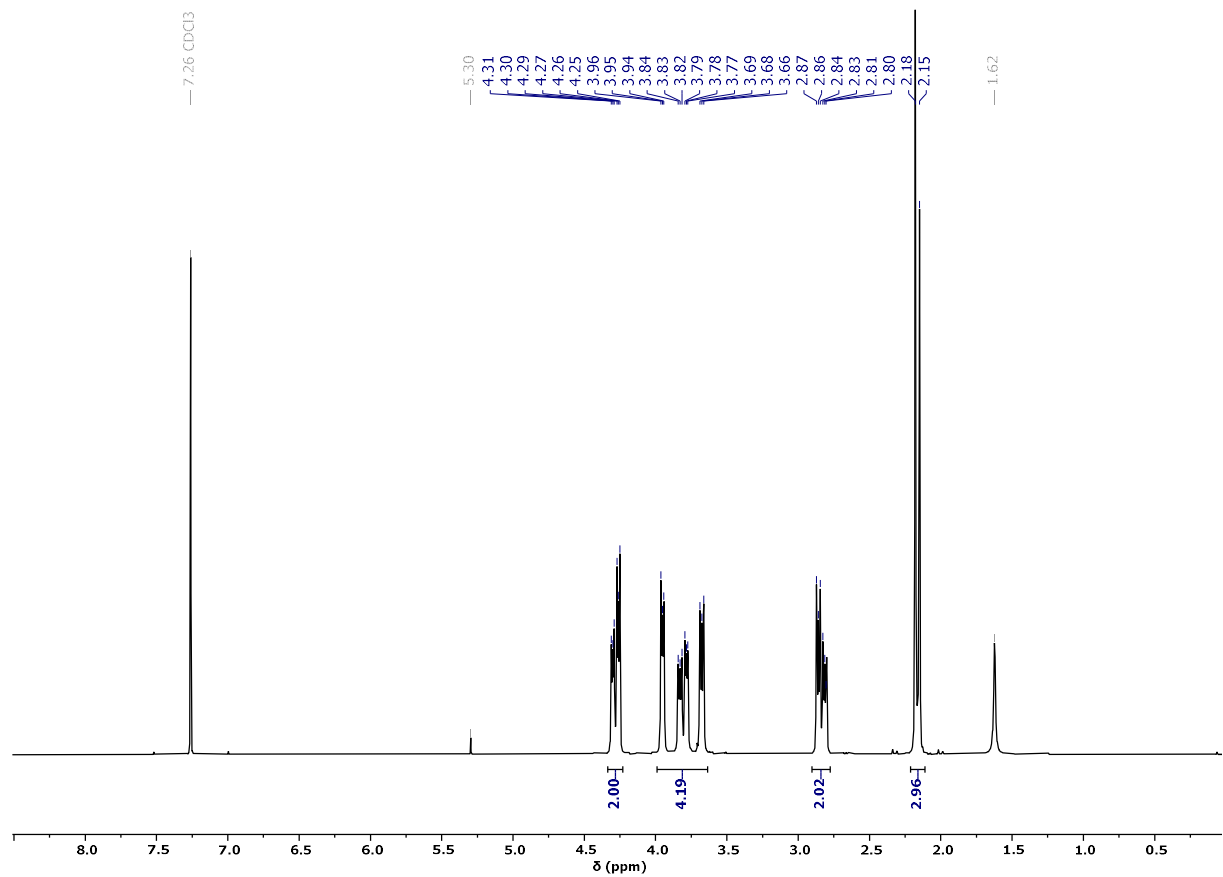


Abb. A8 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von OxPMe.

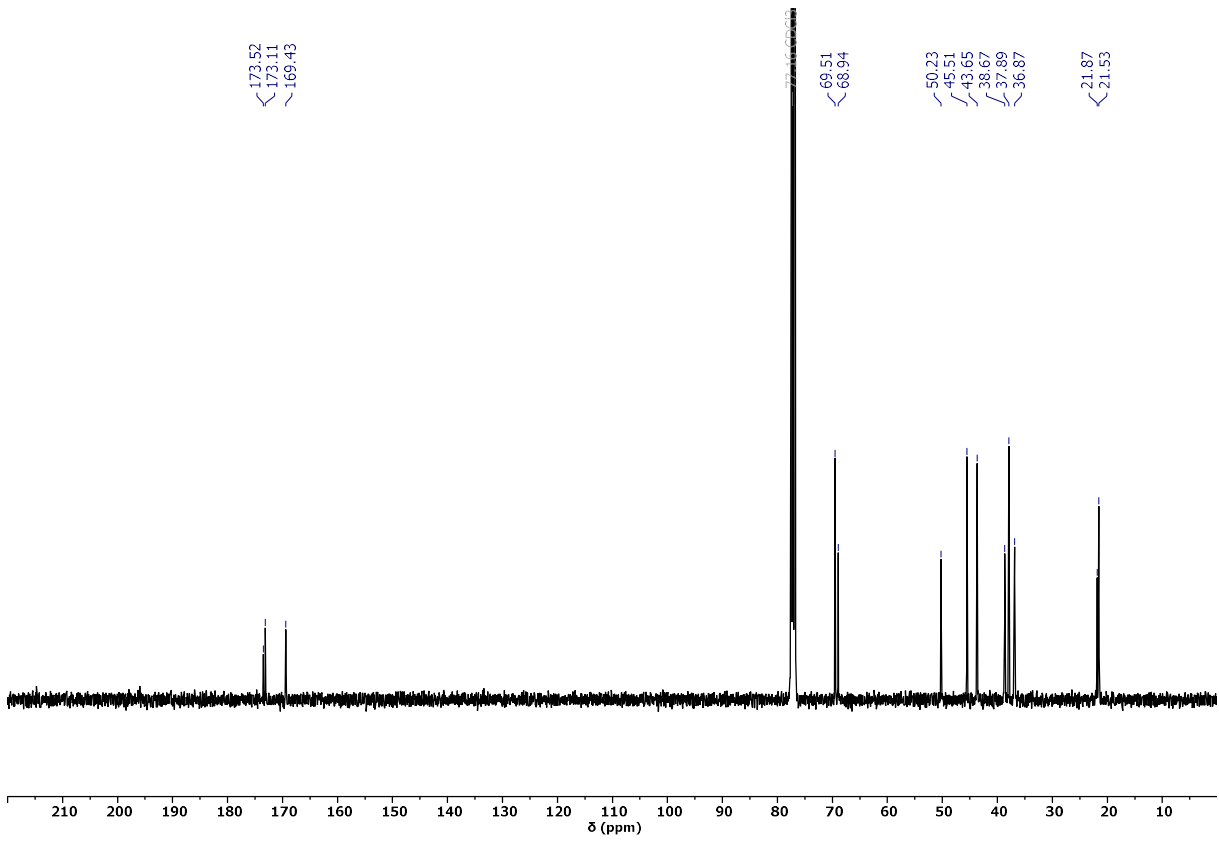


Abb. A9 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxP_{Me}.

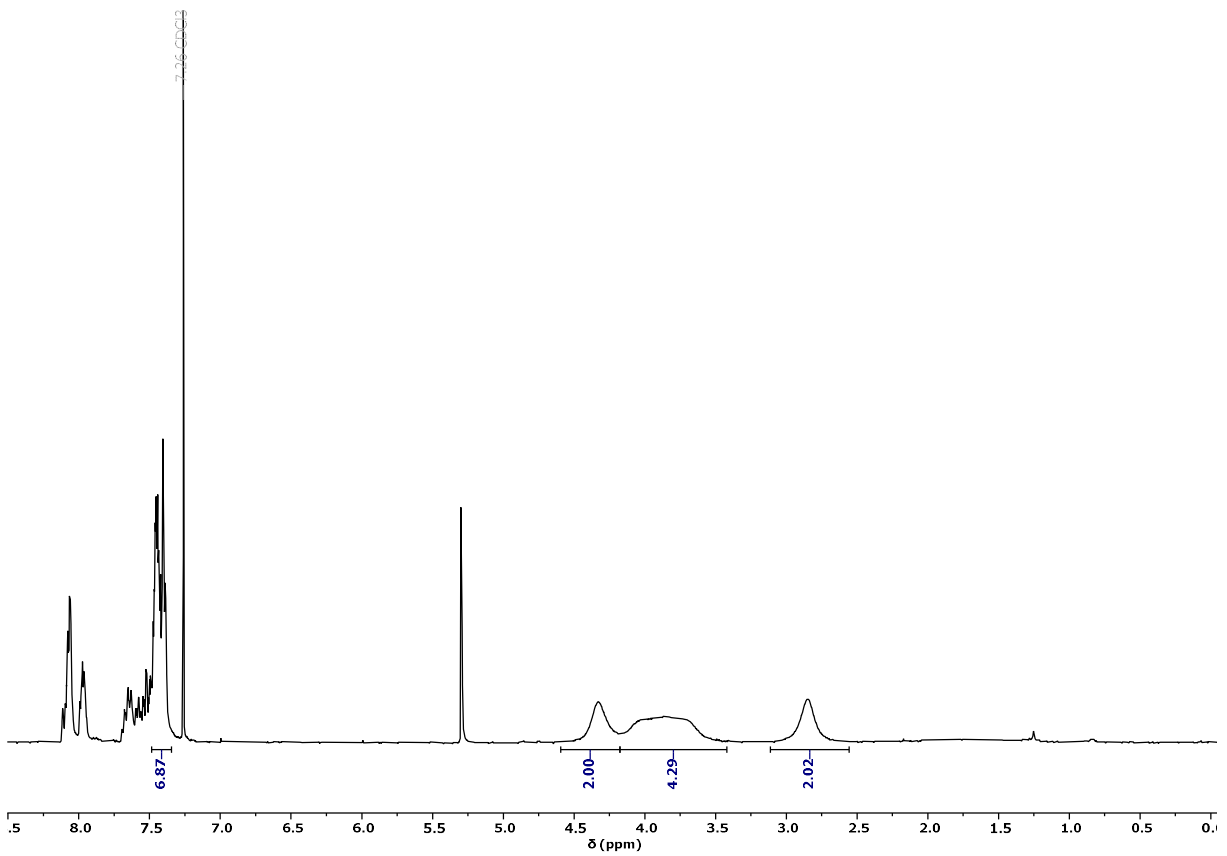


Abb. A10 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxP_{Ph}.

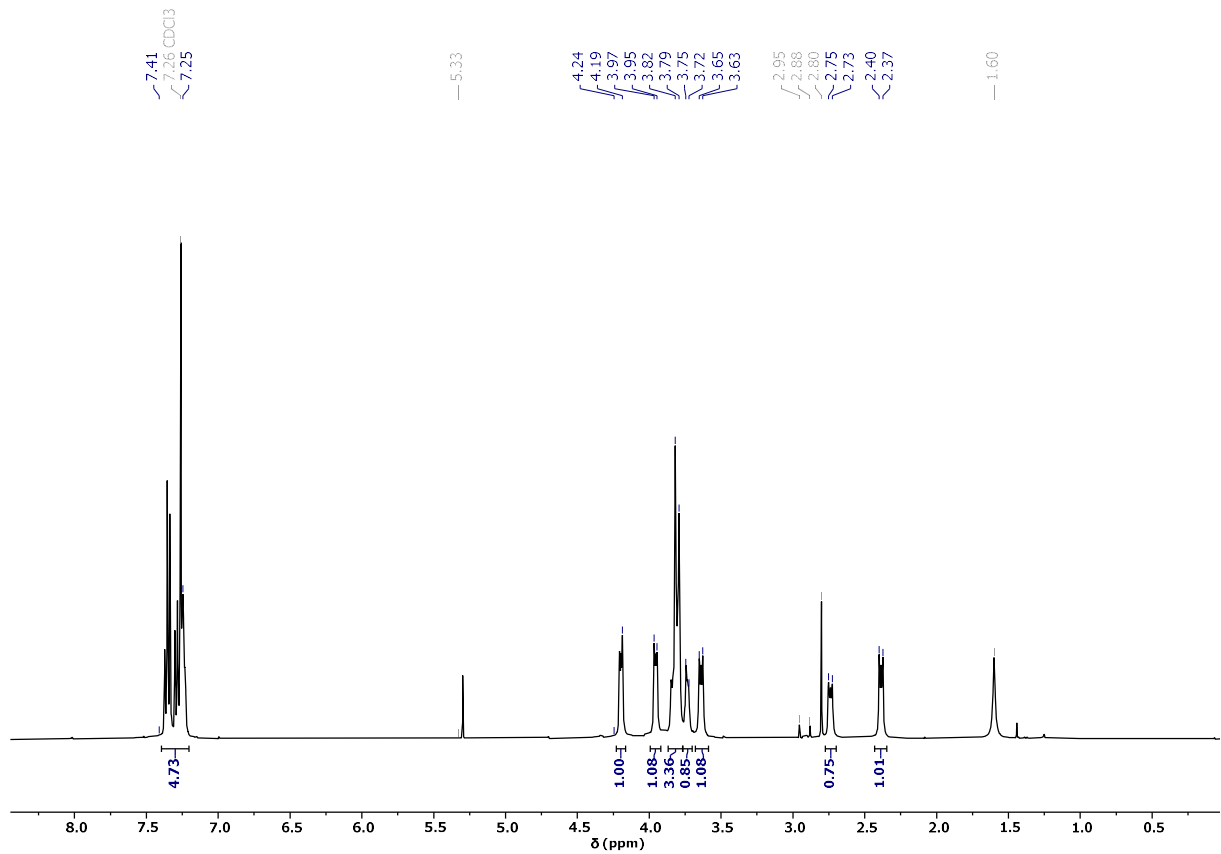


Abb. A 11 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von OxPBn .

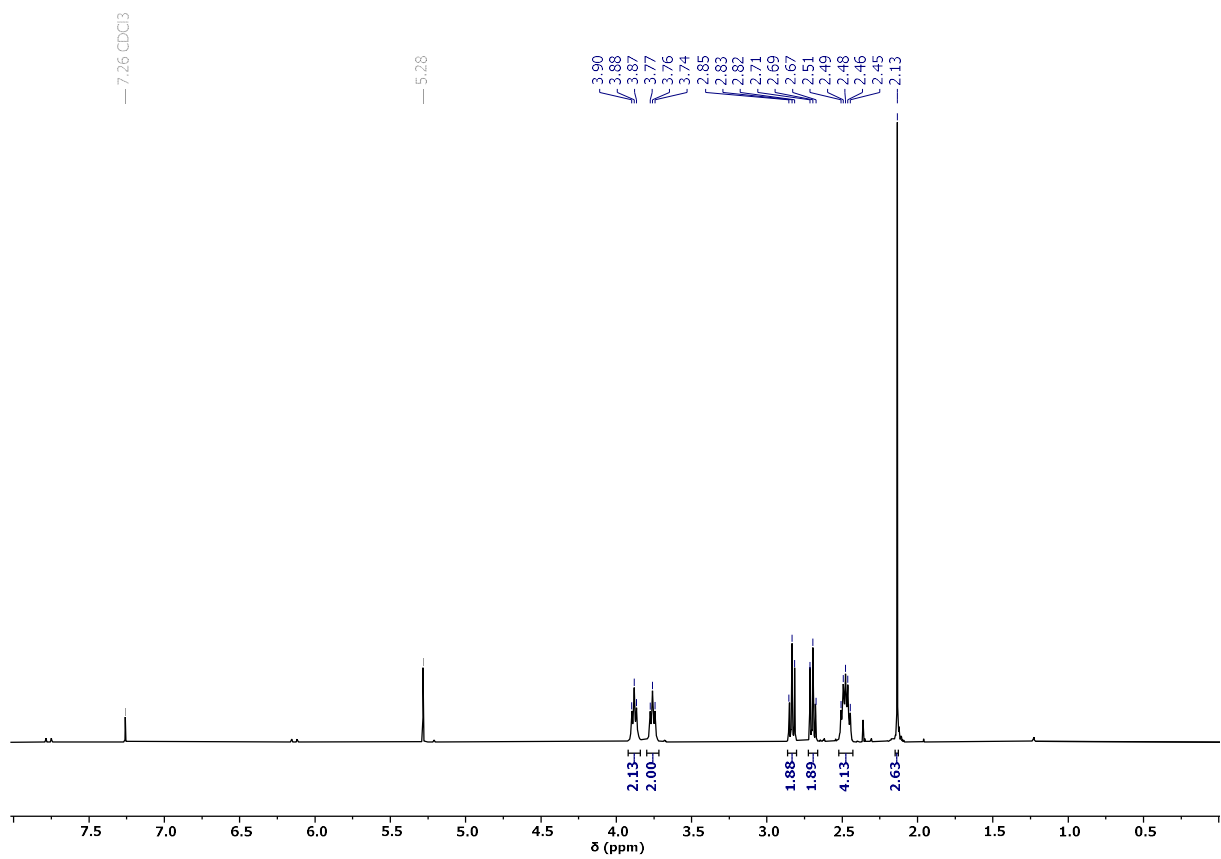


Abb. A12 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von PETSMe .

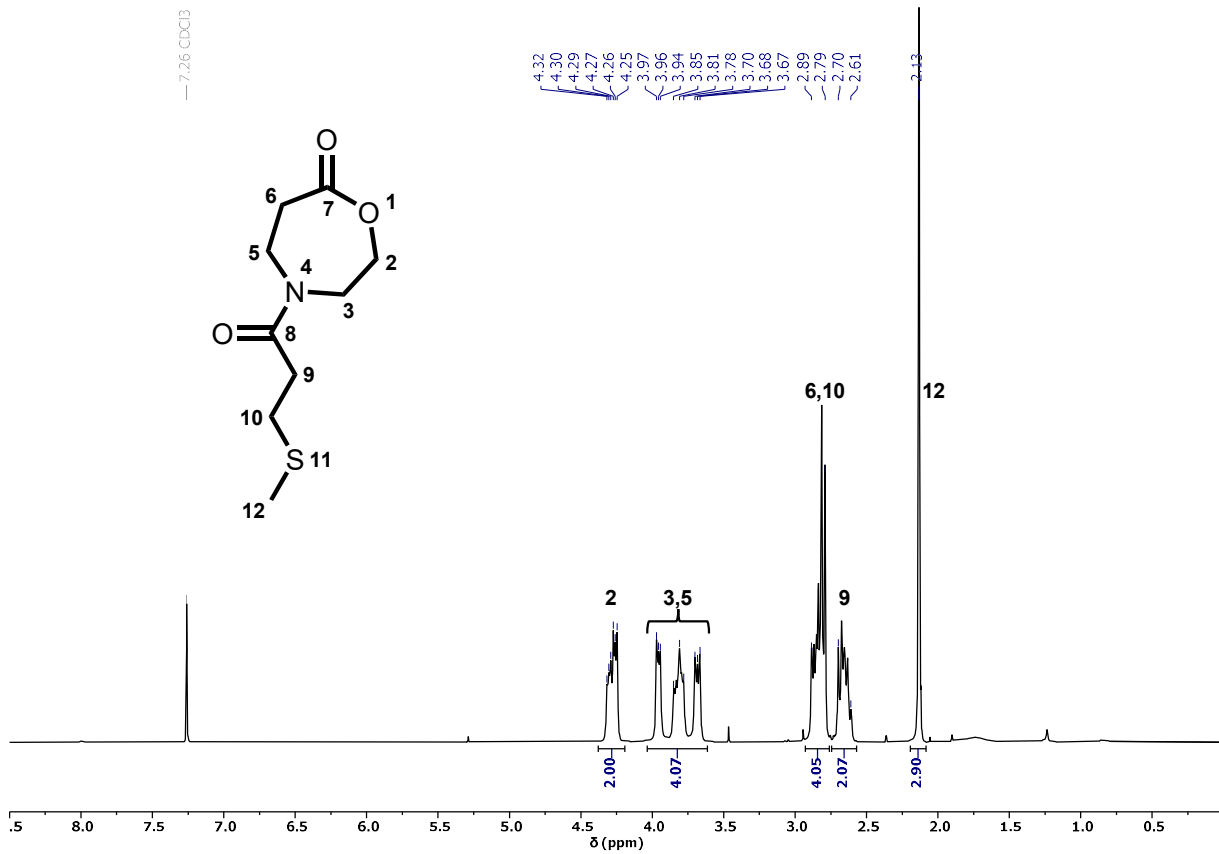


Abb. A13 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPEtSMe.

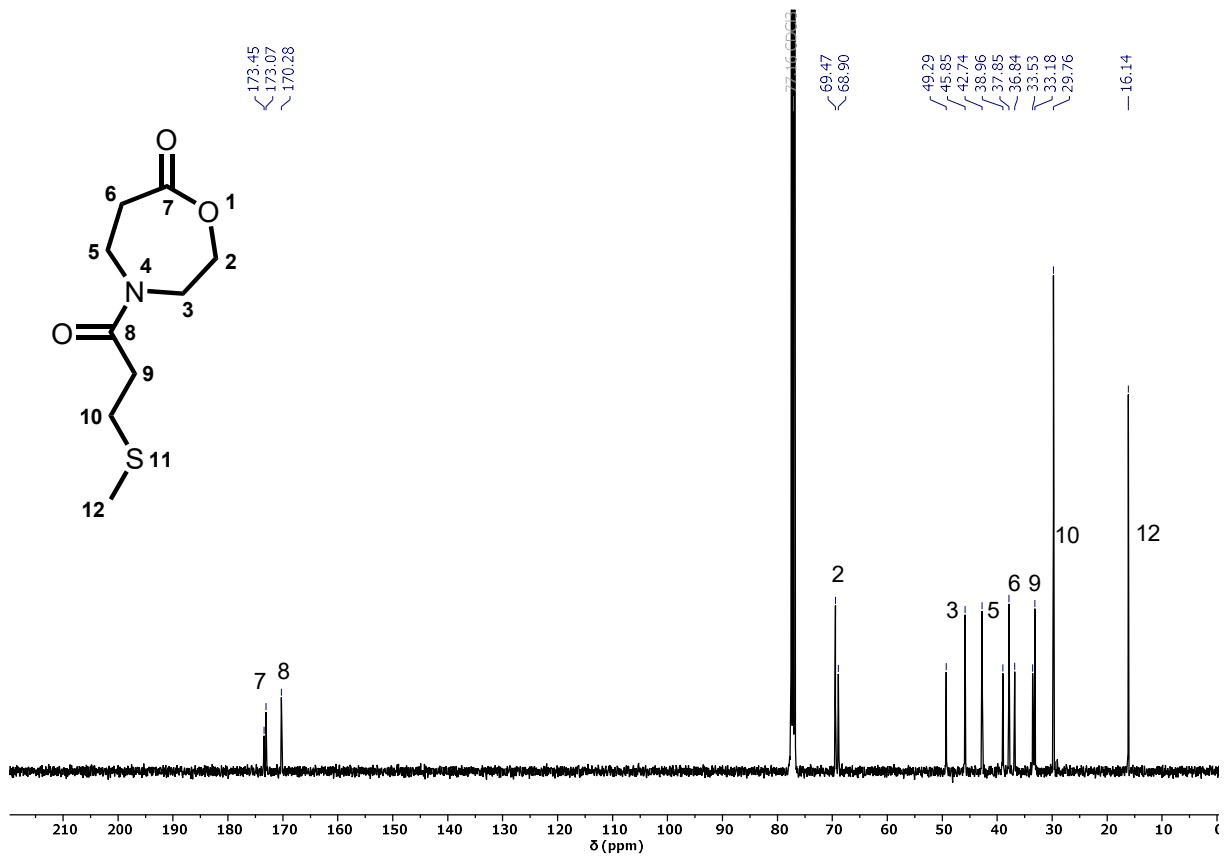


Abb. A14 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPEtSMe.

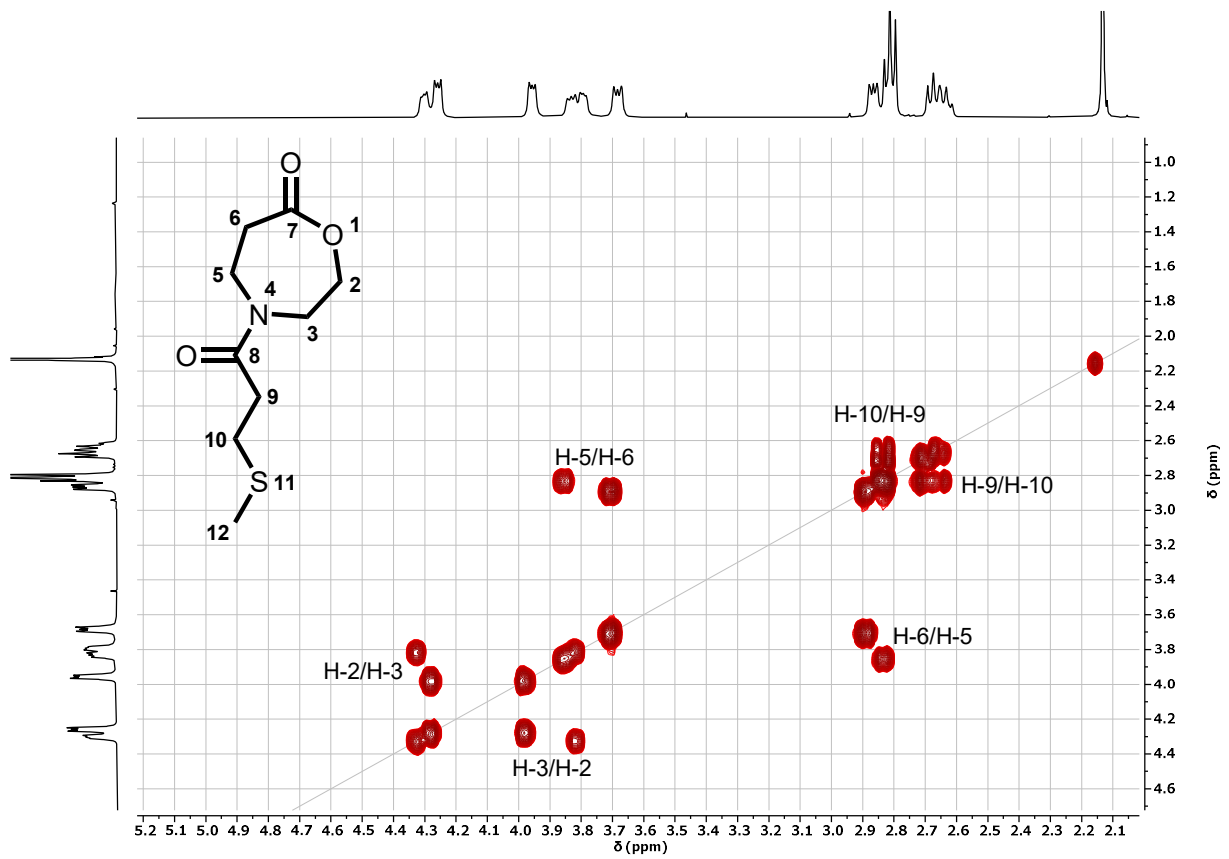


Abb. A15 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxP_{EtSM_e}.

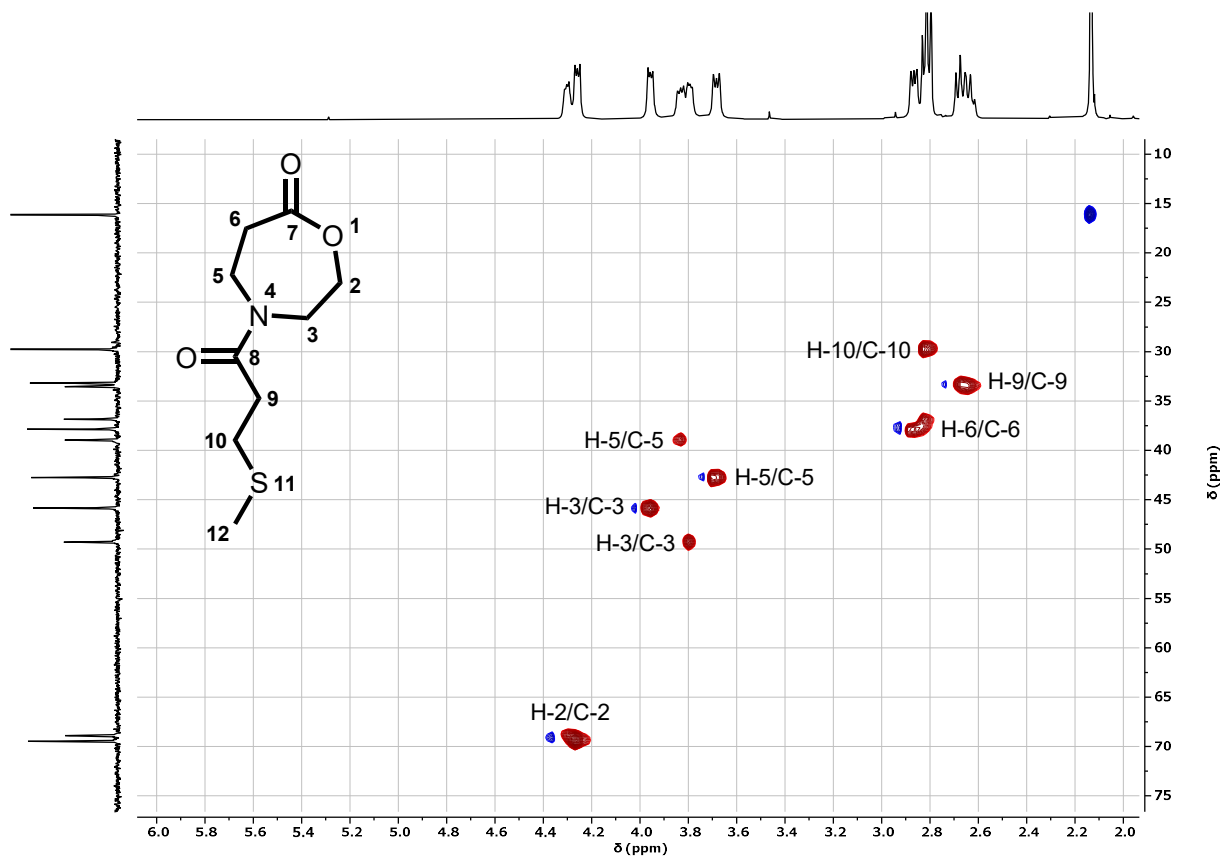


Abb. A16 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxP_{EtSM_e}.

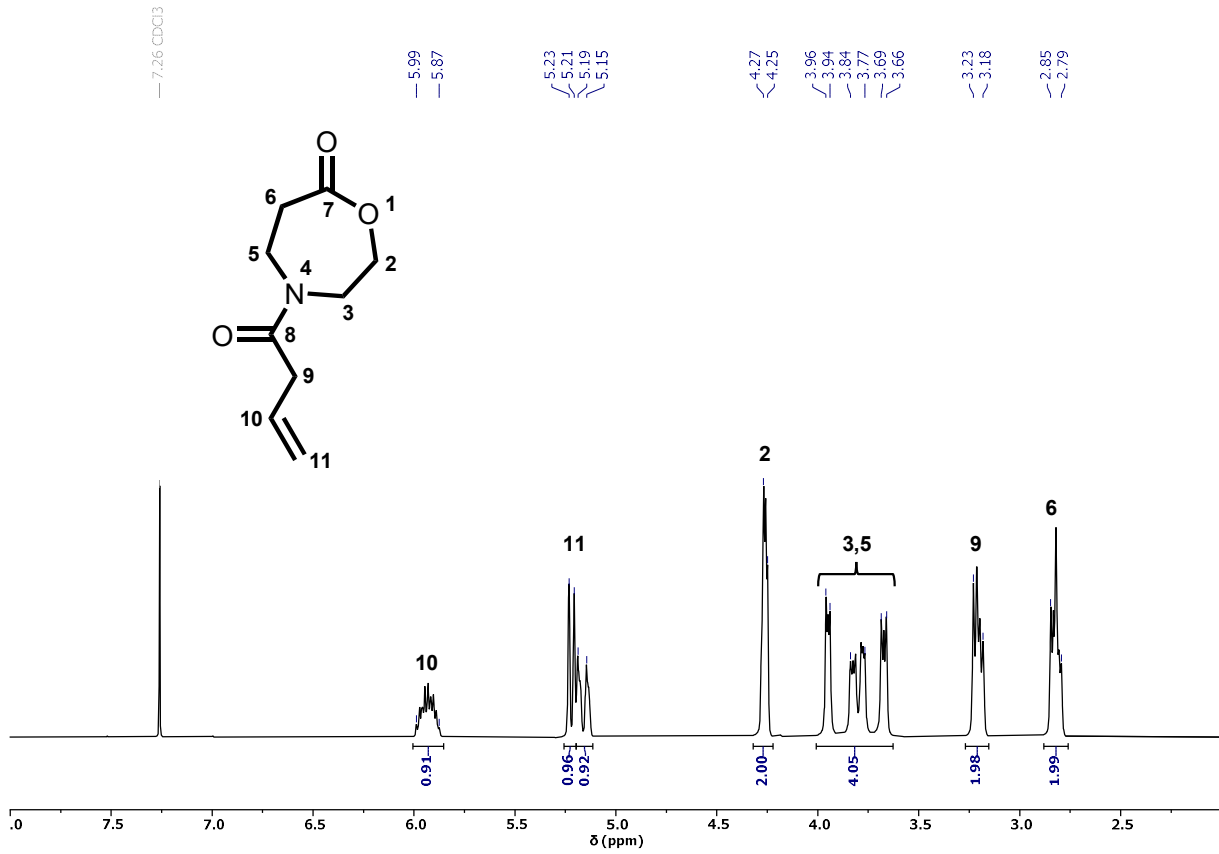


Abb. A17 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPPropylen.

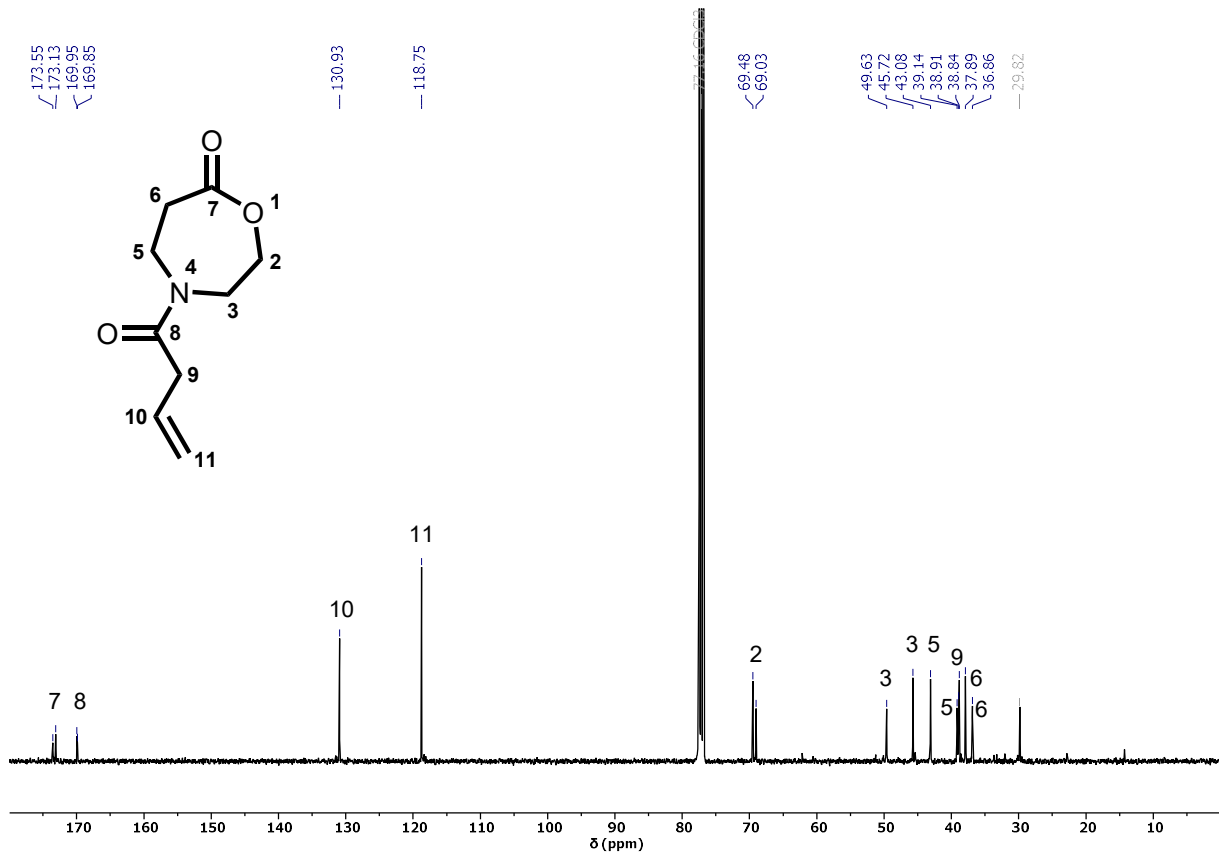


Abb. A18 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von OxPPropylen.

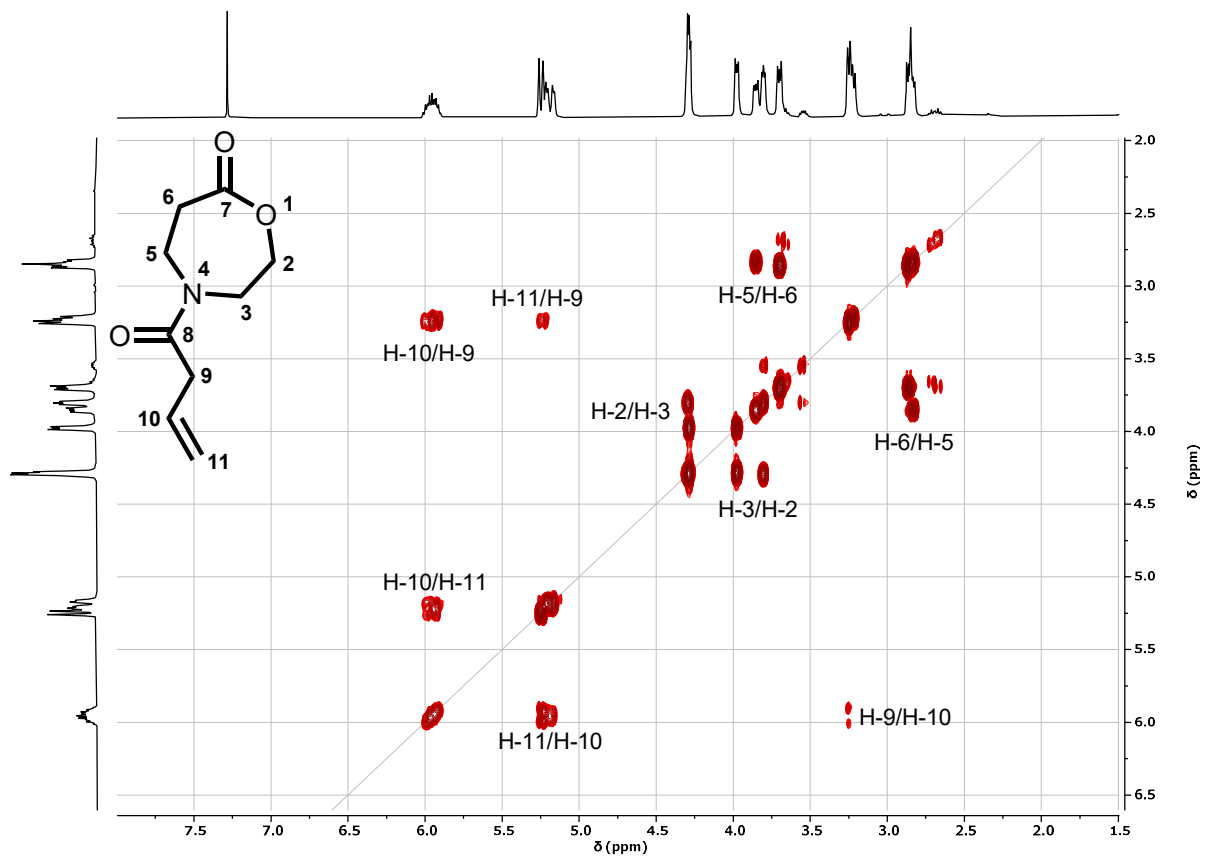


Abb. A19 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von OxPPropylen.

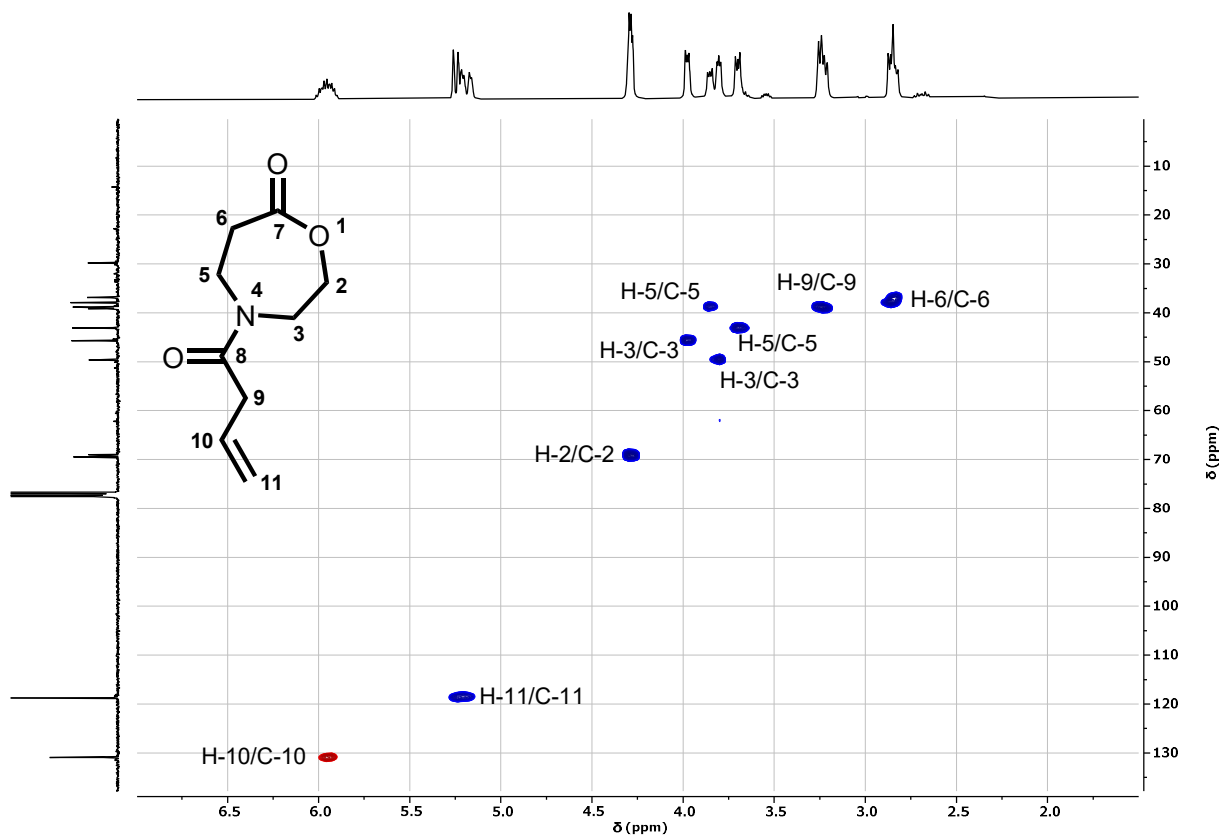


Abb. A20 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von OxPPropylen.

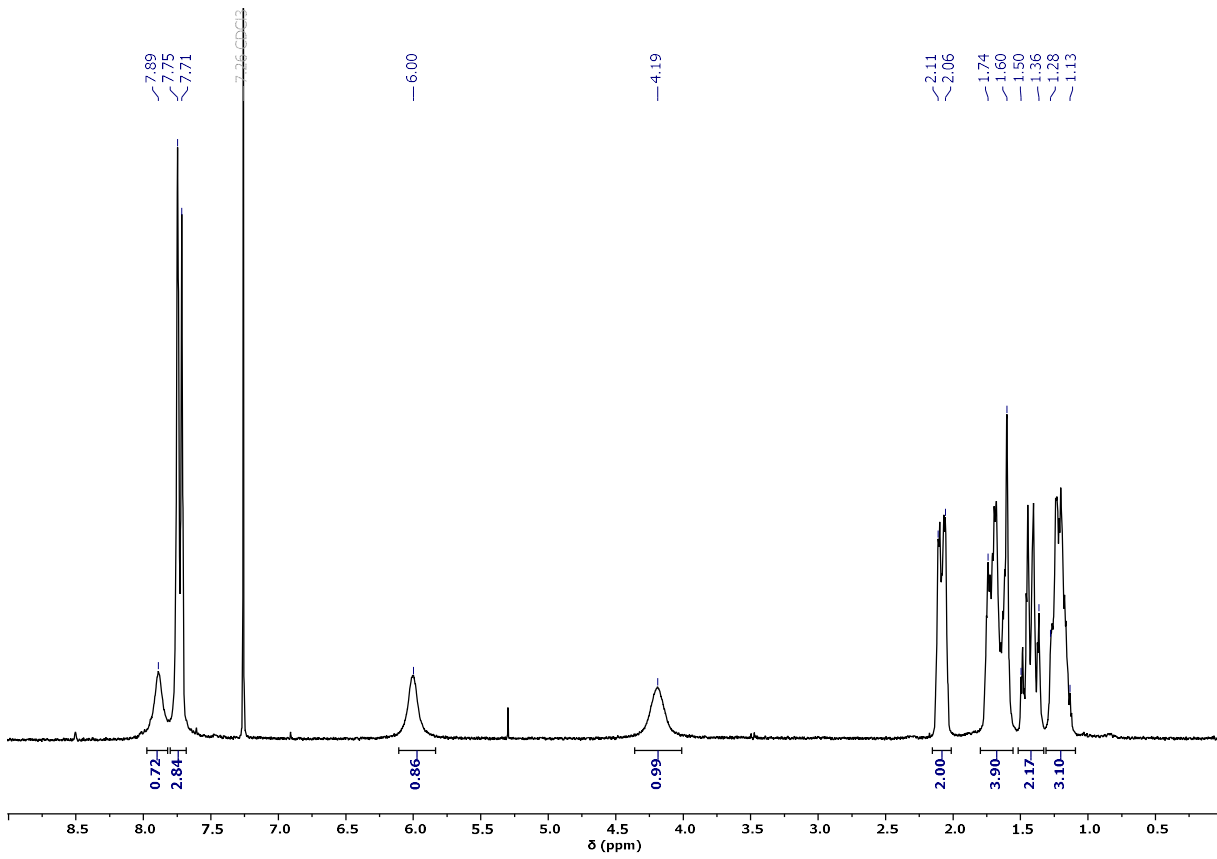


Abb. A21 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von TU.

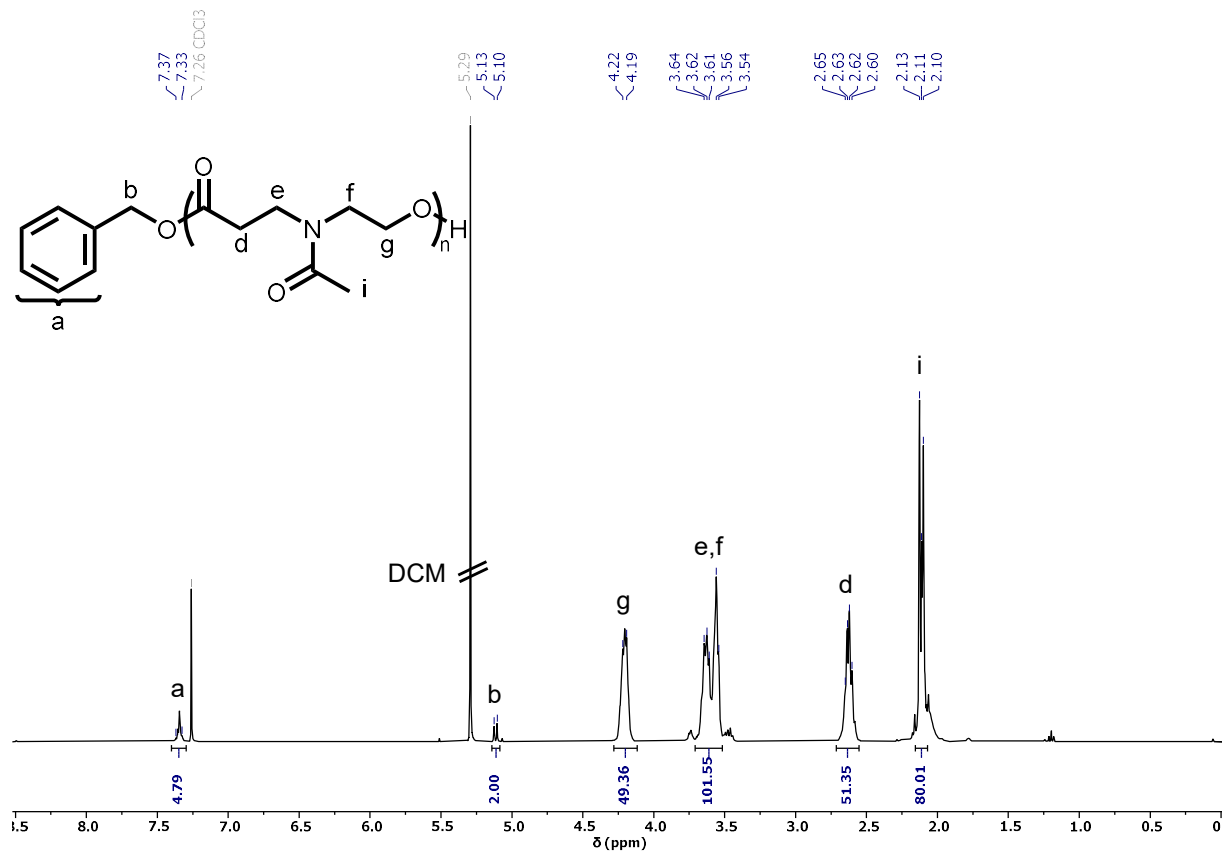


Abb. A22 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPMe.

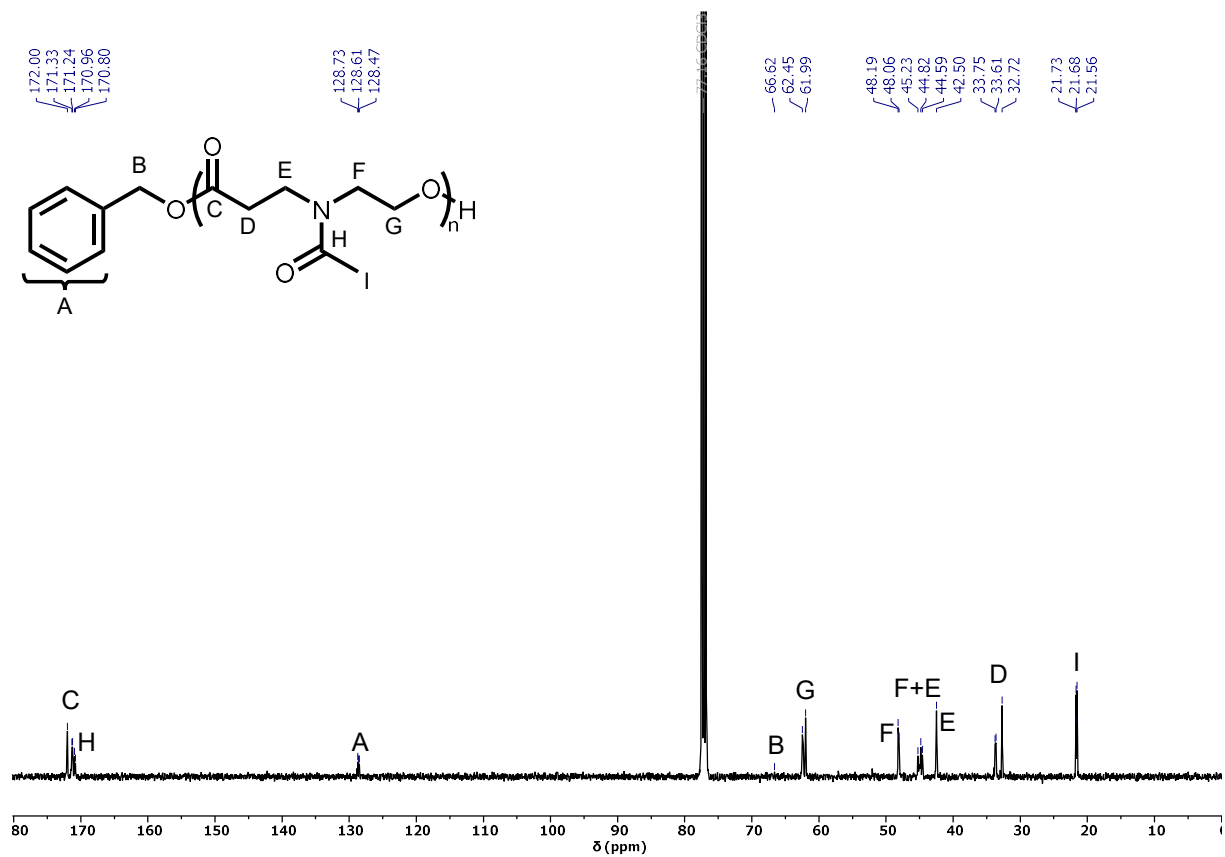


Abb. A23 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPMe.

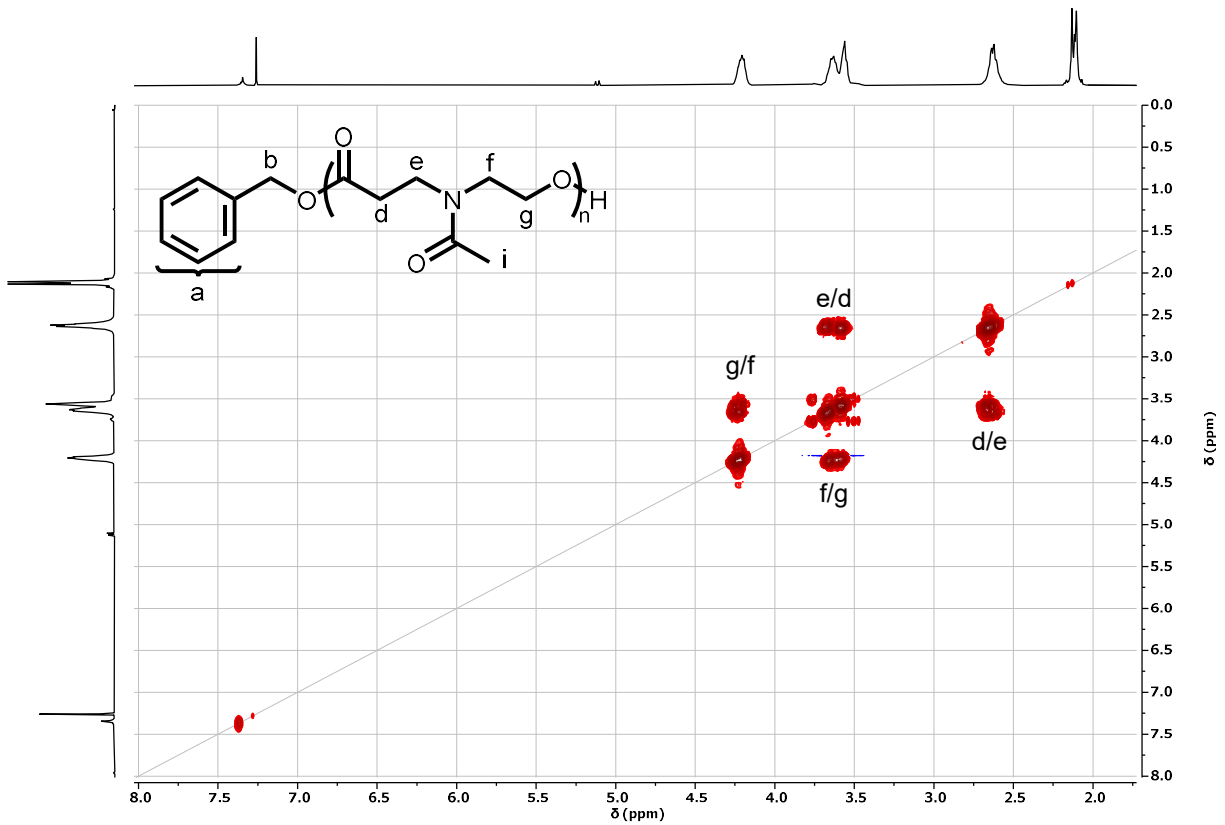


Abb. A24 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}.

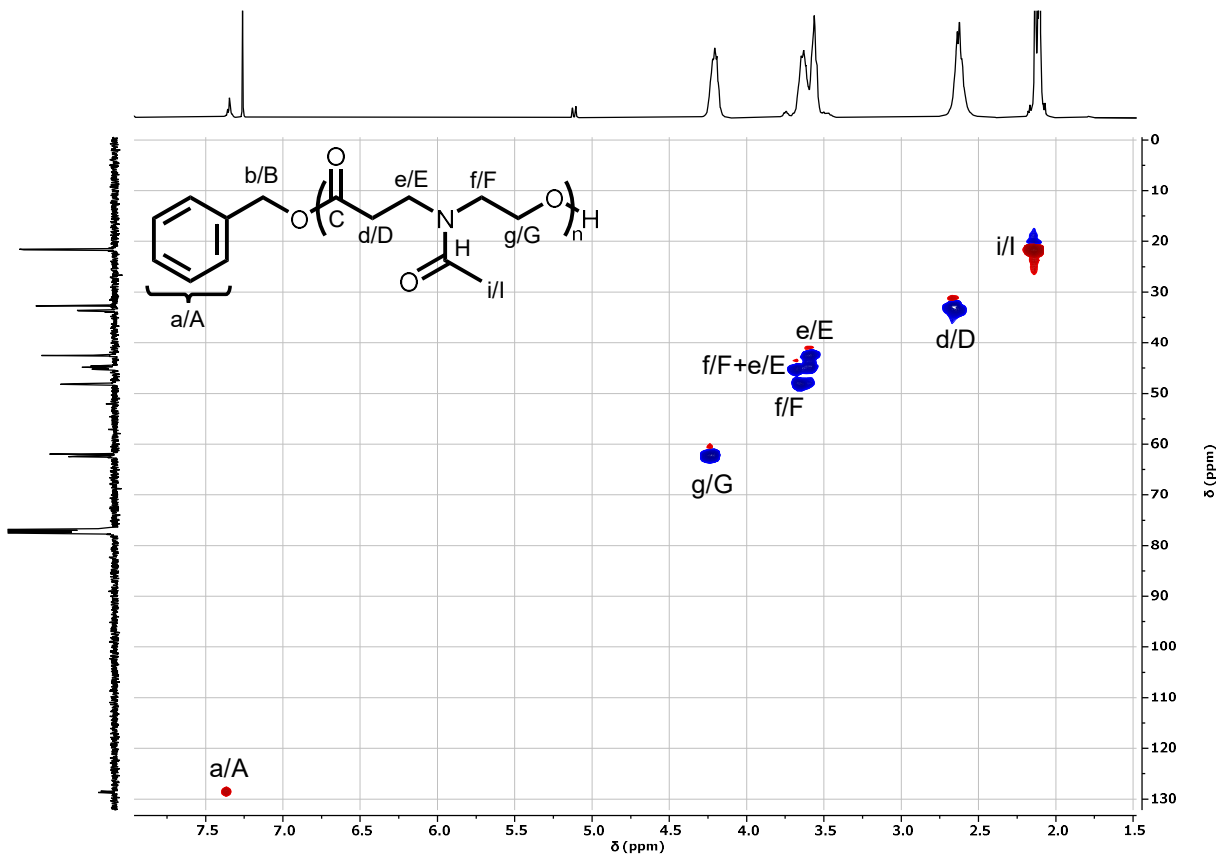


Abb. A25 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}.

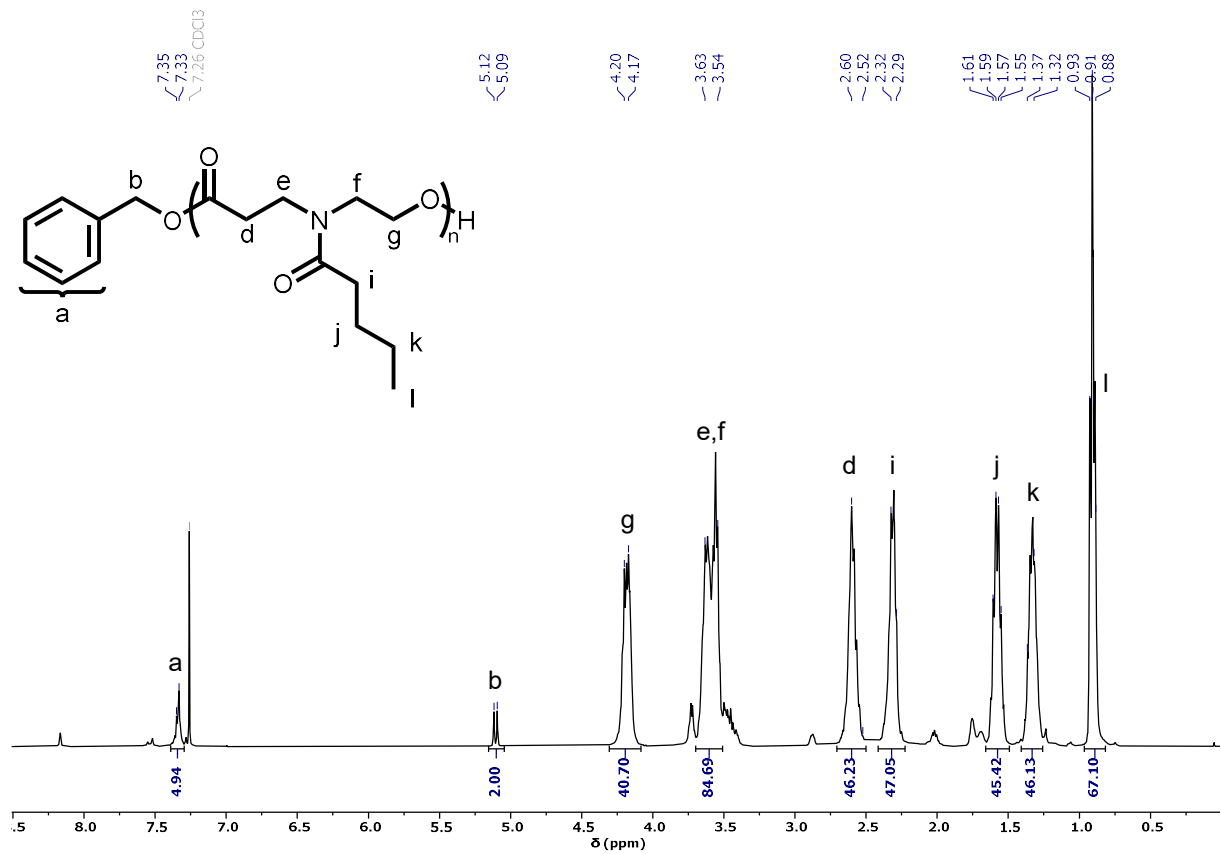


Abb. A26 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPBut.

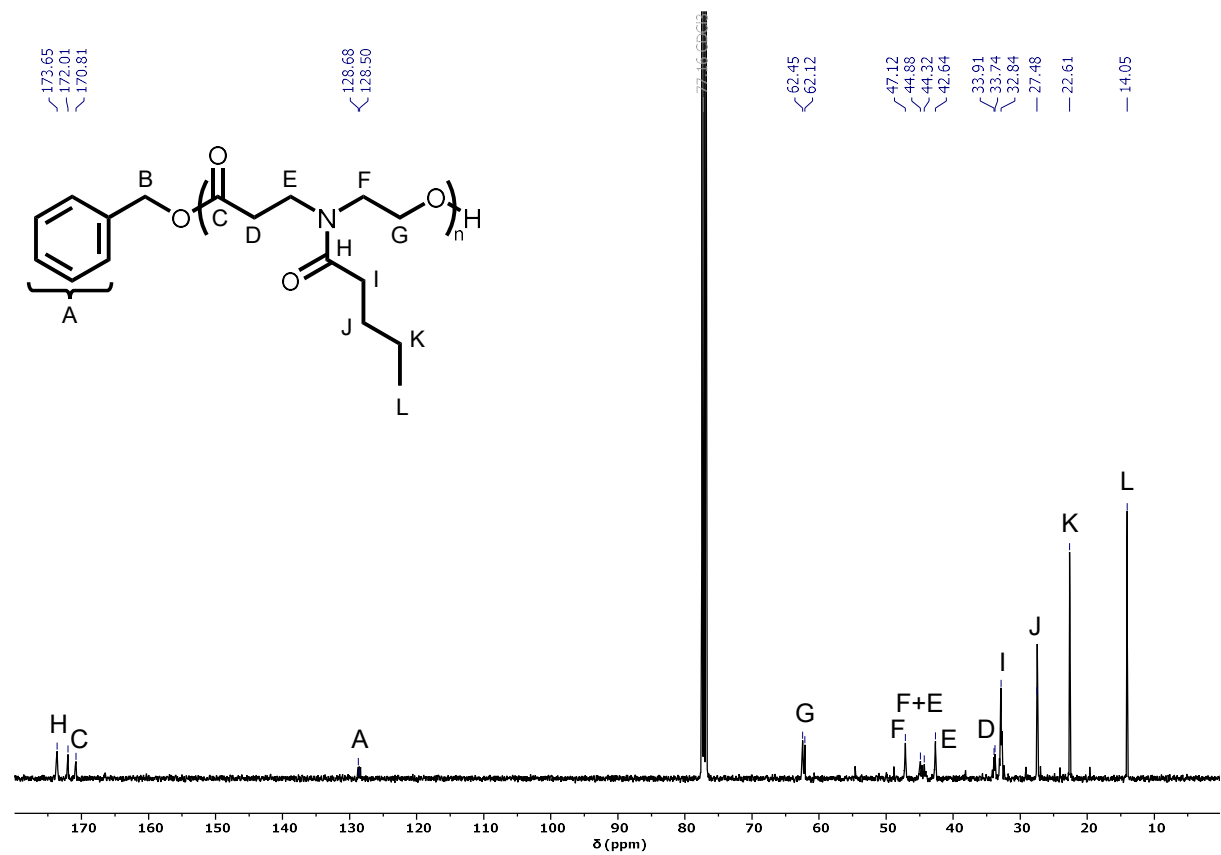


Abb. A27 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPBut.

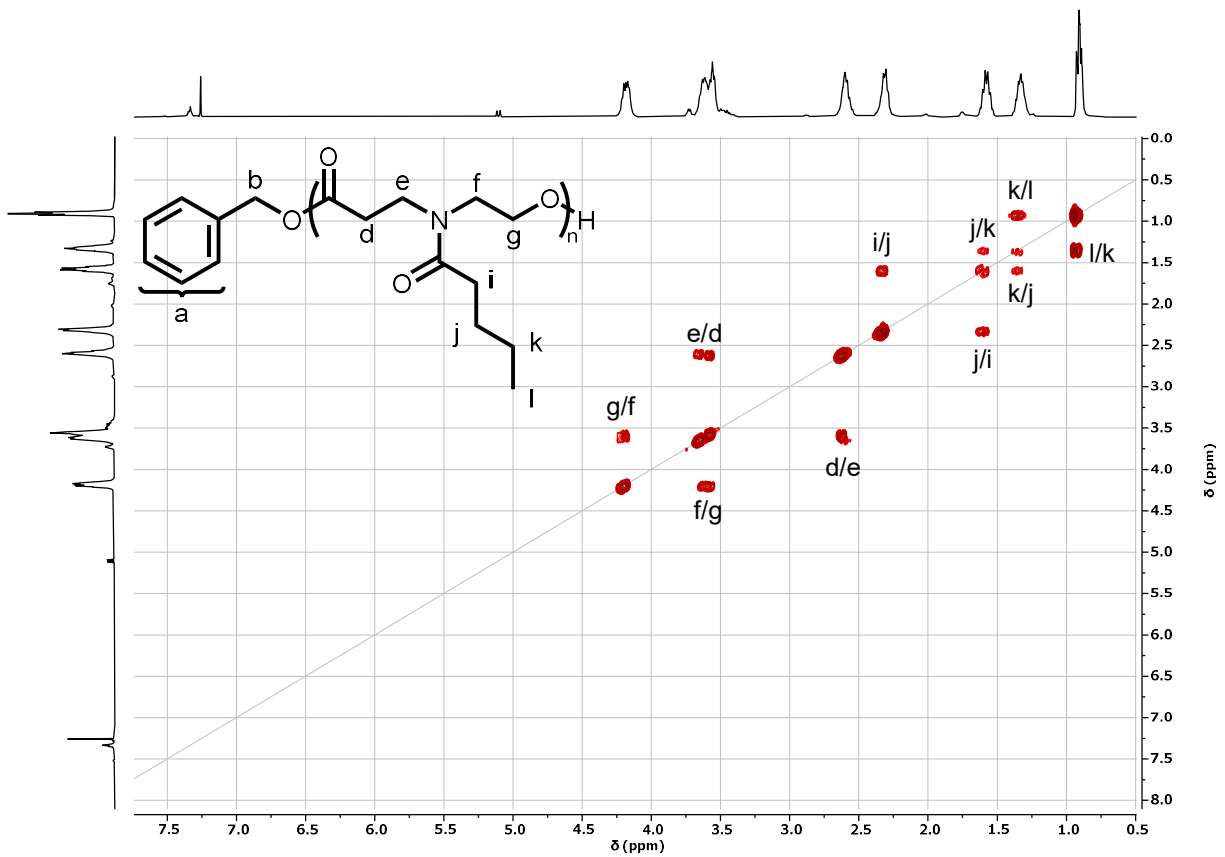


Abb. A28 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{But}.

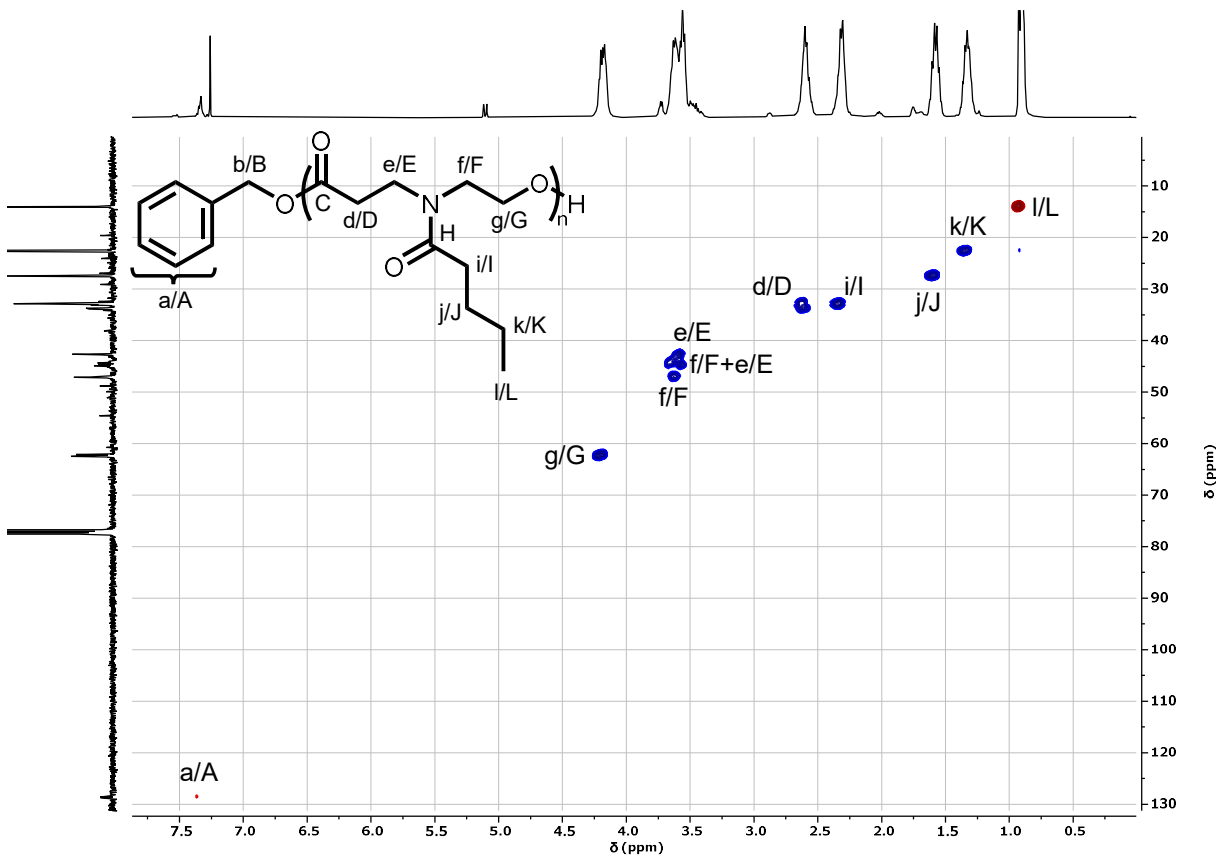
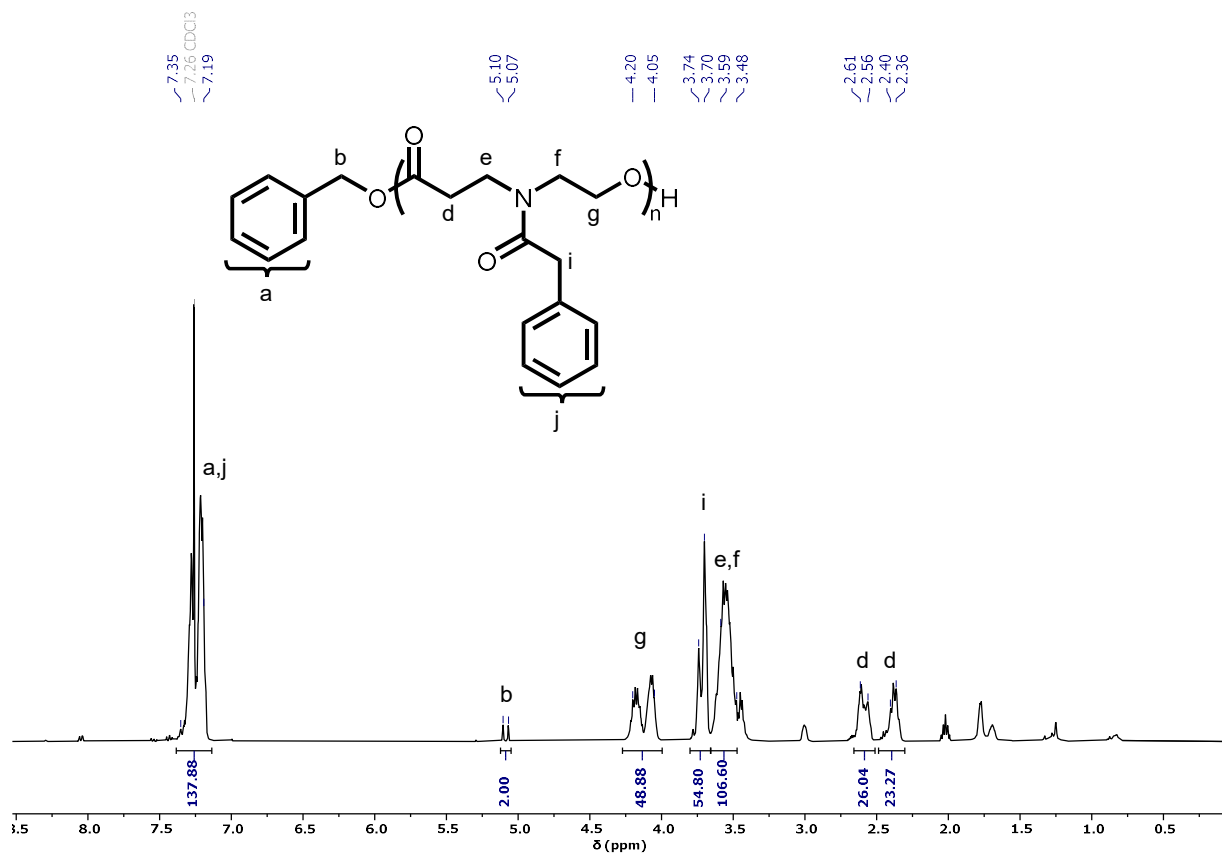
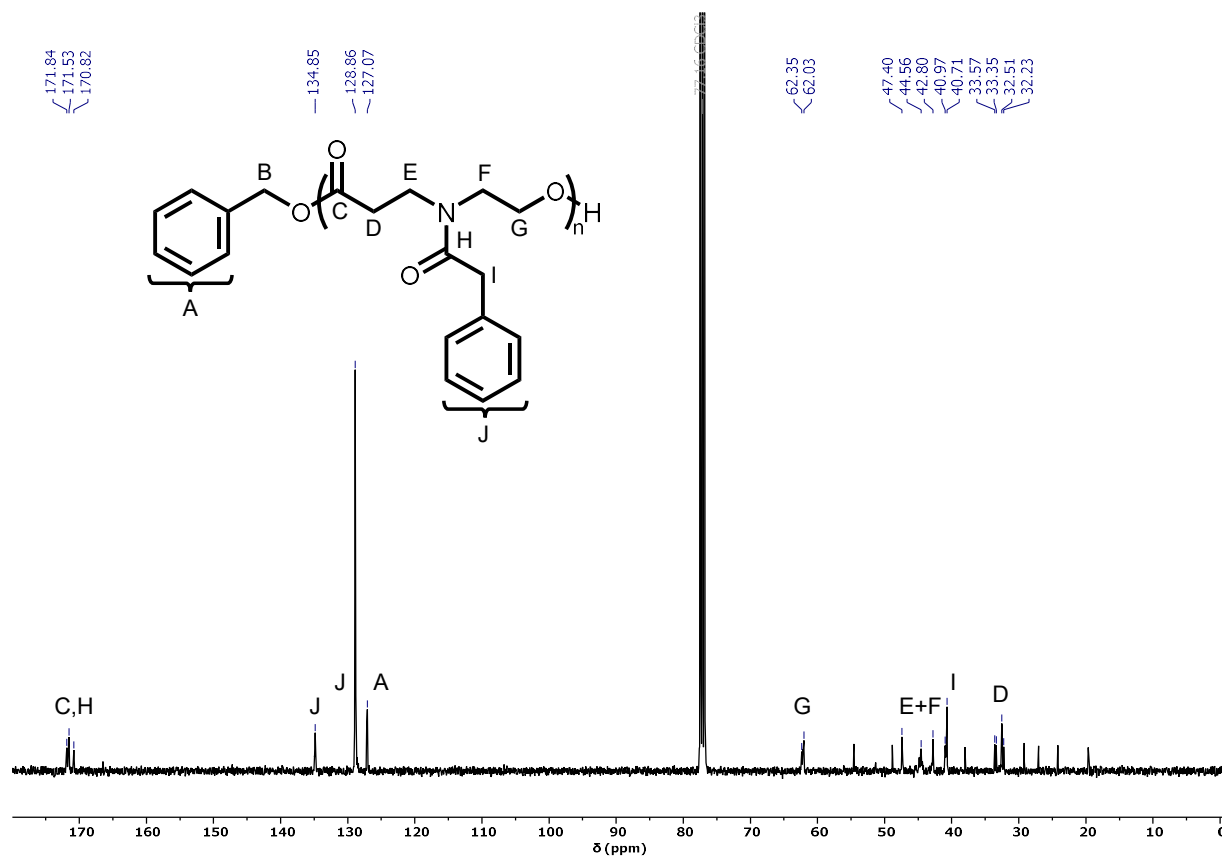


Abb. A29 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{But}.

Abb. A30 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPBn.Abb. A31 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPBn.

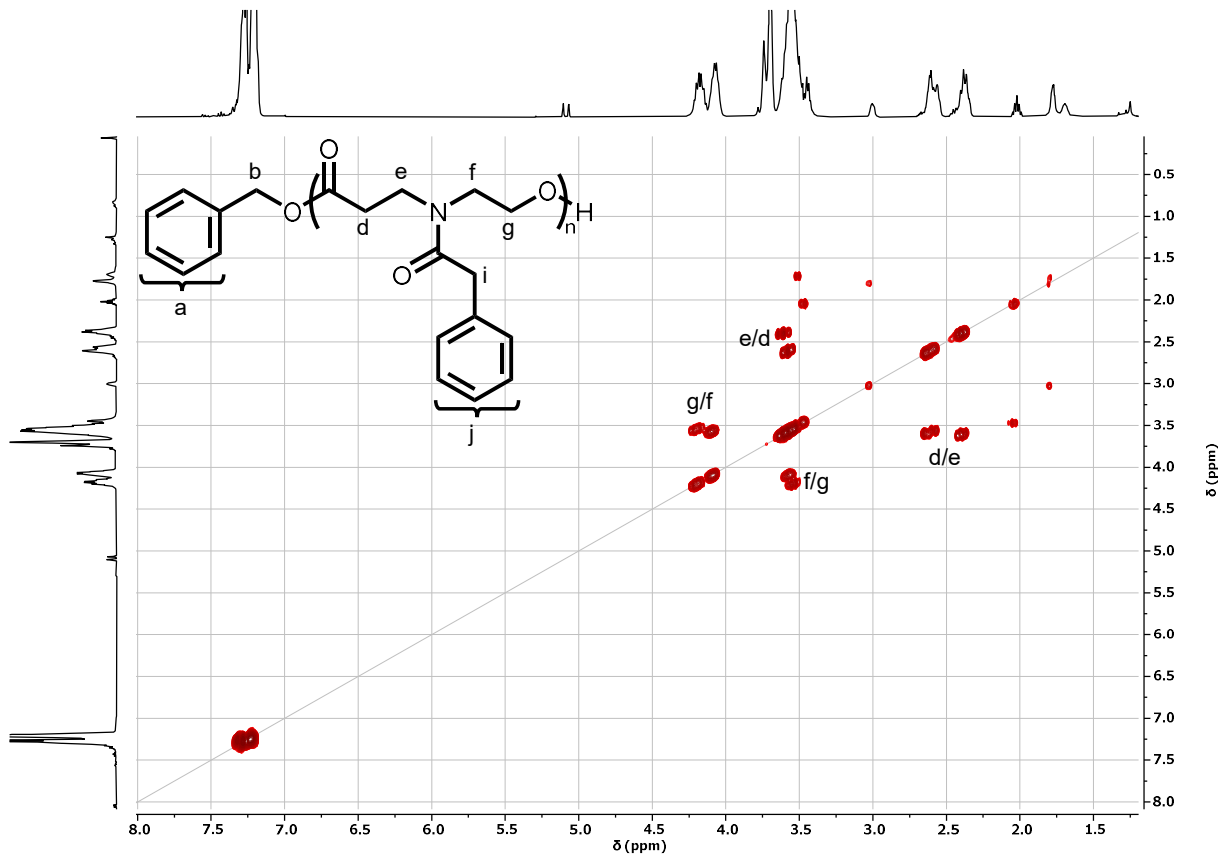


Abb. A32 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPBn.

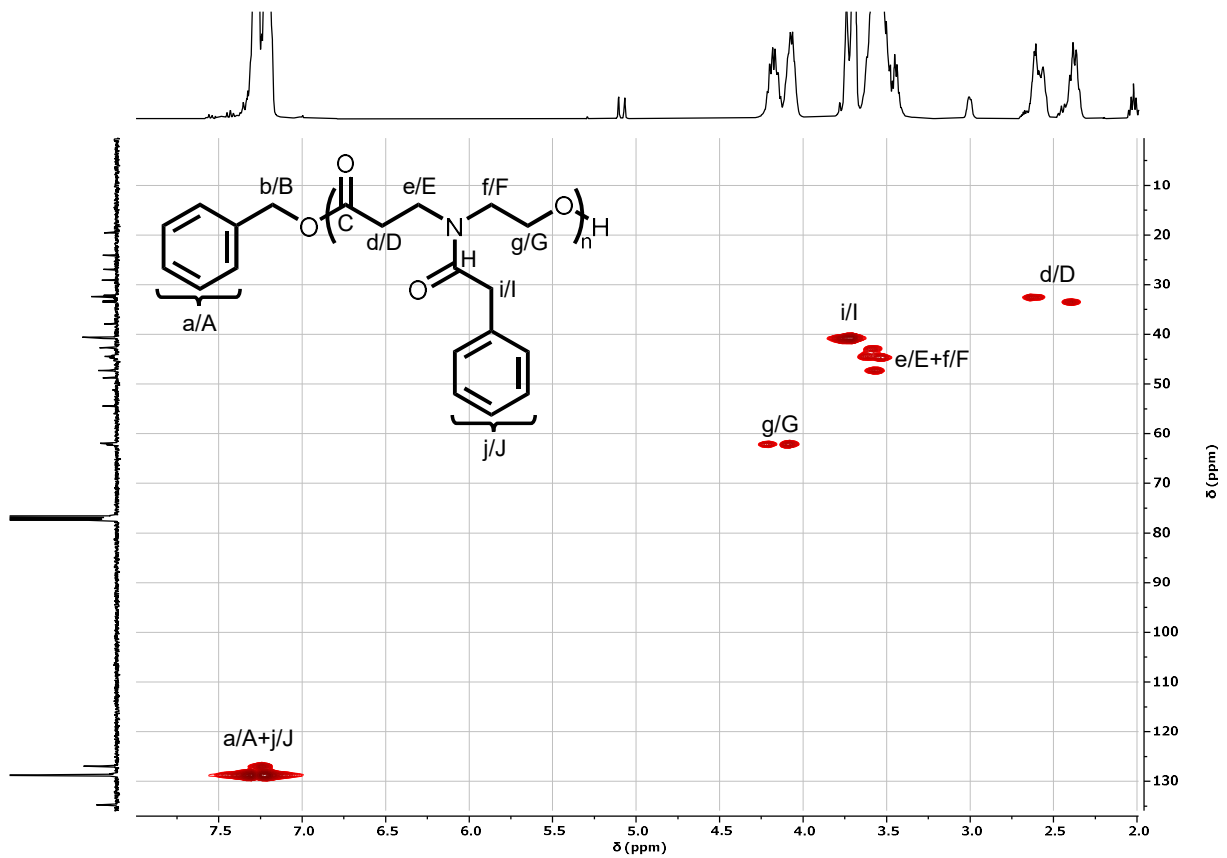


Abb. A33 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPBn.

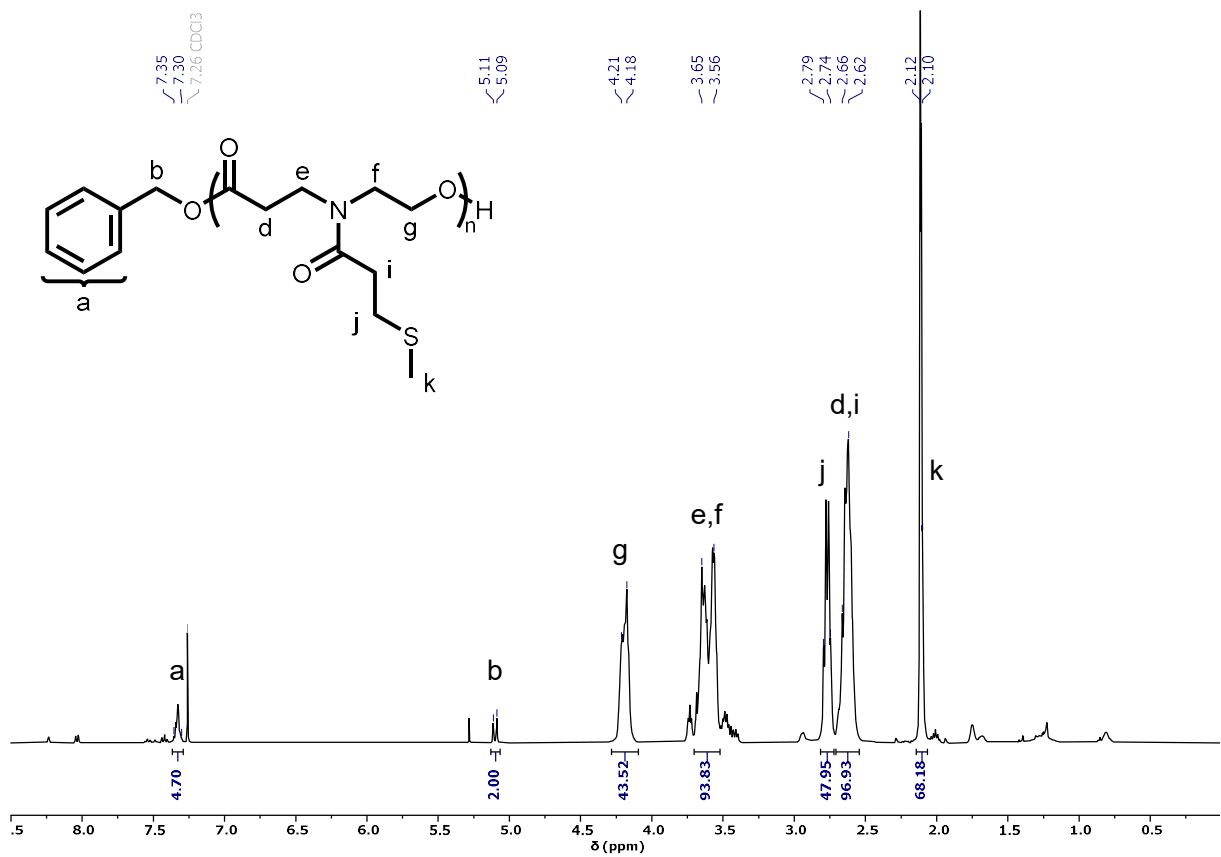


Abb. A34 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, CDCl_3 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{EtsMe}}$.

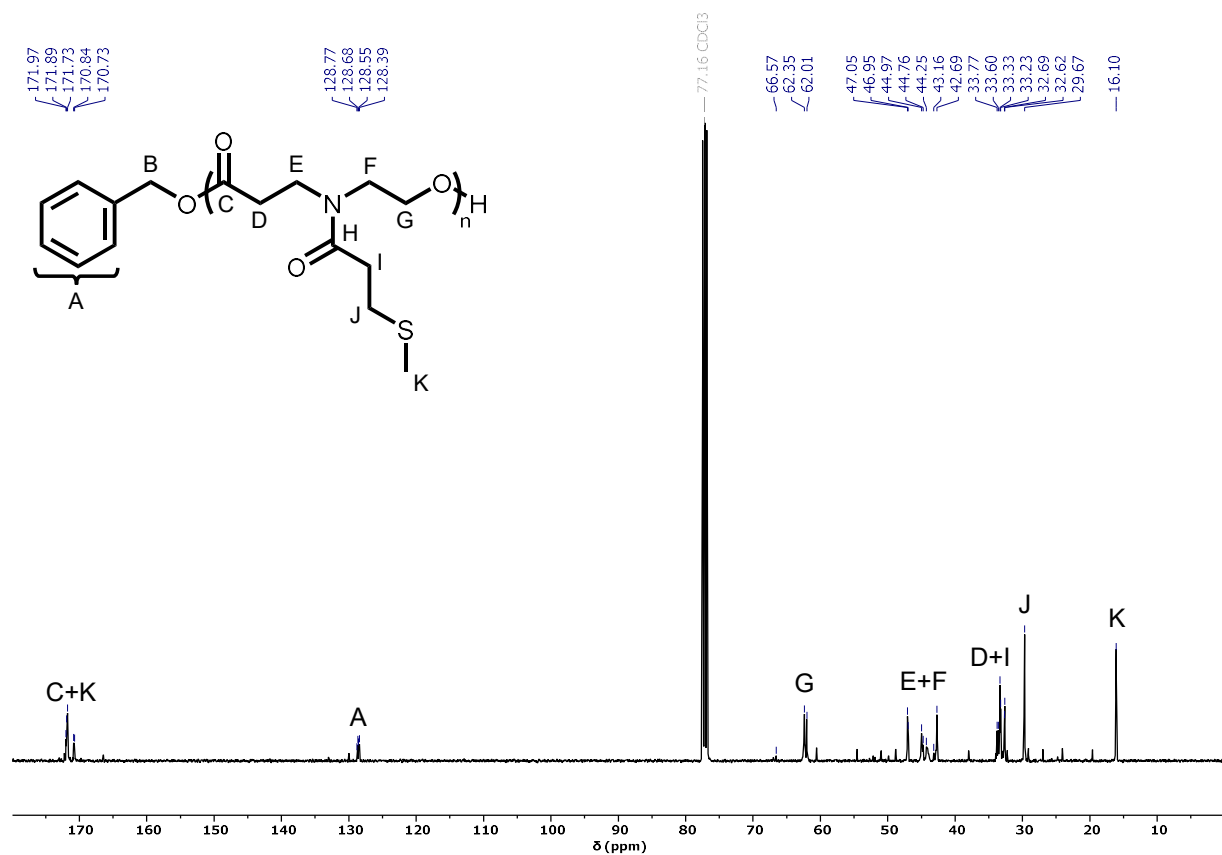


Abb. A35 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, CDCl_3 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{EtsMe}}$.

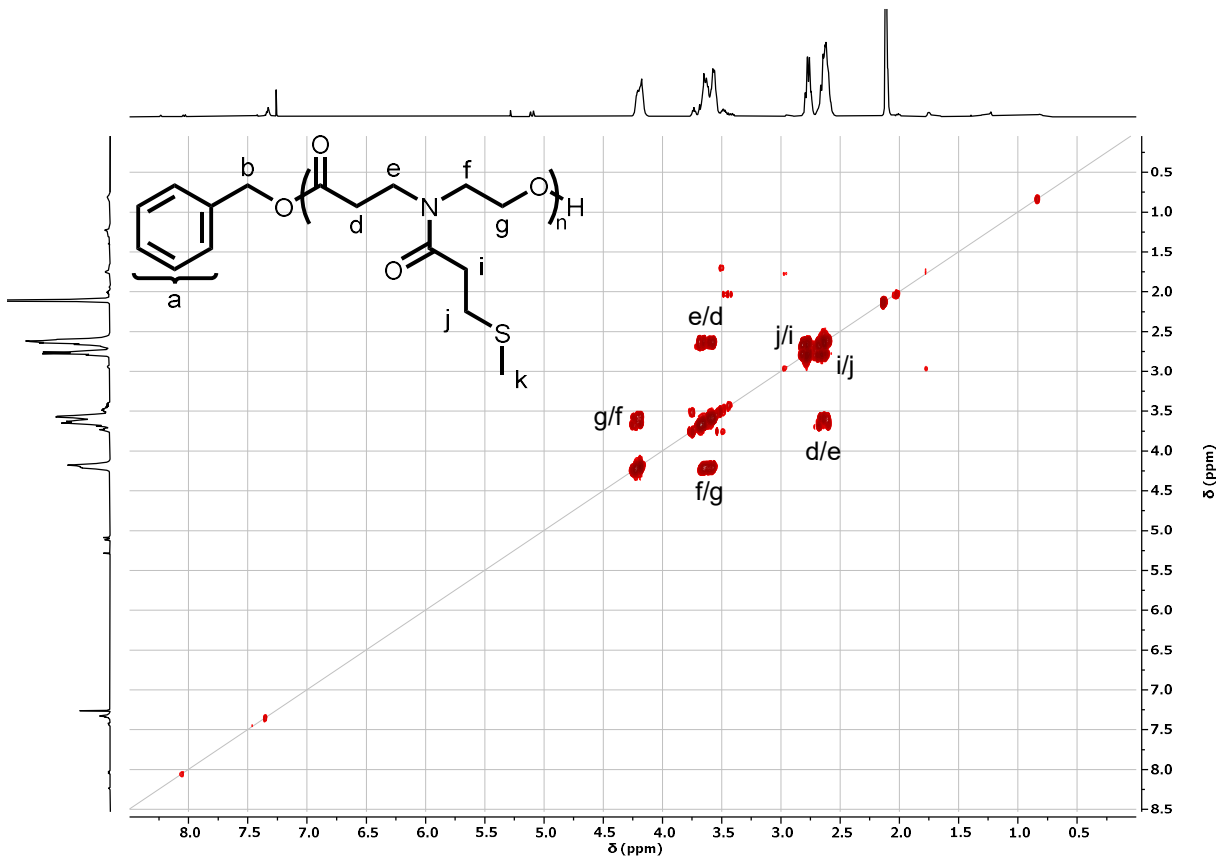


Abb. A36 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{EtSM_e}.

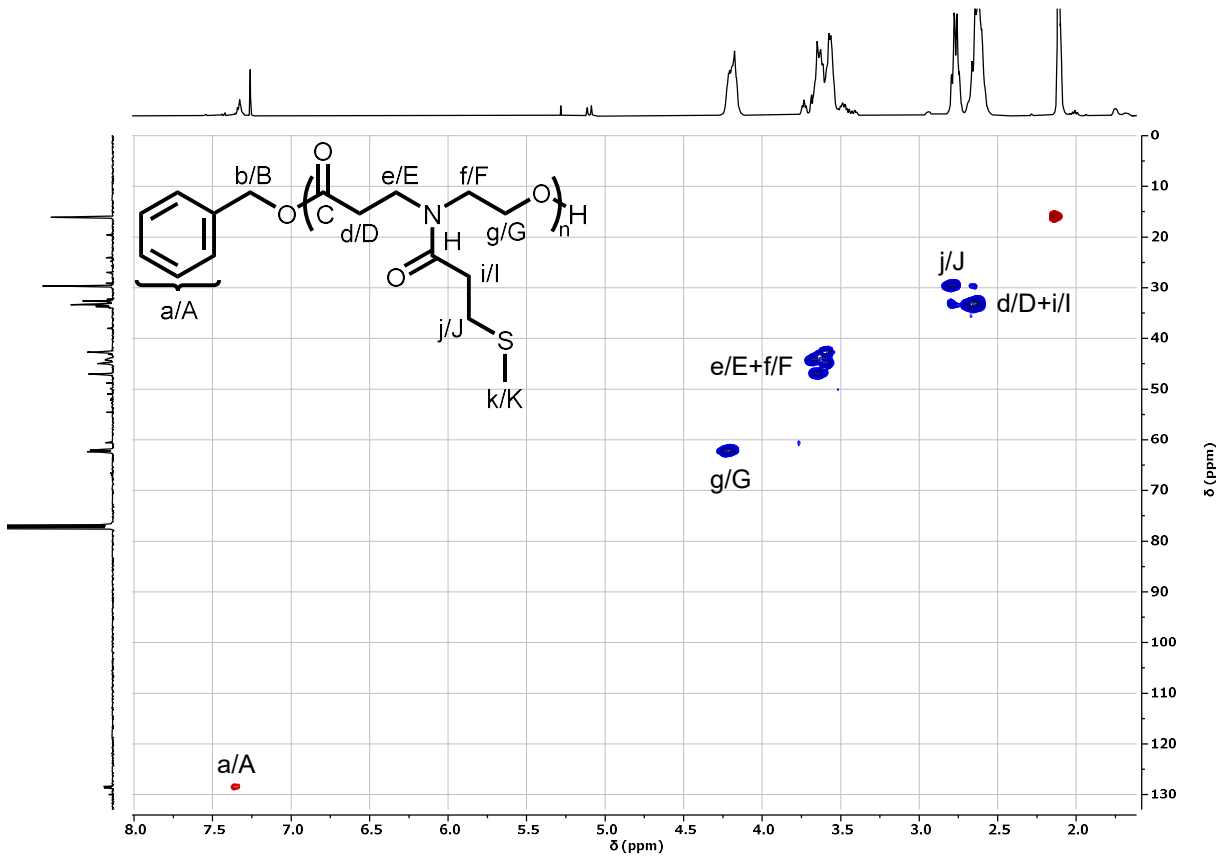


Abb. A37 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{EtSM_e}.

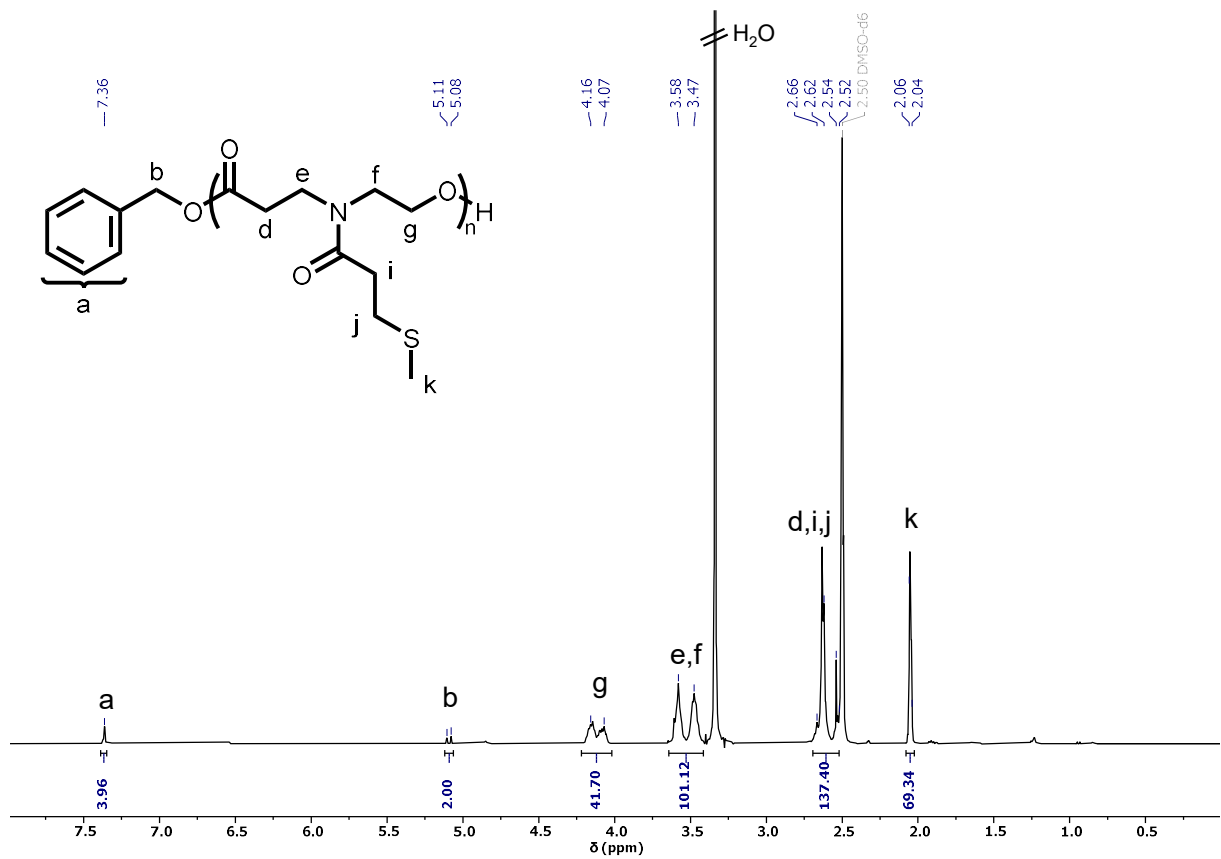


Abb. A38 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, DMSO-d_6 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{EtSMc}}$.

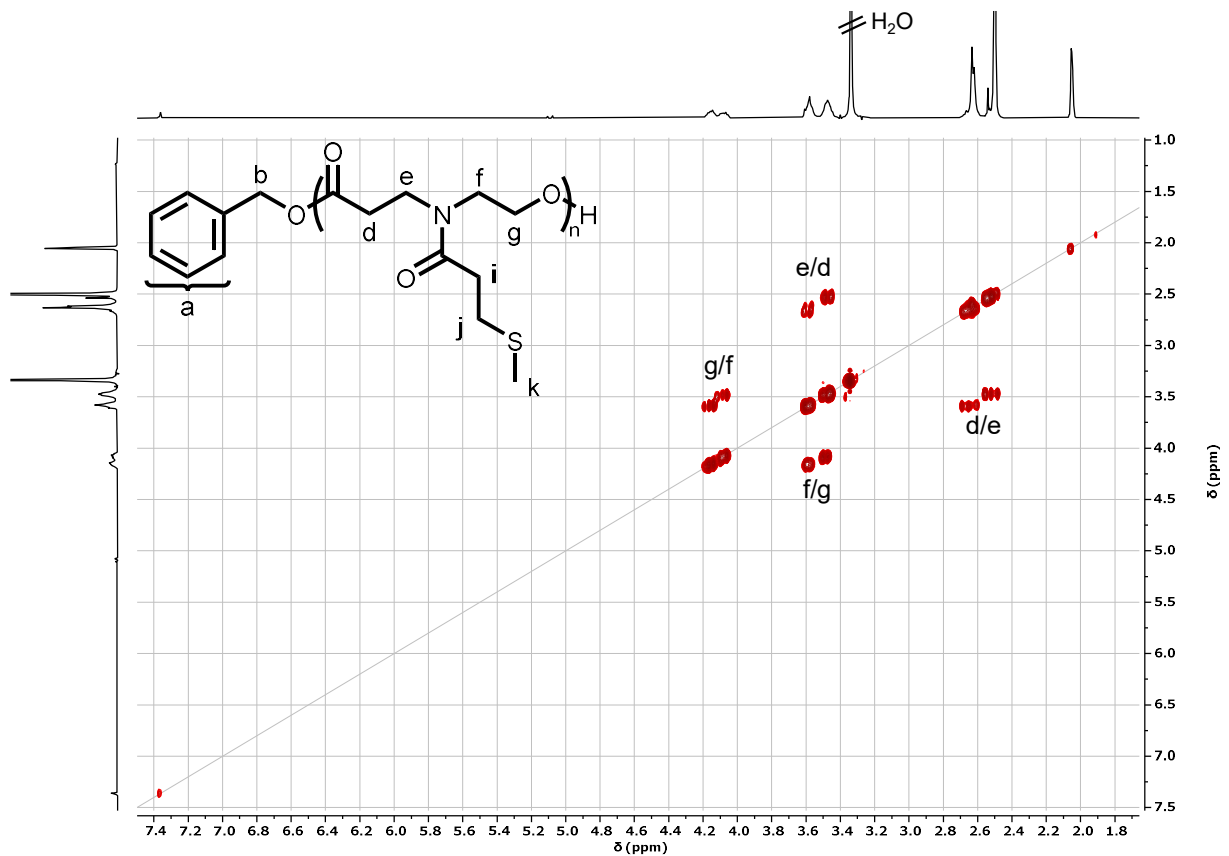


Abb. A39 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d_6 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{EtSMc}}$.

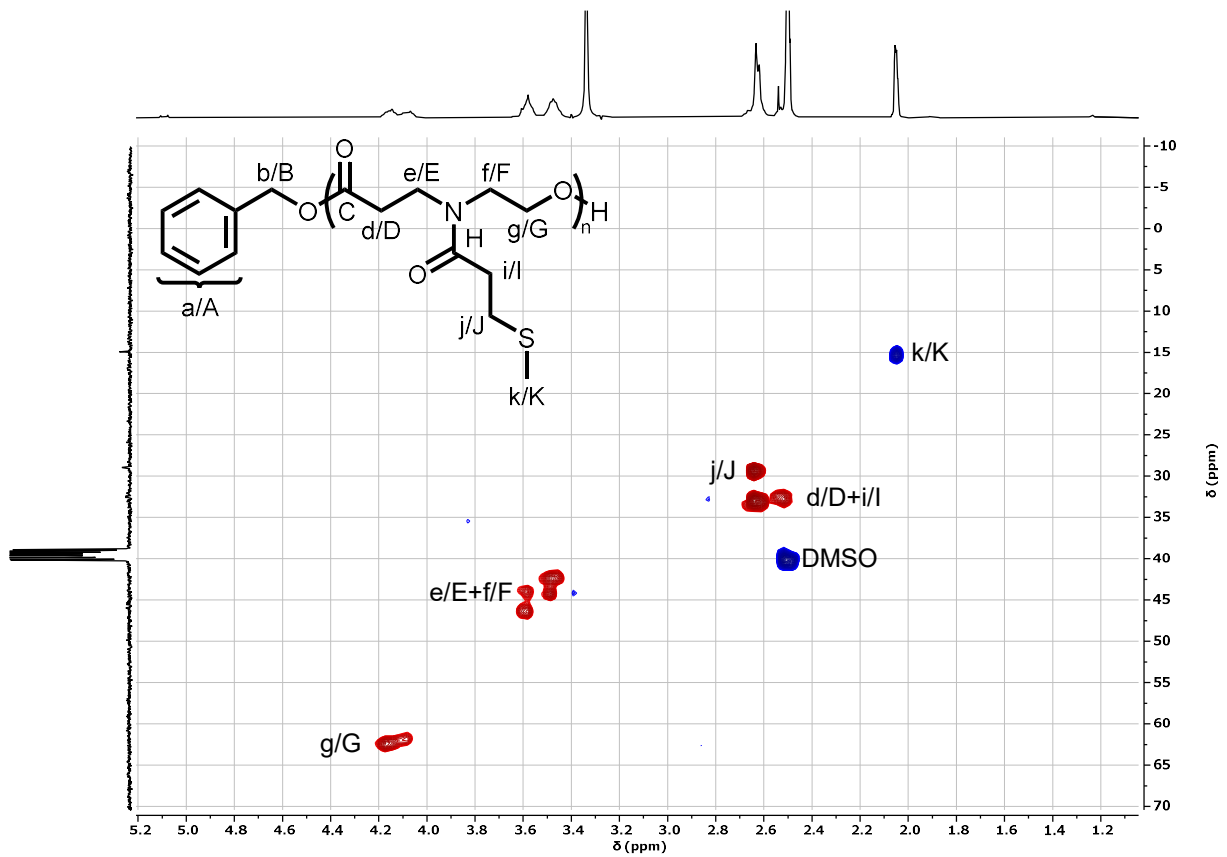


Abb. A40 HSQC-Spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) von POxP_{EtsMe}.

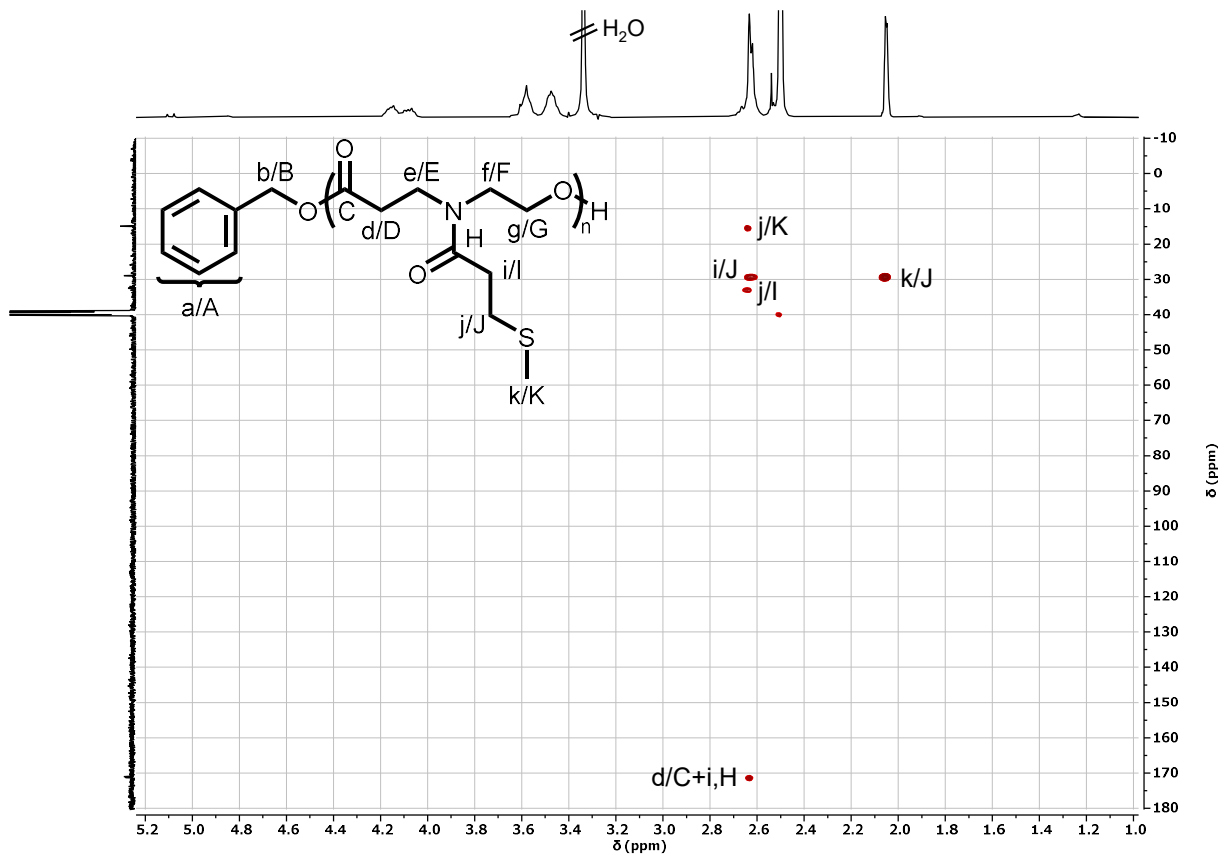


Abb. A41 HMBC-Spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) von POxP_{EtsMe}.

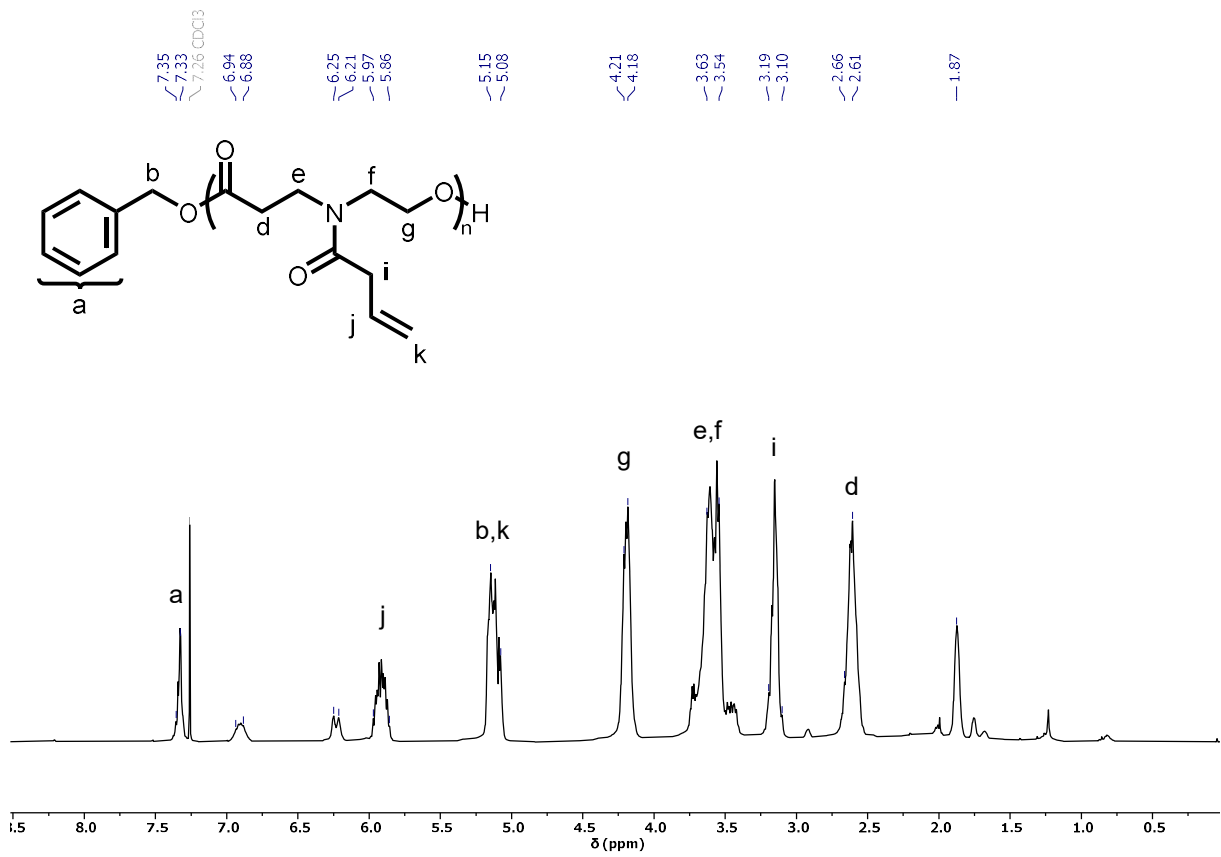


Abb. A42 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPPropylen.

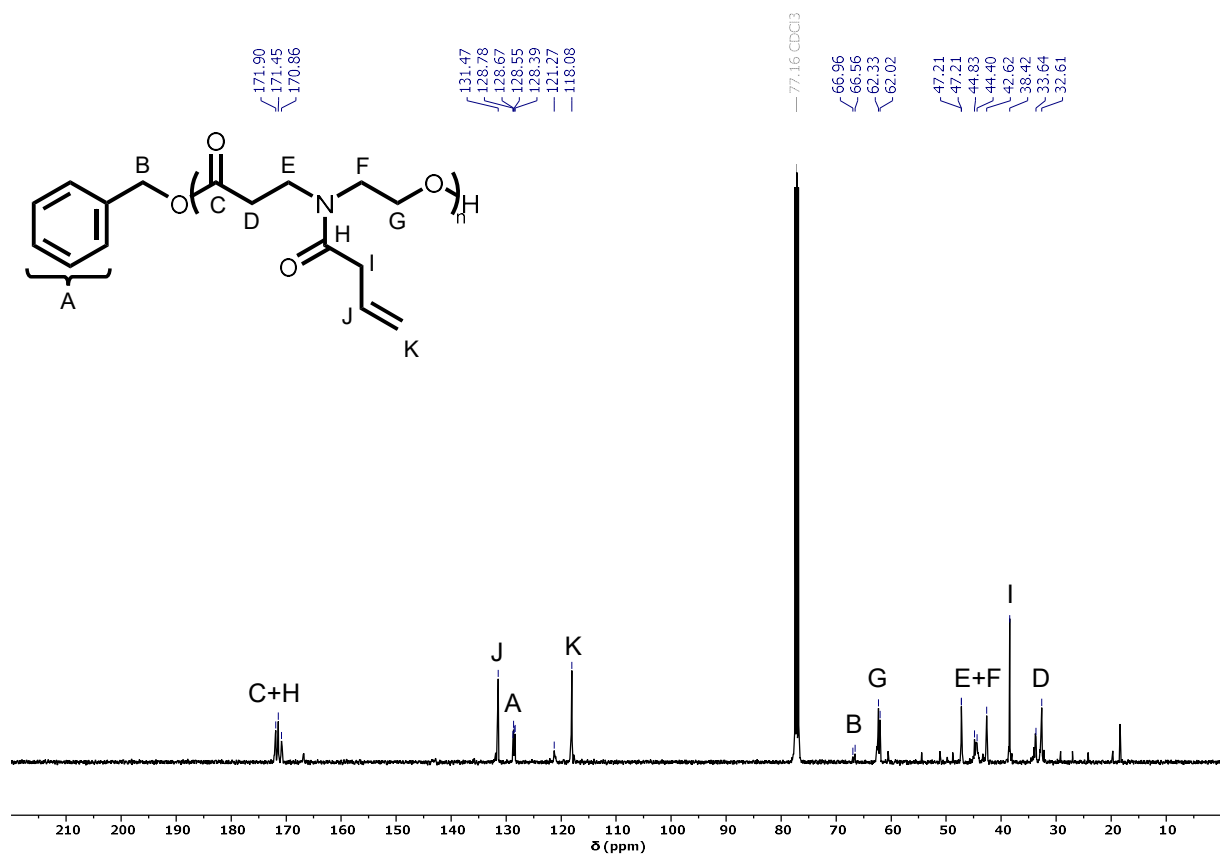


Abb. A43 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPPropylen.

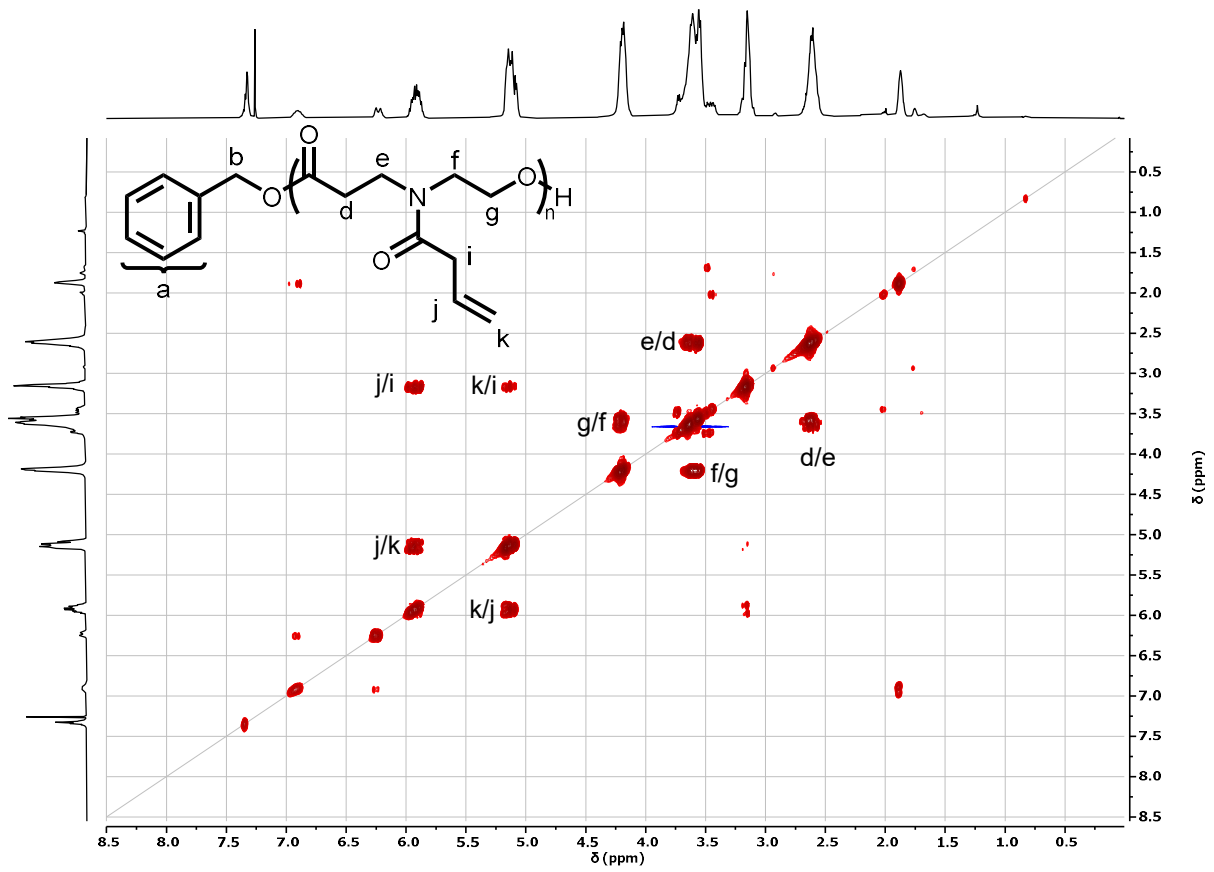


Abb. A44 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPPropylen.

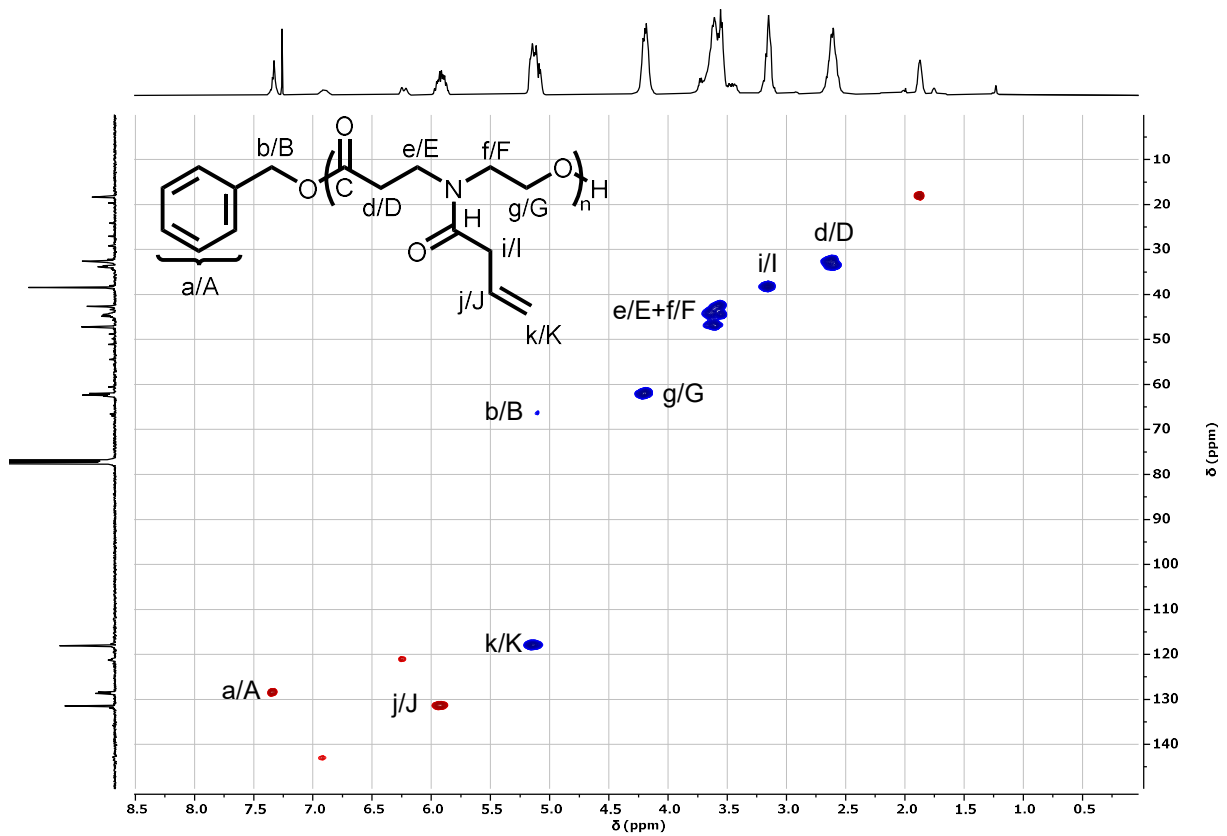


Abb. A45 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxPPropylen.

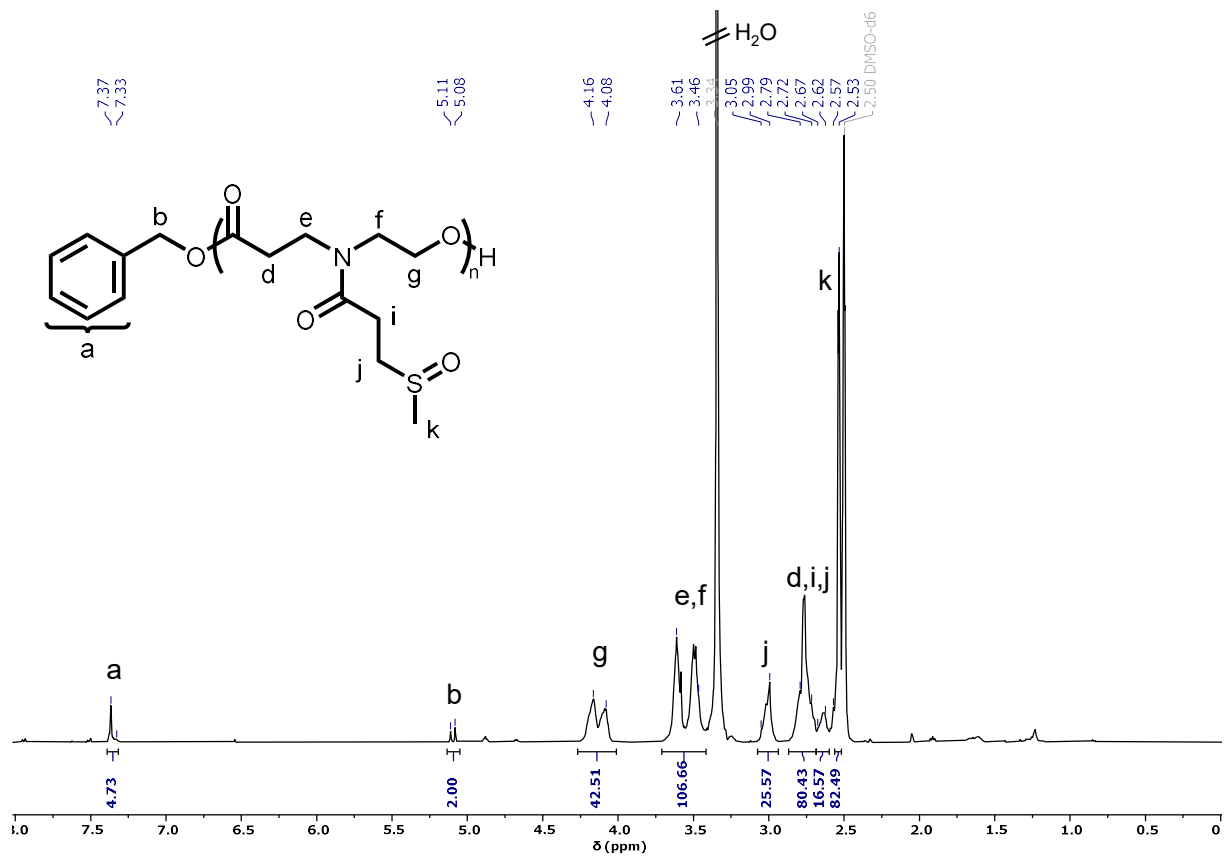


Abb. A46 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-*d*₆, 294 K) von POxP_{EtSoMe}.

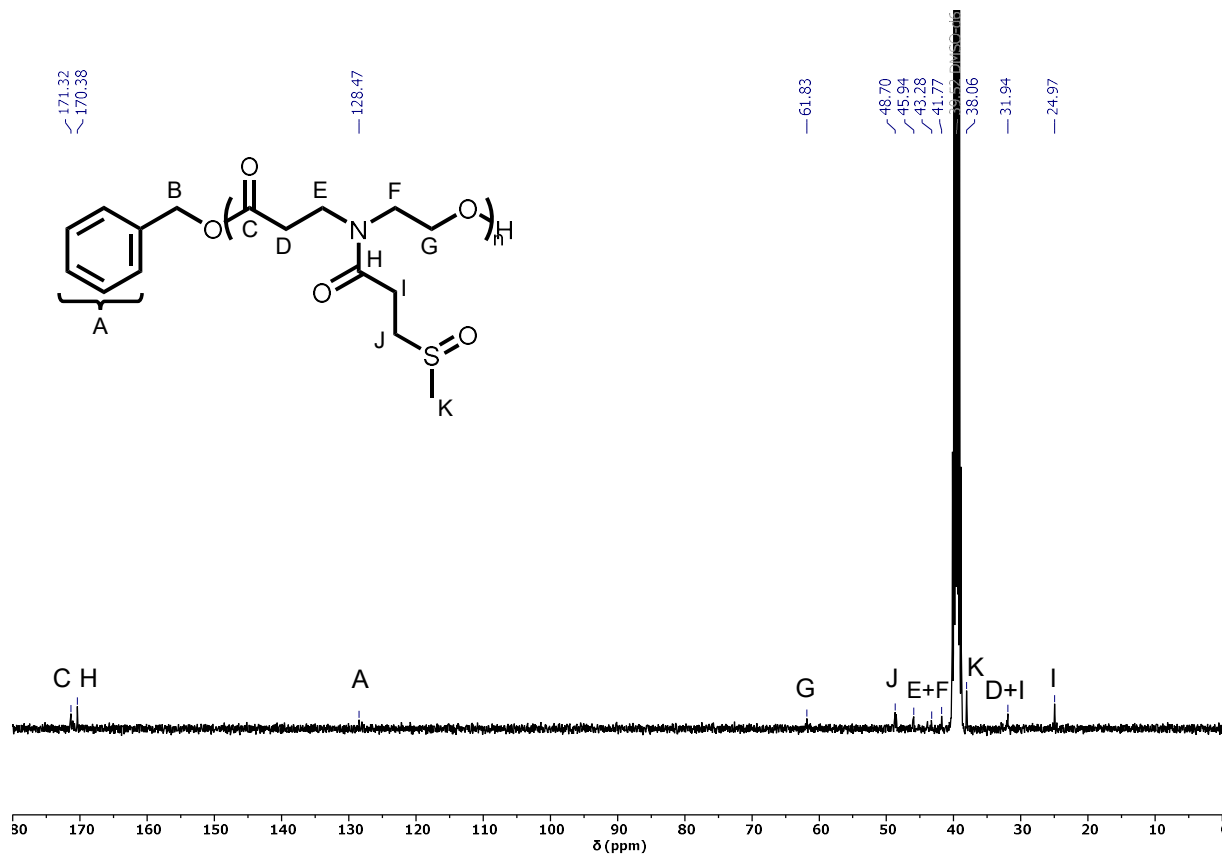


Abb. A47 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, DMSO-*d*₆, 294 K) von POxP_{EtSoMe}.

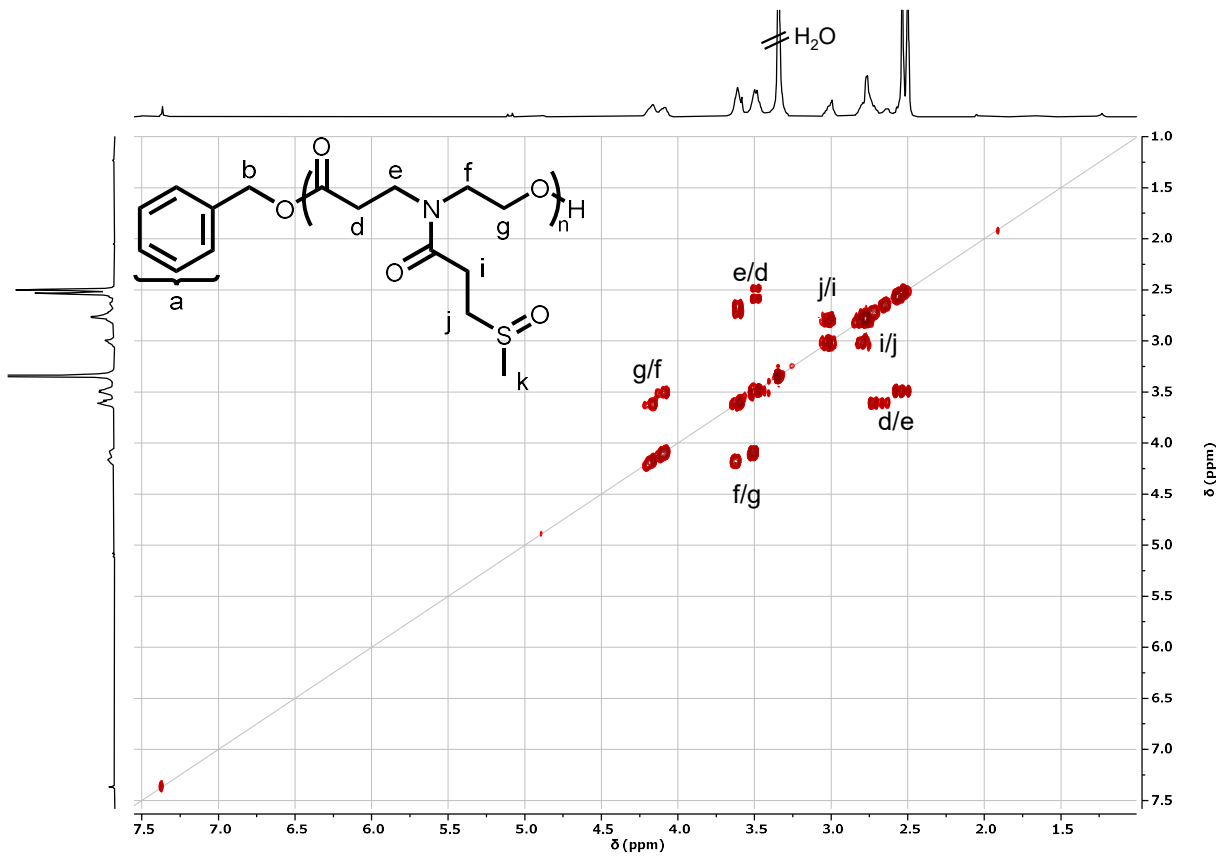


Abb. A48 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{EtSoMe}}$.

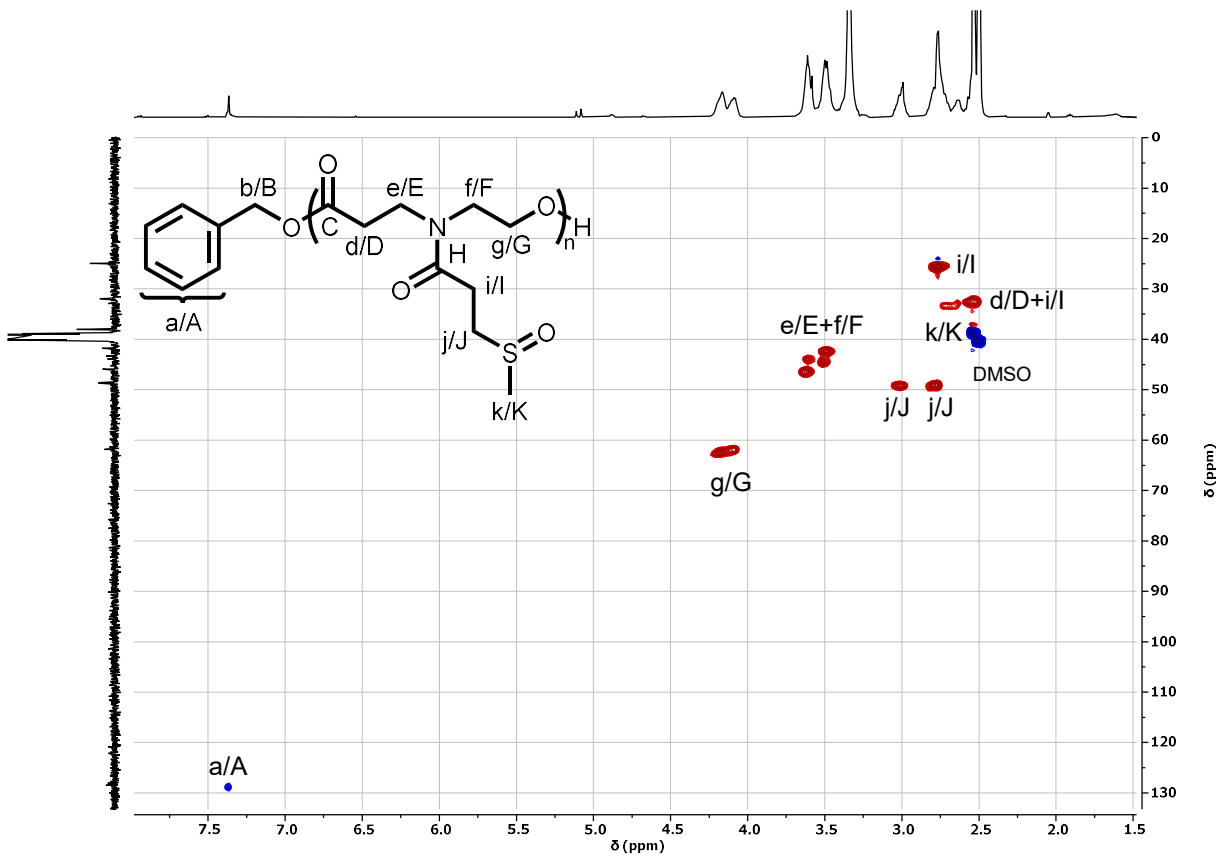


Abb. A49 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{EtSoMe}}$.

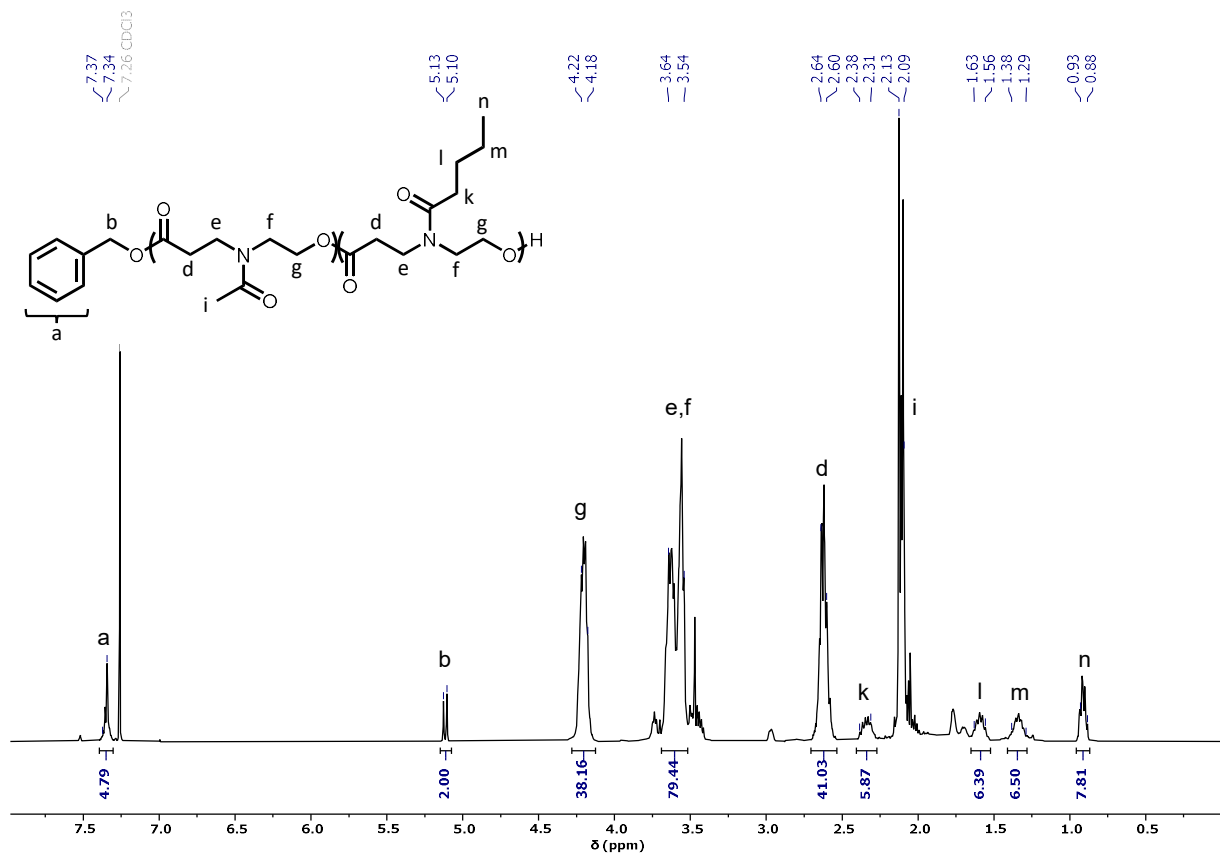


Abb. A50 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}.

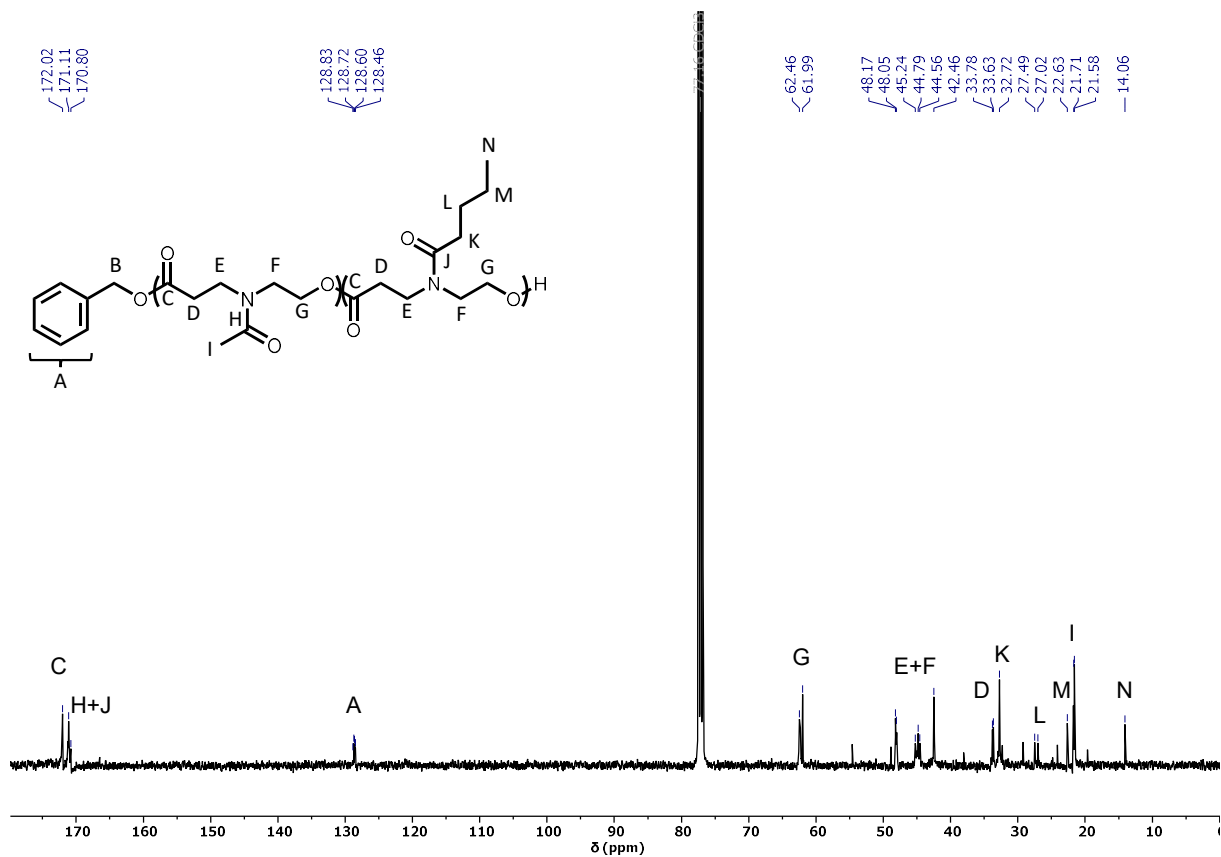


Abb. A51 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}.

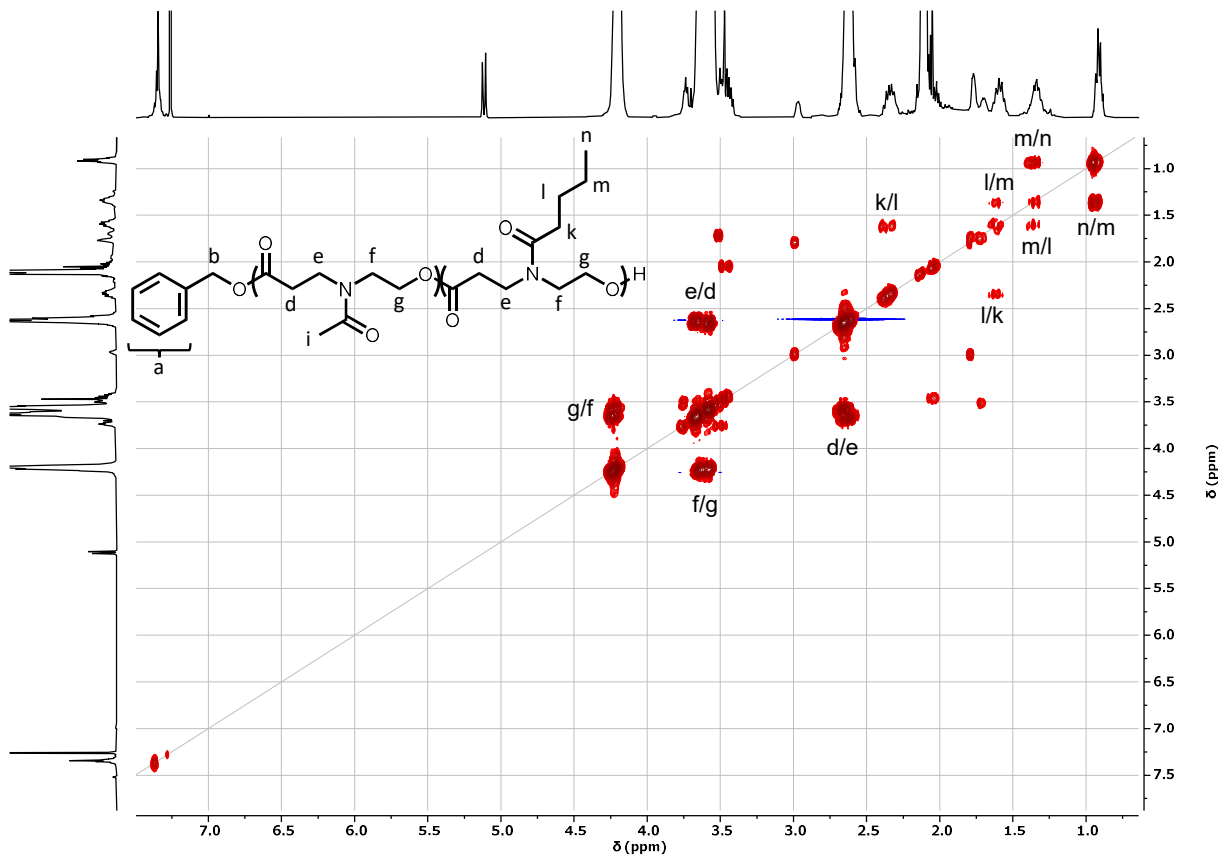


Abb. A52 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}.

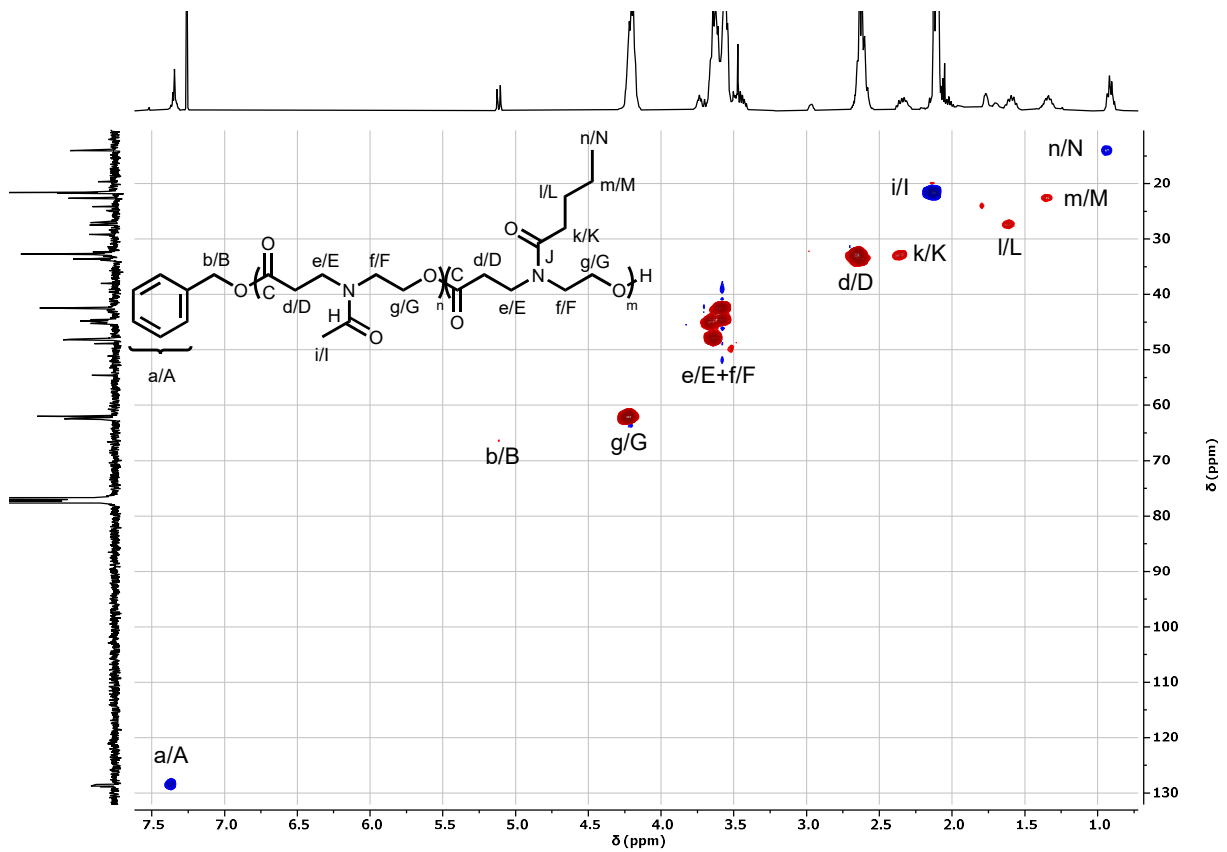


Abb. A53 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}.

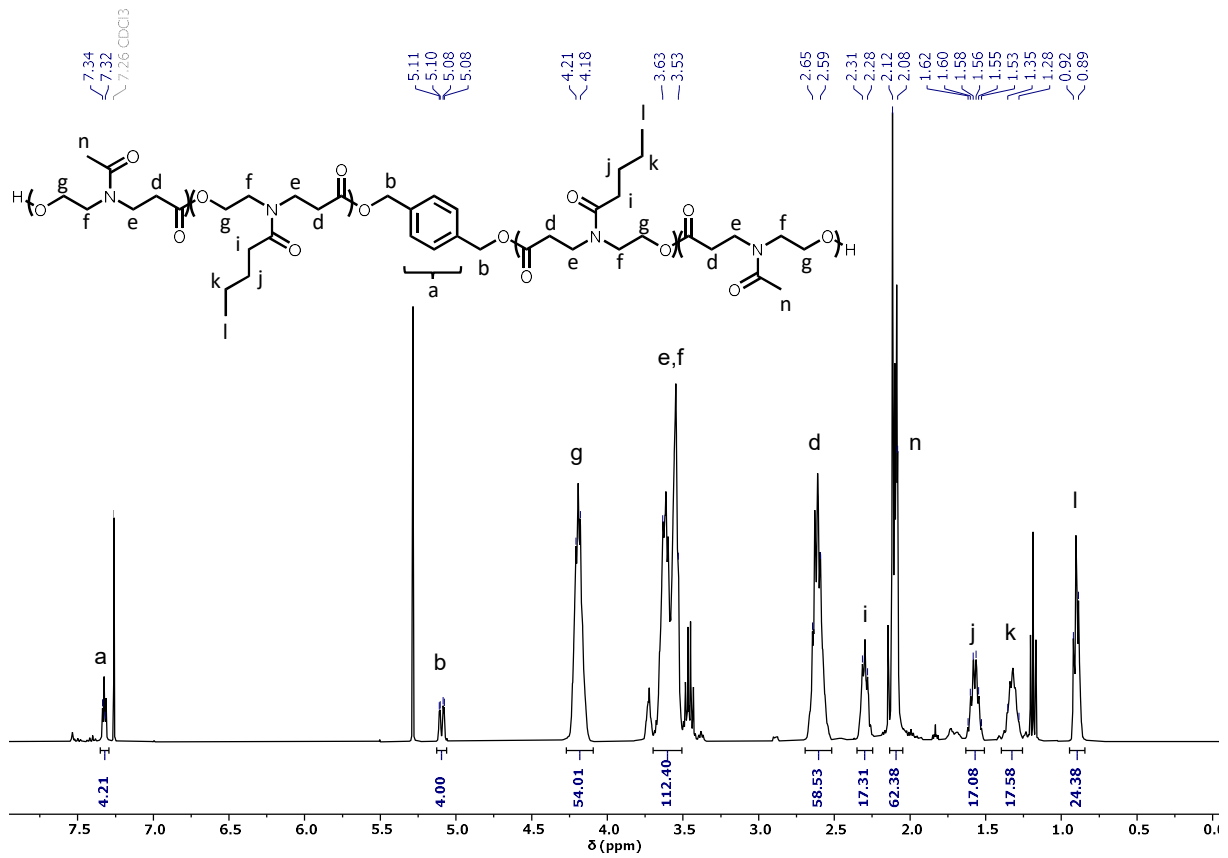


Abb. A54 ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me}.

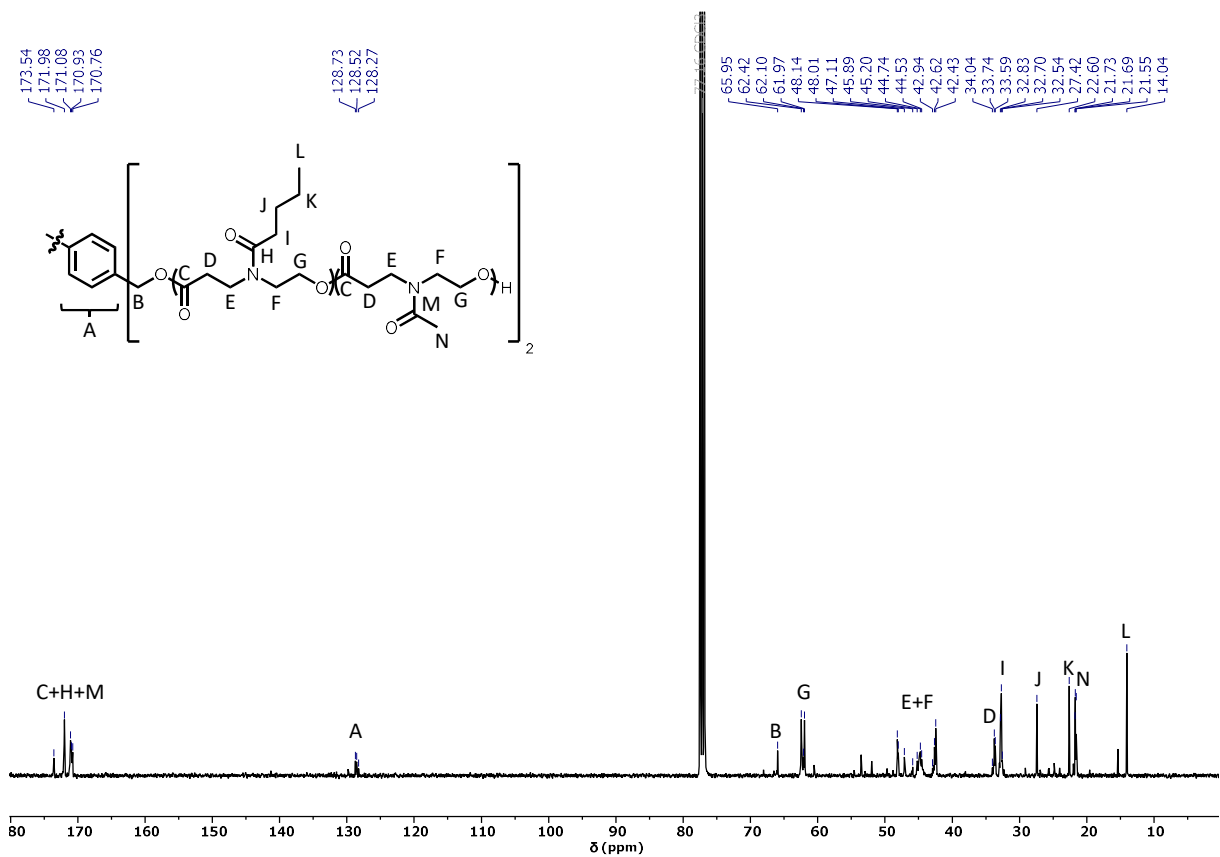


Abb. A55 ¹³C-NMR-Spektrum (101 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me}.

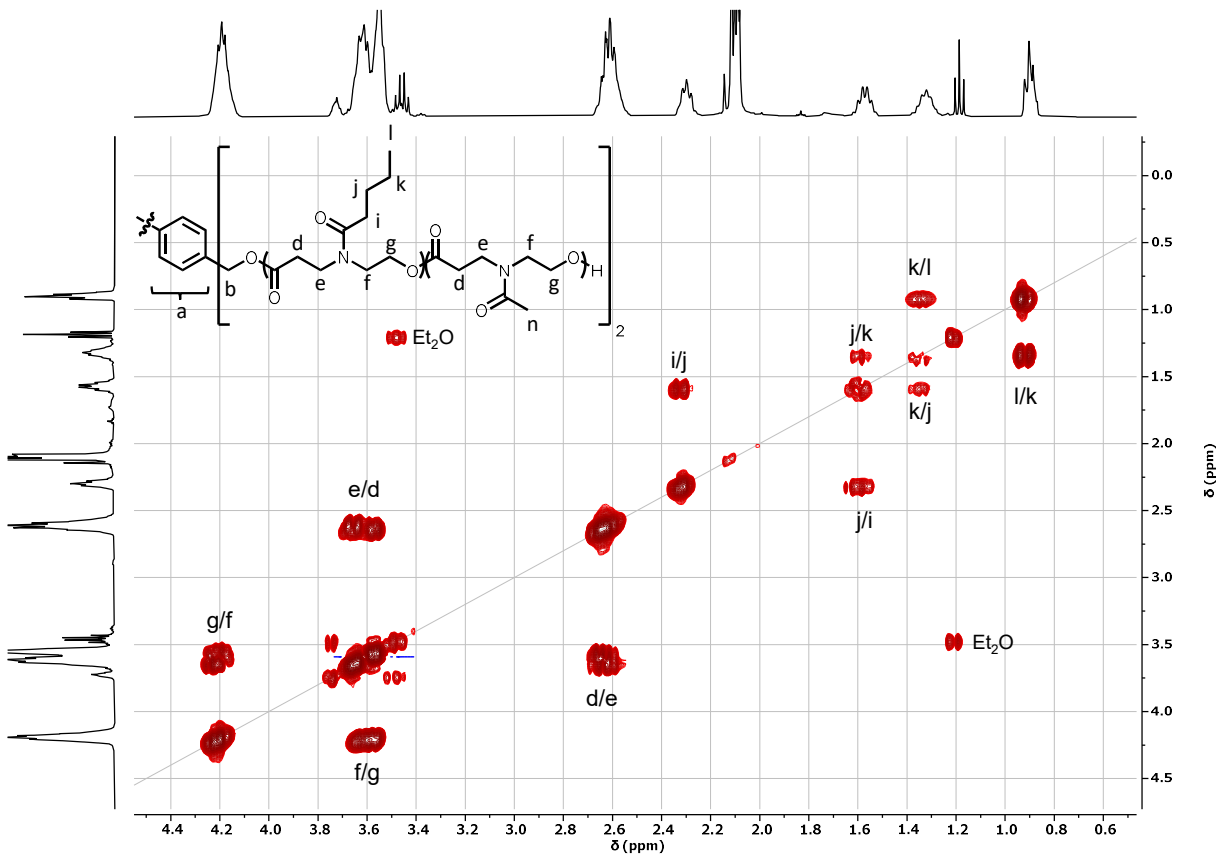


Abb. A56 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me}.

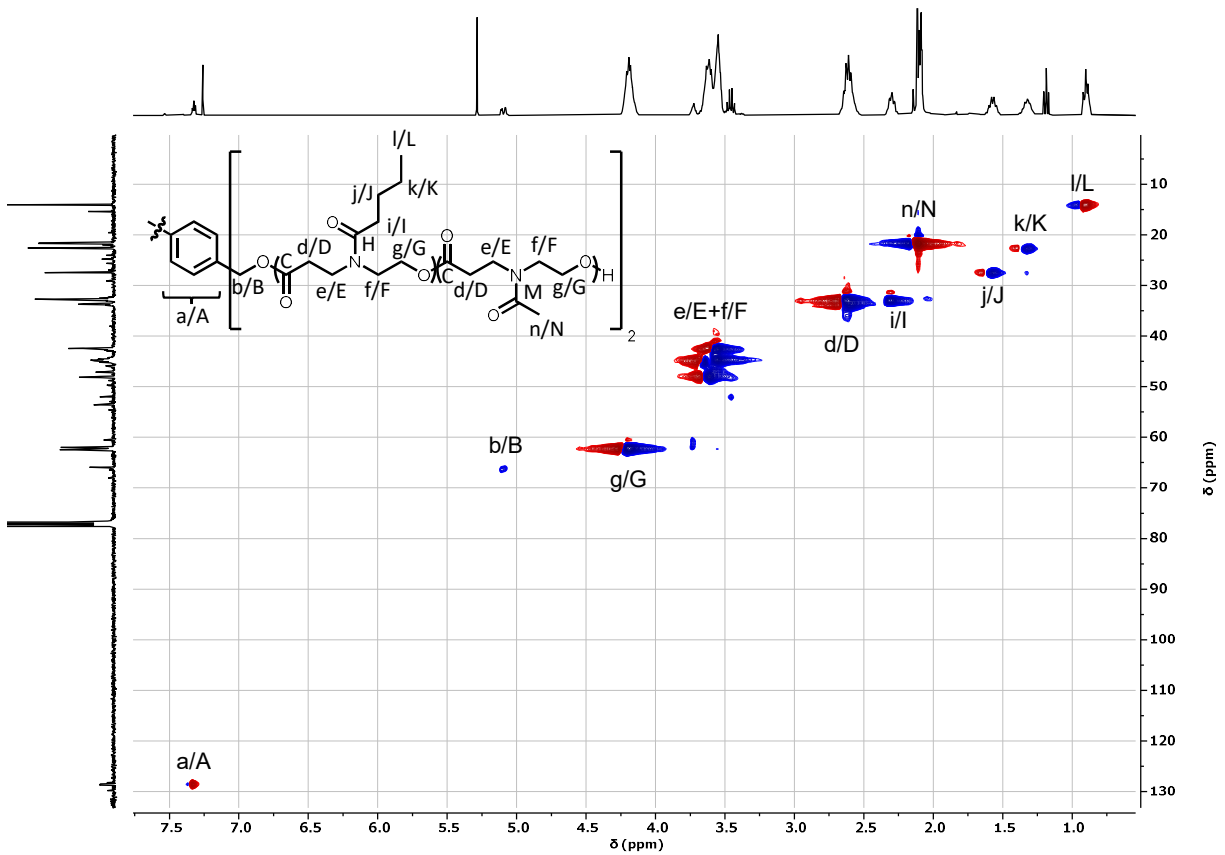
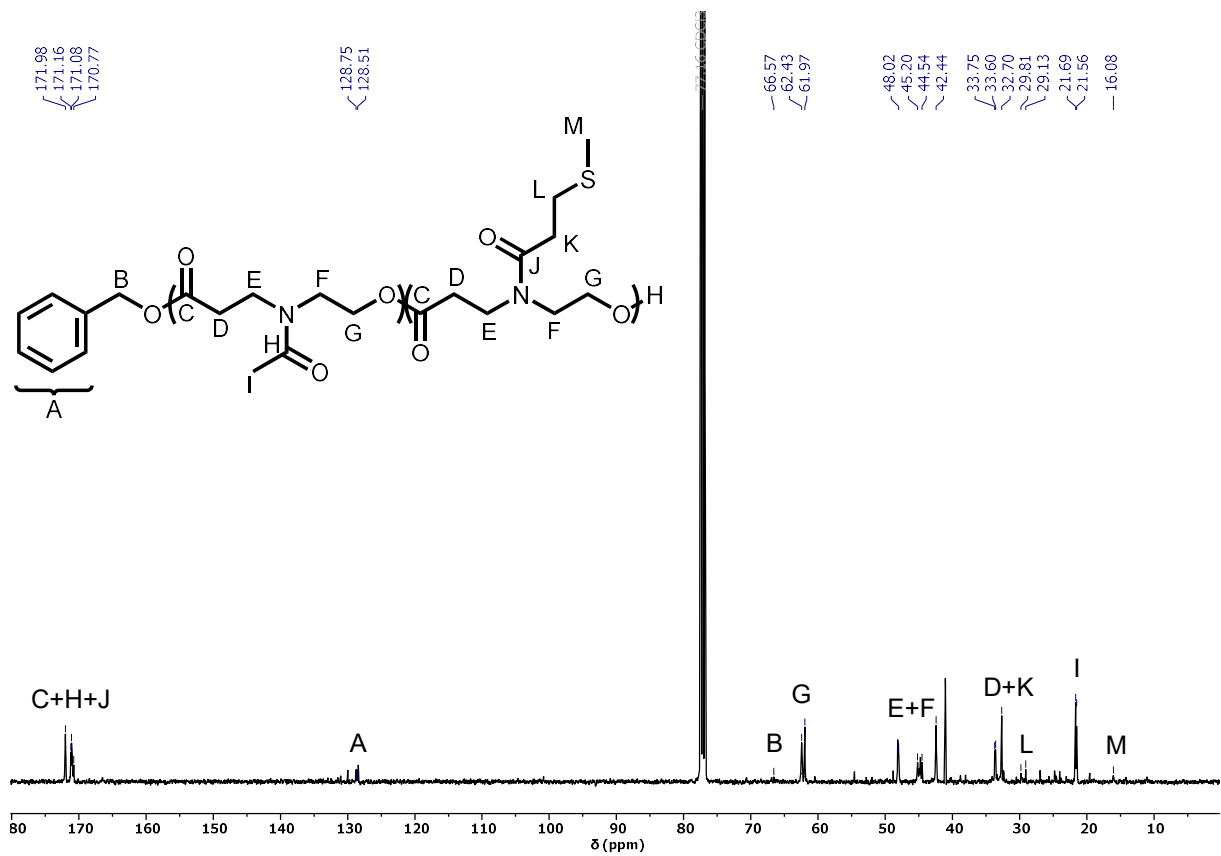
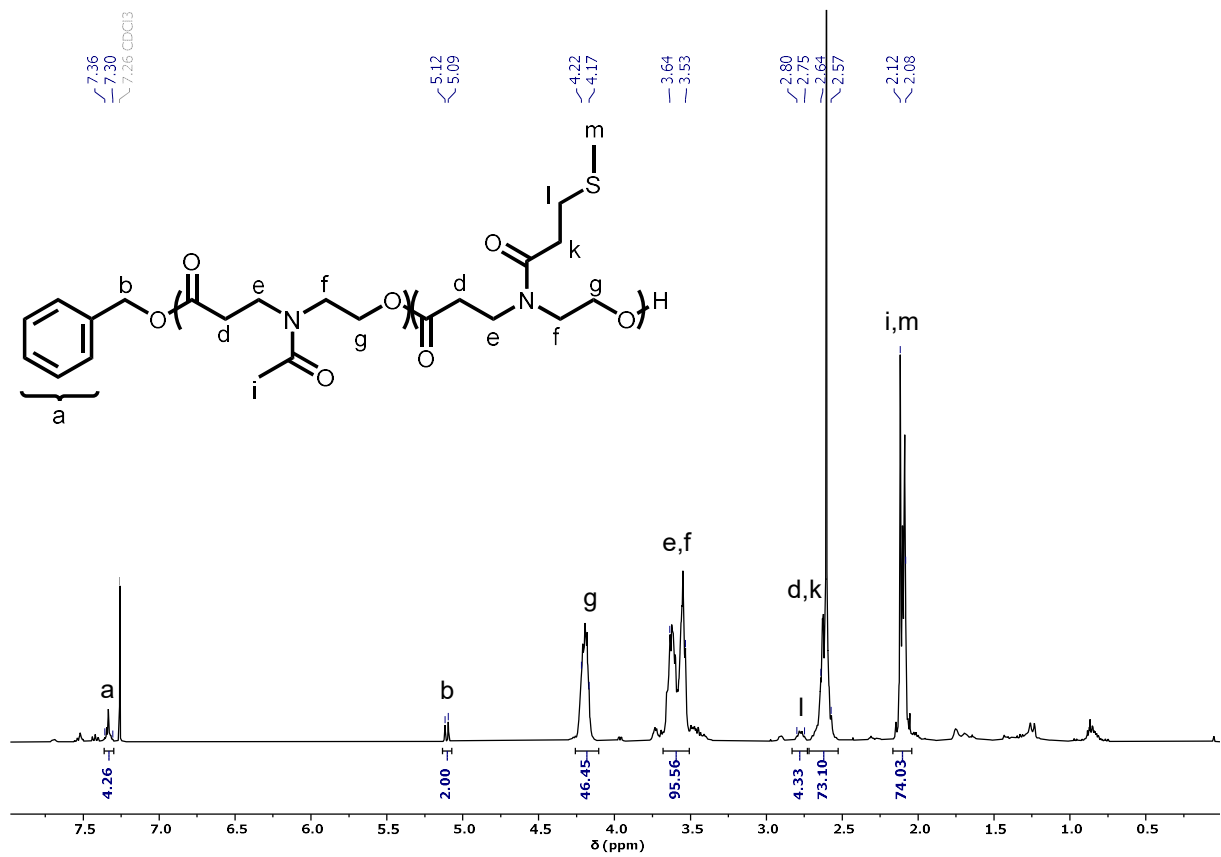


Abb. A57 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{But}-*b*-POxP_{Me}.



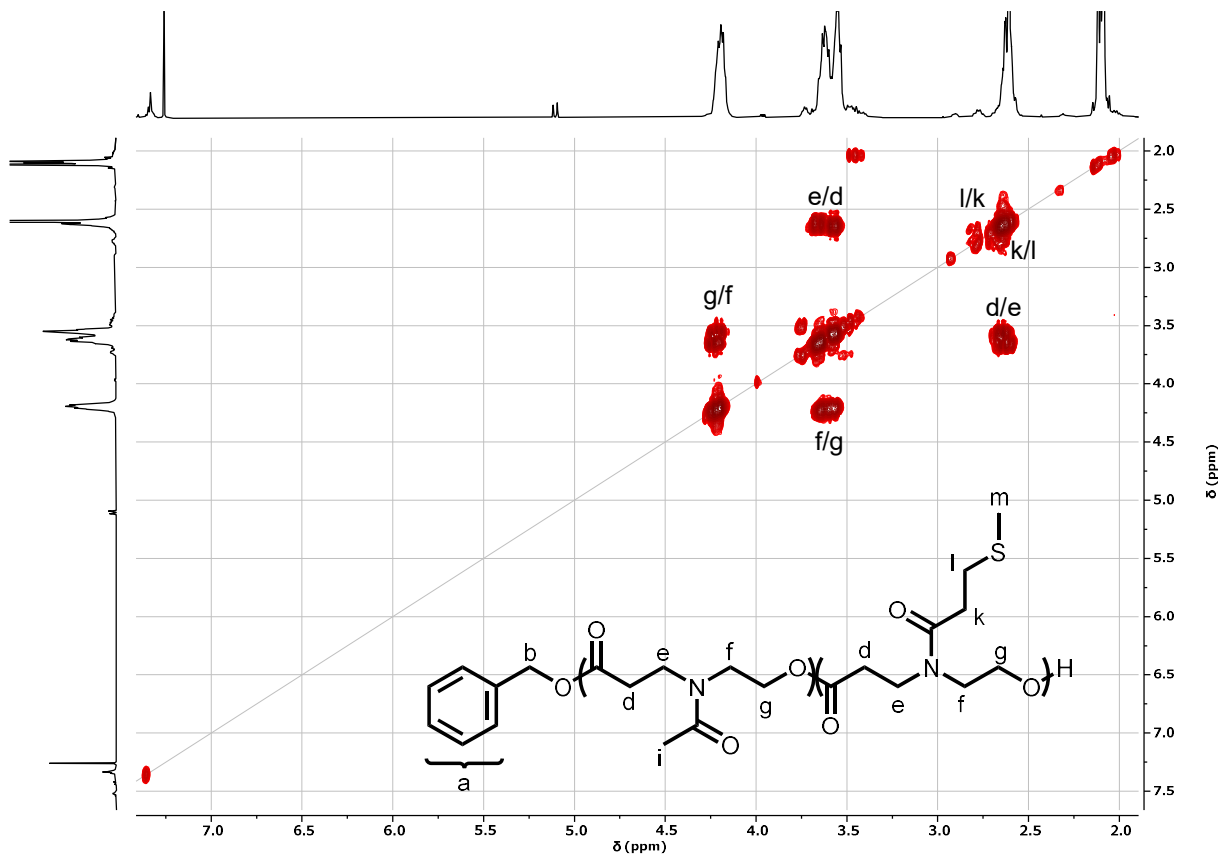


Abb. A60 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtsMe}.

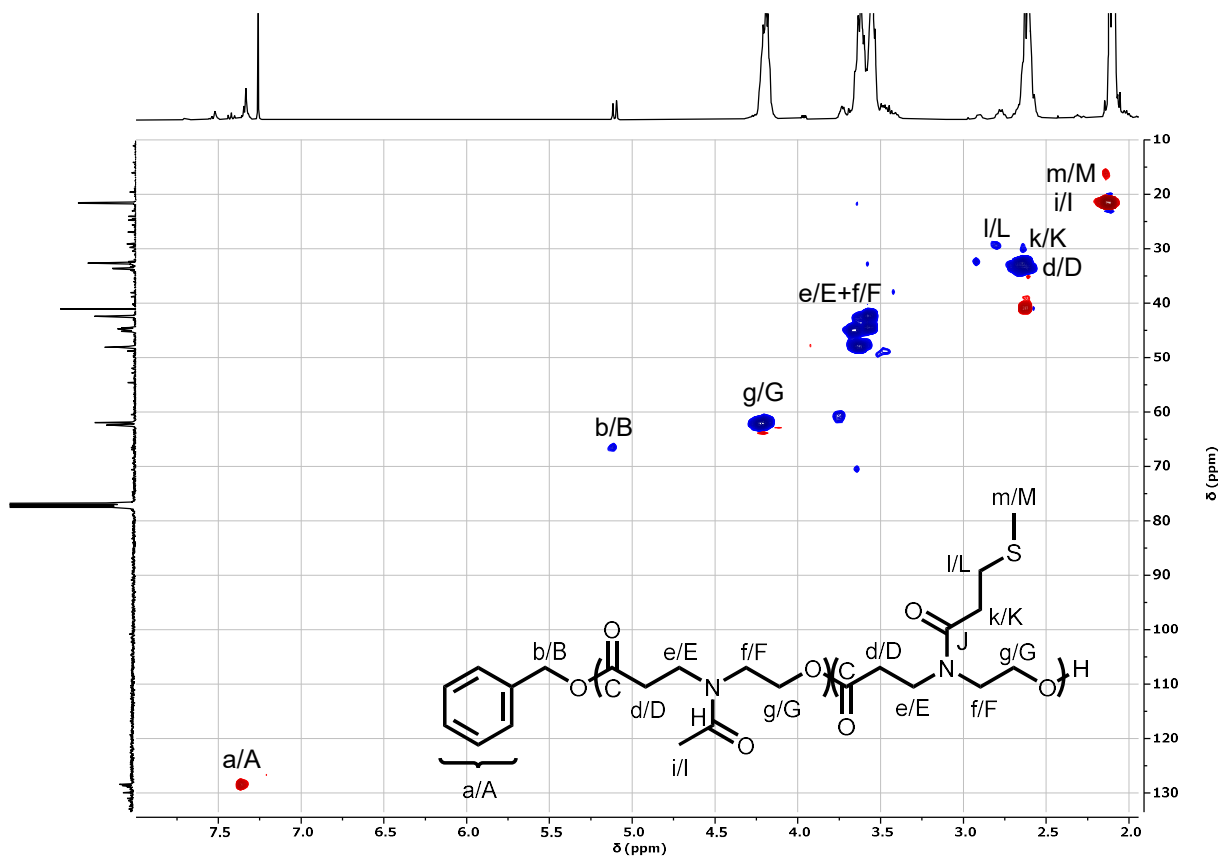


Abb. A61 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, 294 K) von POxP_{Me}-*b*-POxP_{EtsMe}.

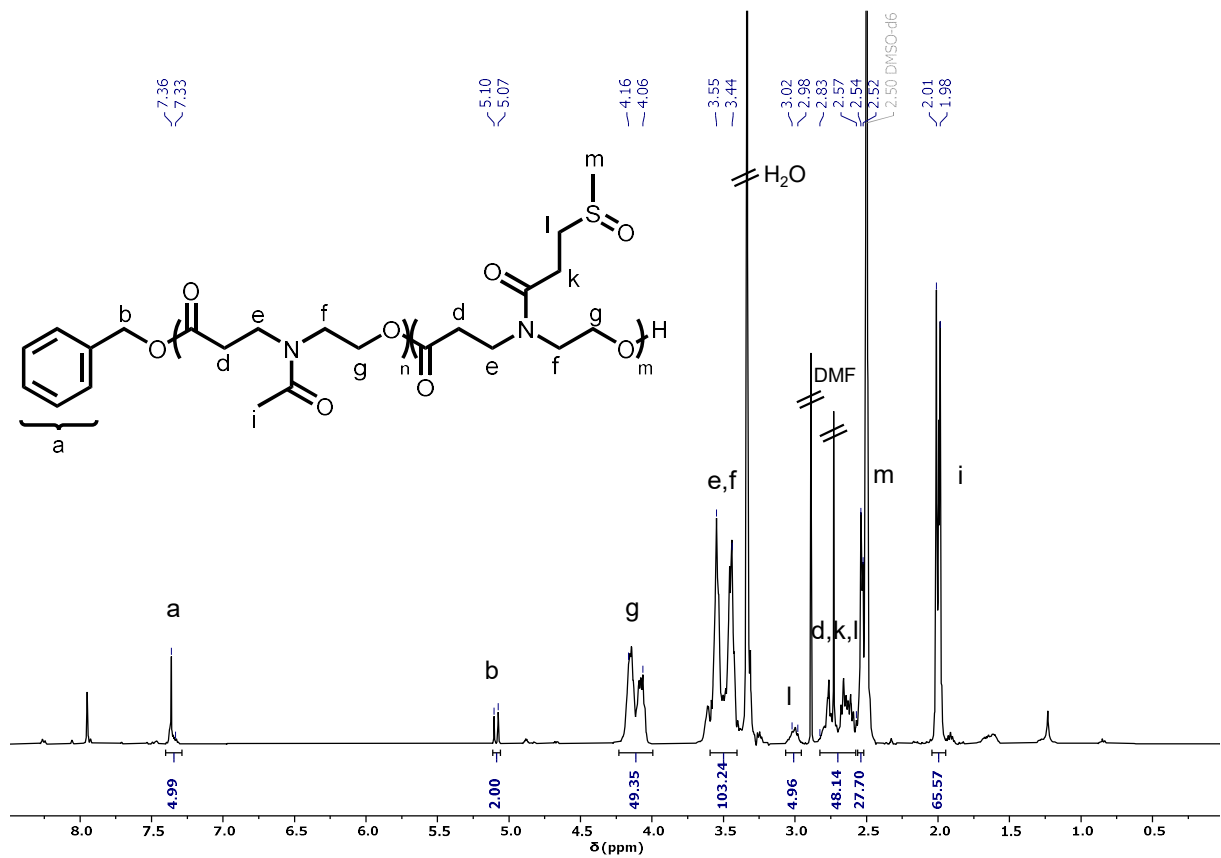


Abb. A62 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K) von $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOm}}$.

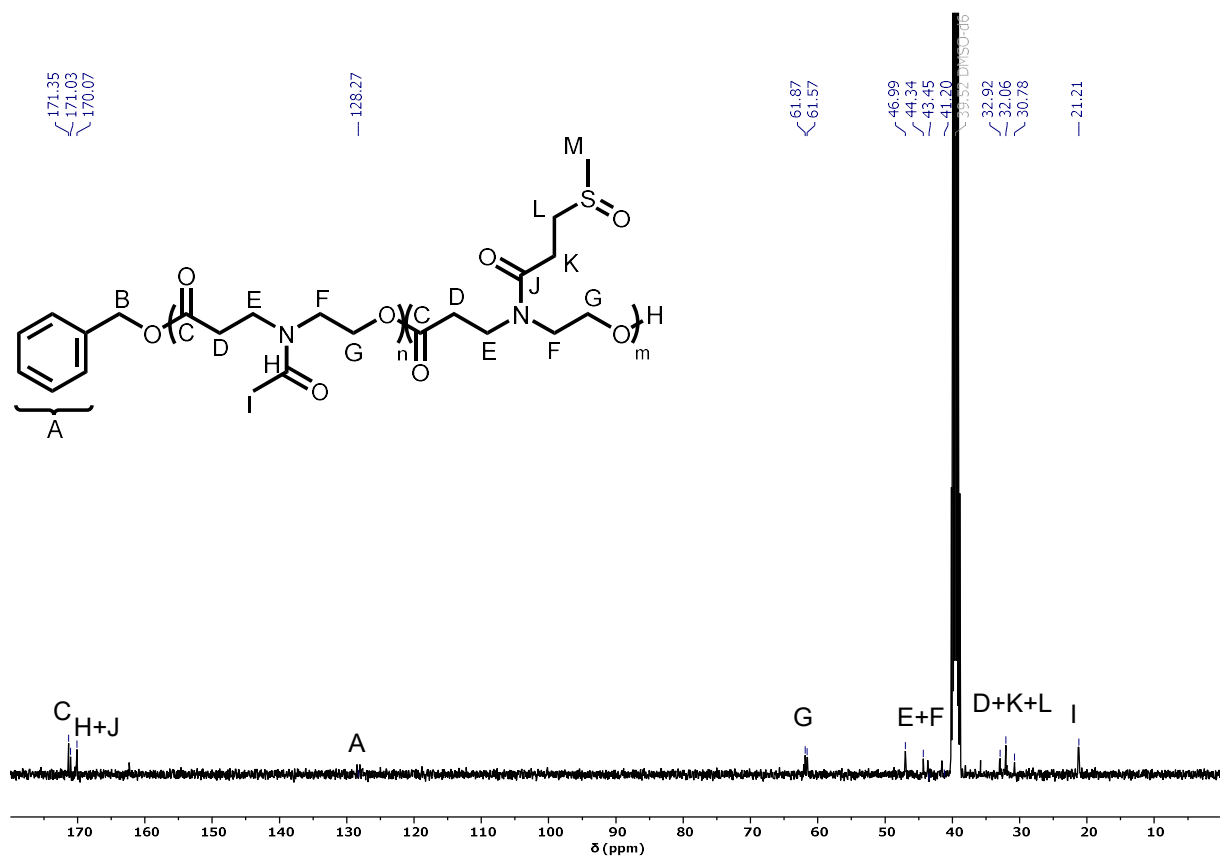


Abb. A63 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 294 K) von $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOm}}$.

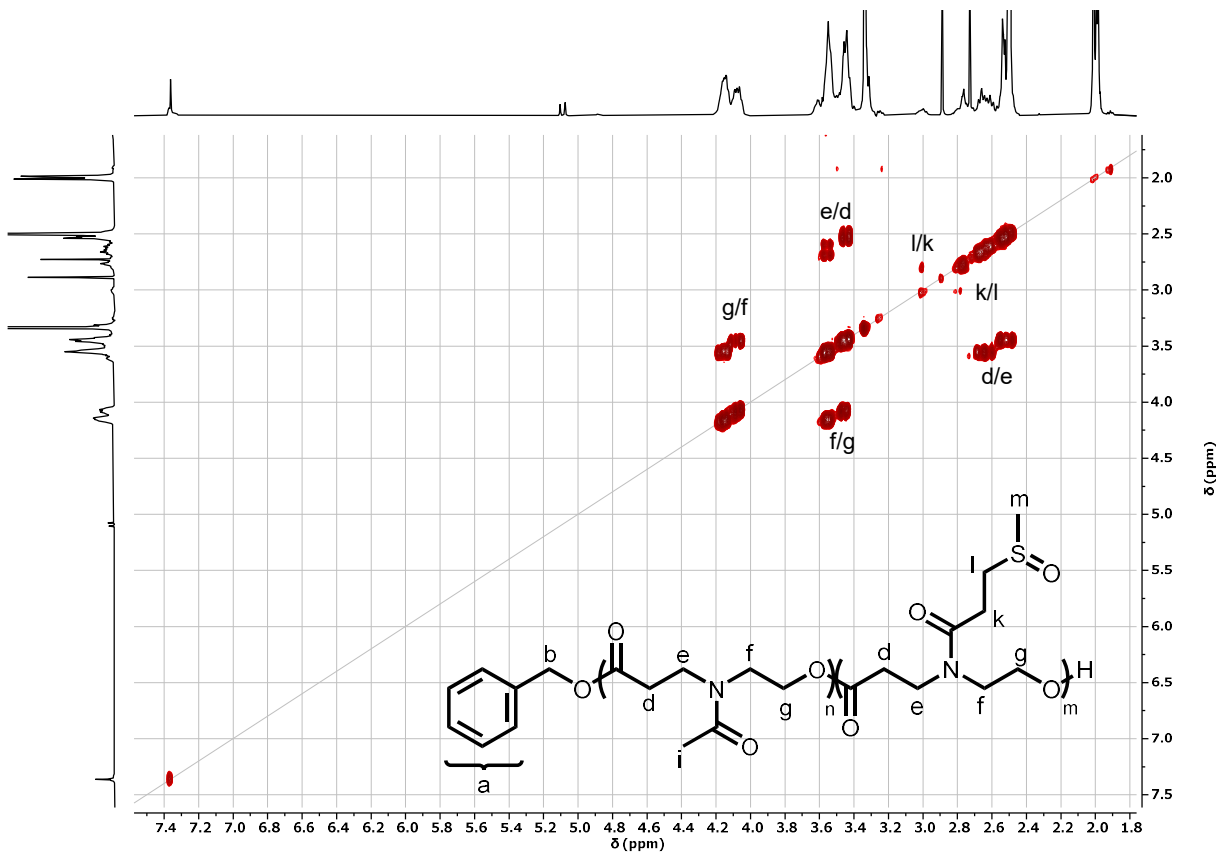


Abb. A64 COSY-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOmE}}$.

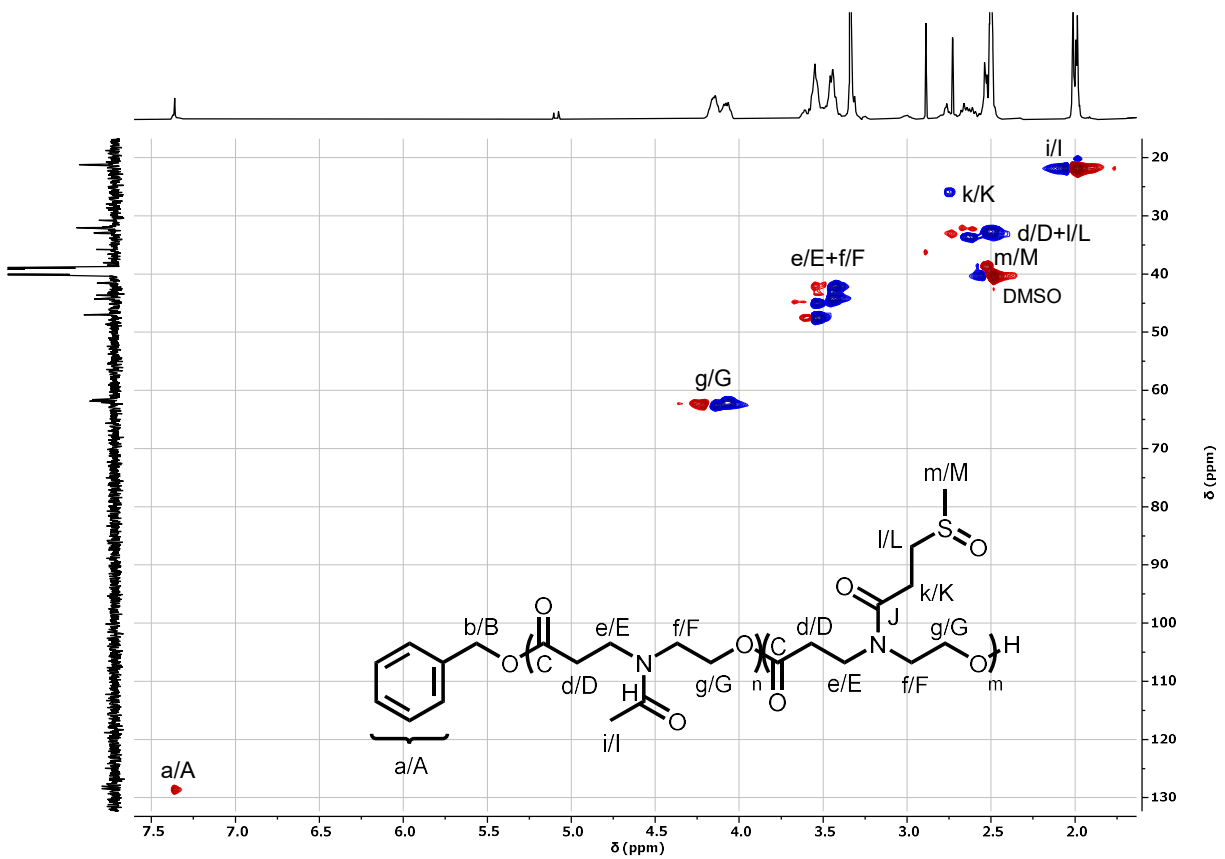


Abb. A65 HSQC-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , 294 K) von $\text{POxP}_{\text{Me}}\text{-}b\text{-POxP}_{\text{EtSOmE}}$.

MALDI-TOF-Spektren

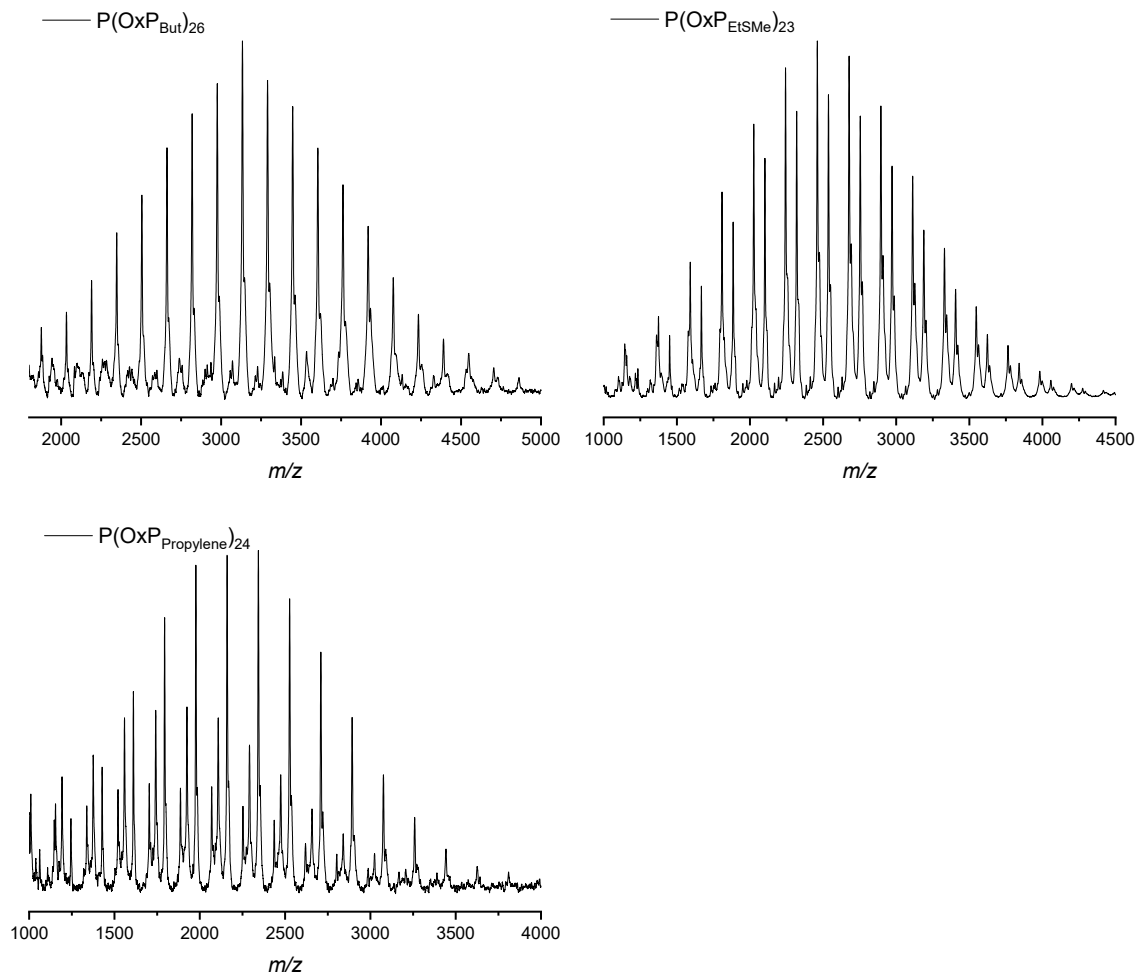


Abb. A66 MALDI-TOF-Massenspektren von OxP-Homopolymeren.

Polymerisationskinetik der organokatalytischen ROP zu POxP-Homopolymeren: GPC-Elugramme und Auftragung von $M_{n,NMR}$ gegen den Monomerumsatz und die Dispersität

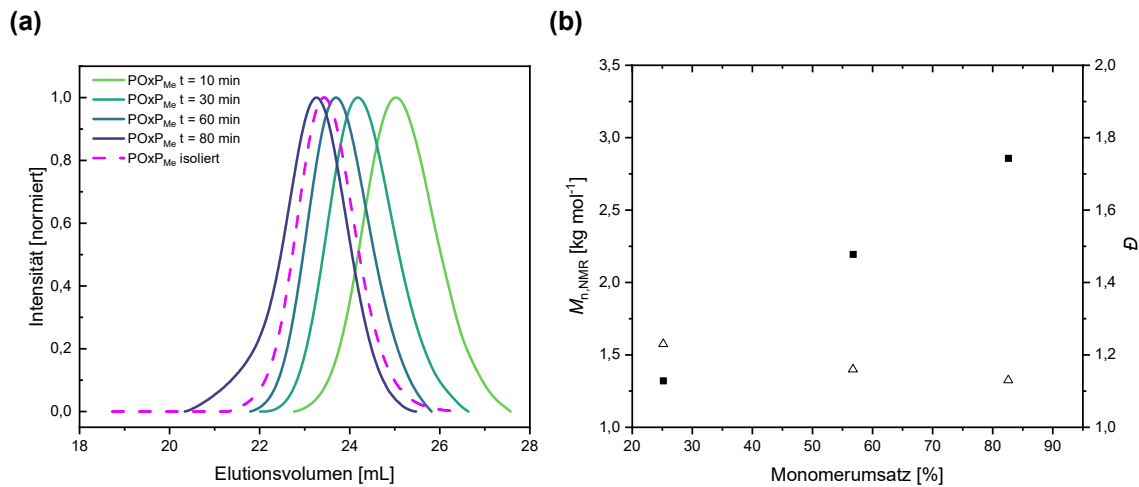


Abb. A67 (a) GPC-Elugramme der POxP_{Me}-Polymerisation in DCM nach ausgewählten Reaktionszeiten und nach Isolierung (RI-Detektor, Eluent: DMF). (b) Auftragung von $M_{n,NMR}$ gegen den Monomerumsatz unter Angabe der Dispersität. Die Werte für $M_{n,NMR}$ und den Monomerumsatz wurden aus ¹H-NMR-Spektren ermittelt. Die Werte der Dispersität wurden aus GPC-Messungen erhalten.

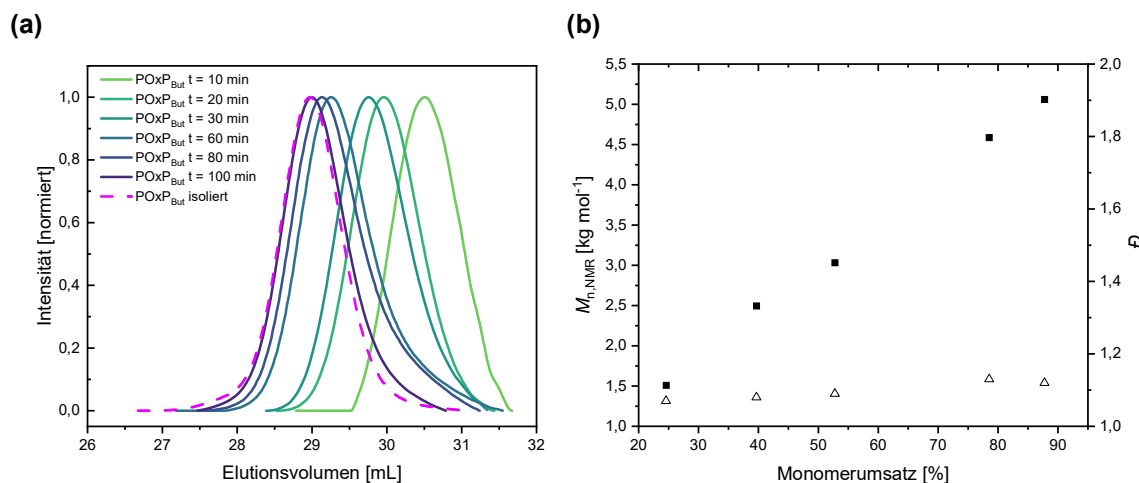


Abb. A68 (a) GPC-Elugramme der POxP_{But}-Polymerisation in Toluol nach ausgewählten Reaktionszeiten und nach Isolierung (RI-Detektor, Eluent: THF). (b) Auftragung von $M_{n,NMR}$ gegen den Monomerumsatz unter Angabe der Dispersität. Die Werte für $M_{n,NMR}$ und den Monomerumsatz wurden aus ¹H-NMR-Spektren ermittelt. Die Werte der Dispersität wurden aus GPC-Messungen erhalten.

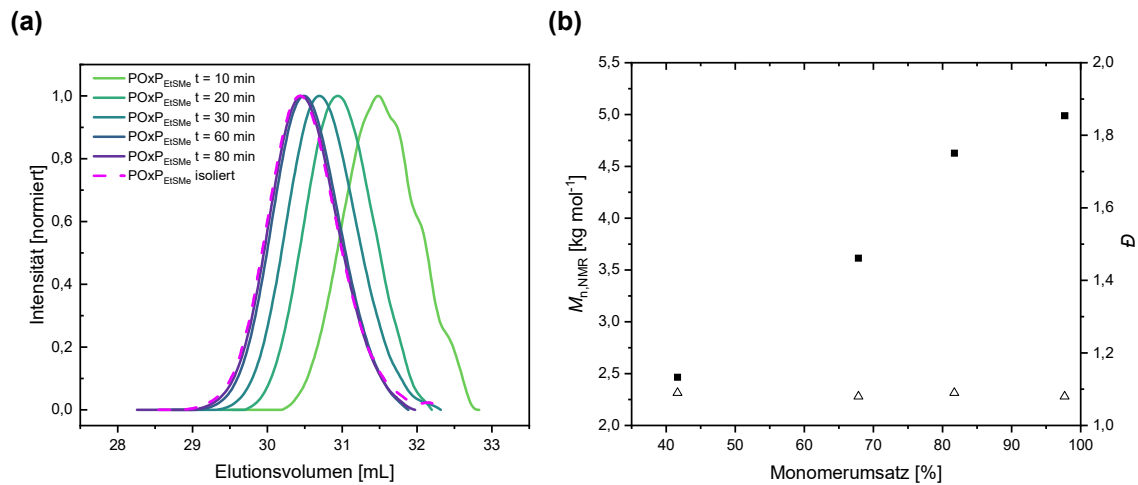


Abb. A69 (a) GPC-Eluogramme der POxP_{EtSM_e}-Polymerisation in DCM nach ausgewählten Reaktionszeiten und nach Isolierung (RI-Detektor, Eluent: THF). (b) Auftragung von $M_{n,NMR}$ gegen den Monomerumsatz unter Angabe der Dispersität. Die Werte für $M_{n,NMR}$ und den Monomerumsatz wurden aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelt. Die Werte der Dispersität wurden aus GPC-Messungen erhalten.

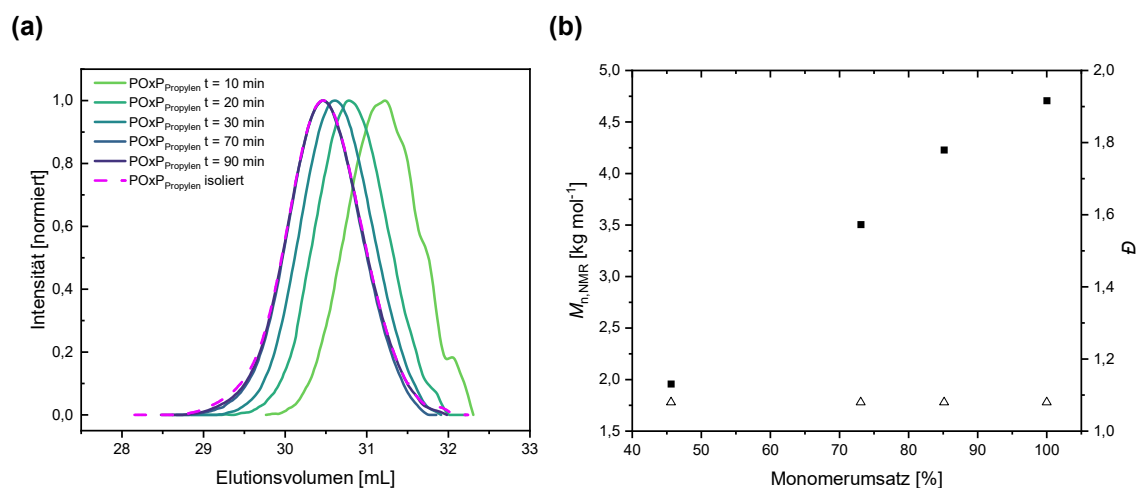


Abb. A70 (a) GPC-Eluogramme der POxP_{Propylen}-Polymerisation in DCM nach ausgewählten Reaktionszeiten und nach Isolierung (RI-Detektor, Eluent: THF). (b) Auftragung von $M_{n,NMR}$ gegen den Monomerumsatz unter Angabe der Dispersität. Die Werte für $M_{n,NMR}$ und den Monomerumsatz wurden aus $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelt. Die Werte der Dispersität wurden aus GPC-Messungen erhalten.

Abkürzungsverzeichnis

% v/v	Volumenprozent
[M] ₀	Monomerkonzentration zu Beginn der Reaktion bei t = 0 min
[M] _t	Monomerkonzentration zum Zeitpunkt t
°C	Grad Celsius
μL	Mikroliter
μM	Mikromolar
Äq.	Äquivalente
BDM	Benzoldimethanol
BnOH	Benzylalkohol
Boc	Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
c	Konzentration
CaH ₂	Calciumhydrid
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDCl ₃	Deuteriertes Chloroform
CH	Cyclohexan
CMC	kritische Mizellenkonzentration.:
COSY	engl.: <i>correlation spectroscopy</i>
d	Duplett
Đ	Dispersität
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DCTB	<i>trans</i> -2-[3-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malononitrile
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DLS	engl.: <i>dynamic light scattering</i> (Dynamische Lichtstreuung)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO- <i>d</i> ₆	deuteriertes Dimethylsulfoxid
DP	Polymerisationsgrad
DSC	engl.: <i>differential scanning calorimetry</i> (Dynamische Differenzkalorimetrie)
EA	Ethylacetat
eq.	engl.: <i>equivalents</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
GEP	engl.: <i>general experimental procedure</i>
Gew.%	Gewichtsprozent
GPC	Größenausschluss-Chromatographie
h	Stunde
H ₂ O	Wasser

H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HCl	Chlorwasserstoff / Salzsäure
HMBC	engl.: <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HSQC	engl.: <i>heteronuclear single quantum correlation</i>
IBWF	Institut für Biotechnologie und Wirkstoff-Forschung
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
m	Multipllett
M	Molarität
<i>m</i>	Masse
<i>M</i>	molare Masse
MALDI	Matrix-assistierte Laser-Desorption/Ionisation
<i>m</i> -CBA	<i>meta</i> -Chlorbenzoesäure
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minuten
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimolar
<i>M_n</i>	Zahlenmittel des Molekulargewichts
<i>M_{n,NMR}</i>	mittels ¹ H-NMR-Spektrum berechnetes Zahlenmittel des Molekulargewichts
<i>M_{n,theo}</i>	theoretisches Zahlenmittel des Molekulargewichts
Mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
<i>M_w</i>	Gewichtsmittel des Molekulargewichts
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natriumhydroxid
nm	Nanometer
NMR	engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernspinresonanz)
OxP	<i>N</i> -acyliertes 1,4-Oxazepan-7-on
OxP _{Bn}	4-(2-Phenylacetyl)-1,4-oxazepan-7-on
OxP _{Boc}	4- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-1,4-Oxazepan-7-on
OxP _{But}	4-Pentanoyl-1,4-oxazepan-7-on
OxP _{EtSMe}	4-(3-Methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on
OxP _{Me}	4-Acetyl-1,4-oxazepan-7-on
OxP _{Ph}	4-Benzoyl-1,4-oxazepan-7-one
OxP _{Propylene}	4-(But-3-enoyl)-1,4-oxazepan-7-on
OxP _{TFA}	1,4-Oxazepan-7-on-Trifluoroacetat-Salz
P	<i>N</i> -acyliertes 4-Piperidon

PAE	Poly(aminoester)
P _{Boc}	1- <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-4-piperidon
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
P _{But}	1-Pentynoyl-4-piperidon
P _{EtSOMe}	4-(3-Methylsulfinyl)propanoyl-4-piperidon
P _{EtSMe}	1-(3-Methylthio)propanoyl-4-piperidon
pK _s	negative dekadischer Logarithmus der Säurekonstante <i>K</i> _S
P _{Me}	1-Acetyl-4-piperidon
POxP _{Bn}	Poly(4-(2-phenylacetyl)-1,4-oxazepan-7-on)
POxP _{But}	Poly(4-pentanoyl-1,4-oxazepan-7-on)
POxP _{EtSMe}	Poly(4-(3-methylthio)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on)
POxP _{EtSOMe}	Poly(4-(3-methylsulfinyl)propanoyl-1,4-oxazepan-7-on)
POxP _{Me}	Poly(4-acetyl-1,4-oxazepan-7-on)
POxP _{Propylene}	Poly(4-(but-3-enoyl)-1,4-oxazepan-7-on)
ppm	engl.: <i>parts per million</i>
q	Quartett
quant.	quantitativ
R _F	Retardationsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s	Sekunde
SEC	engl.: <i>size exclusion chromatography</i>
SR1	zweistufige Monomersynthese
SR2	vierstufige Monomersynthese
SZWIP	spontane zwitterionische Copolymerisation
t	Triplett
T	Temperatur
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TFA	Trifluoressigsäure
T _g	Glasübergangstemperaturen
THF	Tetrahydrofuran
TLC	engl.: <i>thin layer chromatography</i> (Dünnschichtchromatographie)
TOF	engl.: <i>time of flight</i>
TU	1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-cyclohexylthioharnstoff
z	Ladung
δ	Chemische Verschiebung
λ	Wellenlänge
λ _{em}	Emmissionswellenlänge
λ _{ex}	Anregungswellenlänge
χ	Stoffmengenanteil
ω	Massenanteil

Literaturverzeichnis

- [1] J. M. Millican, S. Agarwal, *Macromolecules* **2021**, *54*, 4455–4469.
- [2] Plastics Europe, *Plastics - the Fast Facts 2023*, **2023**.
- [3] A. S. Abd-El-Aziz, M. Antonietti, C. Barner-Kowollik, W. H. Binder, A. Böker, C. Boyer, M. R. Buchmeiser, S. Z. D. Cheng, F. D'Agosto, G. Floudas, et al., *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221*, 2000216.
- [4] World Economic Forum Ellen MacArthur Foundation and McKinsey & Company, "The New Plastics Economy: Rethinking the future of plastics," **2016**.
- [5] H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, *53*, 1073–1085.
- [6] H. Li, H. A. Aguirre-Villegas, R. D. Allen, X. Bai, C. H. Benson, G. T. Beckham, S. L. Bradshaw, J. L. Brown, R. C. Brown, V. S. Cecon, et al., *Green Chem.* **2022**, *24*, 8899–9002.
- [7] J. C. Worch, A. P. Dove, *ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 1494–1506.
- [8] A. Chamas, H. Moon, J. Zheng, Y. Qiu, T. Tabassum, J. H. Jang, M. Abu-Omar, S. L. Scott, S. Suh, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8*, 3494–3511.
- [9] Q. Carboué, S. Fadlallah, M. Lopez, F. Allais, *Macromol. Rapid Commun.* **2022**, *2200254*, 1–23.
- [10] R. P. Brannigan, A. P. Dove, *Biomater. Sci.* **2016**, *5*, 9.
- [11] X. Wang, Z. Zhang, N. Hadjichristidis, *Prog. Polym. Sci.* **2023**, *136*, 101634.
- [12] M. Dirauf, I. Muljajew, C. Weber, U. S. Schubert, *Prog. Polym. Sci.* **2022**, *129*, 101547.
- [13] S. Doppalapudi, A. Jain, W. Khan, A. J. Domb, *Polym. Adv. Technol.* **2014**, *25*, 427–435.
- [14] A. L. Andrady, *Mar. Pollut. Bull.* **2011**, *62*, 1596–1605.
- [15] M. S. Kim, H. Chang, L. Zheng, Q. Yan, B. F. Pflieger, J. Klier, K. Nelson, E. L. W. Majumder, G. W. Huber, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 9915–9939.
- [16] T. P. Haider, C. Völker, J. Kramm, K. Landfester, F. R. Wurm, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 50–62.
- [17] O. García-Depraect, R. Lebrero, S. Rodriguez-Vega, S. Bordel, F. Santos-Beneit, L. J. Martínez-Mendoza, R. Aragão Börner, T. Börner, R. Muñoz, *Bioresour. Technol.* **2022**, *344*, 126265.
- [18] M. Srikanth, T. S. R. S. Sandeep, K. Sucharitha, S. Godi, *Bioresour. Bioprocess.* **2022**, *9*, 1–10.
- [19] L. N. Woodard, M. A. Grunlan, *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 976–982.
- [20] C. I. A. La Fuente, B. C. Maniglia, C. C. Tadini, *Packag. Technol. Sci.* **2023**, *36*, 81–95.
- [21] A. Samir, F. H. Ashour, A. A. A. Hakim, M. Bassyouni, *npj Mater. Degrad.* **2022**, *6*, 1–28.
- [22] G. Becker, F. R. Wurm, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7739–7782.
- [23] S. Baidurah, *Polymers* **2022**, *14*, 4928.
- [24] S. Doppalapudi, A. Jain, W. Khan, A. J. Domb, *Polym. Adv. Technol.* **2014**, *25*, 427–435.
- [25] K. H. Min, J.-H. Kim, S. M. Bae, H. Shin, M. S. Kim, S. Park, H. Lee, R.-W. Park, I.-S. Kim, K. Kim, et al., *J. Control. Release* **2010**, *144*, 259–266.
- [26] W. Cheng, D. Wu, Y. Liu, *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 3115–3126.
- [27] J. J. Green, R. Langer, D. G. Anderson, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 749–759.
- [28] C. J. McKinlay, J. R. Vargas, T. R. Blake, J. W. Hardy, M. Kanada, C. H. Contag, P. A. Wender, R. M. Waymouth, *PNAS* **2017**, *114*, E448–E456.
- [29] O. A. W. Haabeth, J. J. K. Lohmeyer, A. Sallets, T. R. Blake, I. Sagiv-Barfi, D. K. Czerwinski, B. McCarthy, A. E. Powell, P. A. Wender, R. M. Waymouth, et al., *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 1191–1204.
- [30] Y. J. Gao, Z. Y. Qiao, H. Wang, *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 991–1002.
- [31] R. Arote, T.-H. Kim, Y.-K. Kim, S.-K. Hwang, H.-L. Jiang, H.-H. Song, J.-W. Nah, M.-H. Cho, C.-S. Cho, *Biomaterials* **2007**, *28*, 735–744.
- [32] L. S. Yong Liu, Yuanfeng Li, Damla Keskin, *Adv Healthc. Mater.* **2019**, *8*, 1801359.
- [33] W. Song, Z. Tang, M. Li, S. Lv, H. Yu, L. Ma, X. Zhuang, Y. Huang, X. Chen, *Macromol. Biosci.* **2012**, *12*, 1375–1383.

- [34] J. Hyun, J. Eom, J. Song, I. Seo, S. H. Um, K. M. Park, S. H. Bhang, *Macromol. Biosci.* **2021**, *21*, 2100106.
- [35] F. Danusso, P. Ferruti, *Polymer* **1970**, *11*, 88–113.
- [36] D. M. Lynn, R. Langer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10761–10768.
- [37] G. T. Zugates, N. C. Tedford, A. Zumbuehl, S. Jhunjhunwala, C. S. Kang, L. G. Griffith, D. A. Lauffenburger, R. Langer, D. G. Anderson, *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18*, 1887–1896.
- [38] D. G. Anderson, D. M. Lynn, R. Langer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3153–3158.
- [39] A. Akinc, D. G. Anderson, D. M. Lynn, R. Langer, *Bioconjug. Chem.* **2003**, *14*, 979–988.
- [40] D. G. Anderson, A. Akinc, N. Hossain, R. Langer, *Mol. Ther.* **2005**, *11*, 426–434.
- [41] Y. Zhang, R. Wang, Y. Hua, R. Baumgartner, J. Cheng, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 693–697.
- [42] R. L. David M. Lynn, Mansoor M. Amiji, *Angew. Chemie* **2001**, *113*, 1757–1760.
- [43] Y. Bernhard, L. Pagies, S. Pellegrini, T. Bousquet, A. Favrelle, L. Pelinski, P. Gerbaux, P. Zinck, *Green Chem.* **2018**, *21*, 123.
- [44] Y. Wang, C.-Y. Ke, C. Weijie Beh, S.-Q. Liu, S.-H. Goh, Y.-Y. Yang, *Biomaterials* **2007**, *28*, 5358–5368.
- [45] S. Gokhale, Y. Xu, A. Joy, *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 2489–2493.
- [46] N. Nun, Y. Xu, A. Joy, *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, *2*, 4856–4863.
- [47] J. P. Swanson, L. R. Monteleone, F. Haso, P. J. Costanzo, T. Liu, A. Joy, *Macromolecules* **2015**, *48*, 3834–3842.
- [48] J. P. Swanson, M. A. Cruz, L. R. Monteleone, M. R. Martinez, P. J. Costanzo, A. Joy, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 7195–7206.
- [49] A. Narayanan, J. R. Menefee, Q. Liu, A. Dhinojwala, A. Joy, *ACS Nano* **2020**, *14*, 8359–8367.
- [50] P. A. J. M. de Jongh, D. M. Haddleton, K. Kempe, *Prog. Polym. Sci.* **2018**, *87*, 228–246.
- [51] J. Steinkoenig, P. A. J. M. De Jongh, D. M. Haddleton, A. S. Goldmann, C. Barner-Kowollik, K. Kempe, *Macromolecules* **2018**, *51*, 318–327.
- [52] P. A. J. M. De Jongh, A. Mortiboy, G. S. Sulley, M. R. Bennett, A. Anastasaki, P. Wilson, D. M. Haddleton, K. Kempe, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 321–325.
- [53] M. Takeo Saegusa, H. Ikeda, H. Fujii, A. Tomalia, D. P. Sheetz, J. Polym Sci, T. Saegusa, F. Ikeda, H. Fujii, H. Ikeda, et al., *Macromolecules* **1972**, *5*, 354–358.
- [54] A. Takahashi, S. K. Lee, *J. Macromol. Sci. Part A - Chem.* **1977**, *11*, 421–430.
- [55] T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Kimura, *Macromolecules* **1974**, *7*, 139–140.
- [56] N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813–5840.
- [57] S. Penczek, J. Pretula, S. Slomkowski, *Chem. Teach. Int.* **2021**, *3*, 33–57.
- [58] T. R. Blake, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9252–9255.
- [59] X. Wang, N. Hadjichristidis, *ACS Macro Lett.* **2020**, 464–470.
- [60] J. Folini, C. H. Huang, J. C. Anderson, W. P. Meier, J. Gaitzsch, *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 5285–5288.
- [61] M. Trollsås, V. Y. Lee, D. Mecerreyes, P. Löwenhielm, M. Möller, R. D. Miller, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4619–4627.
- [62] T. R. Blake, W. C. Ho, C. R. Turlington, X. Zang, M. A. Huttner, P. A. Wender, R. M. Waymouth, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2951–2966.
- [63] J. Zhang, Y. Xiao, X. Luo, L. Wen, A. Heise, M. Lang, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 3261.
- [64] X. Wang, N. Hadjichristidis, *Macromolecules* **2020**, *53*, 223–232.
- [65] C. J. McKinlay, N. L. Benner, O. A. Haabeth, R. M. Waymouth, P. A. Wender, *PNAS* **2018**, *115*, E5859–E5866.
- [66] N. L. Benner, K. E. Near, M. H. Bachmann, C. H. Contag, R. M. Waymouth, P. A. Wender, *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 2812–2824.
- [67] J. Folini, W. Murad, F. Mehner, W. Meier, J. Gaitzsch, *Eur. Polym. J.* **2020**, *134*, 109851.
- [68] Y. Deng, A. Frezel, F. Mehner, P. Friedel, J. Gaitzsch, *Polym. Chem.* **2023**, *14*, 4275–4281.

- [69] A. Duda, A. Kowalski, P. Dubois, O. Coulembier, J.-M. Raquez, *Handb. Ring-Opening Polym.* **2009**, 1–51.
- [70] S. Koltzenburg, M. Maskos, O. Nuyken, *Polymere: Synthese, Eigenschaften Und Anwendungen*, Springer Berlin Heidelberg, **2014**.
- [71] P. Olsén, K. Odelius, A. C. Albertsson, *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 699–709.
- [72] B. Tieke, *Makromolekulare Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2014**.
- [73] F. S. Danton, K. J. Ivin, *Nat. 1948 1624122* **1948**, *162*, 705–707.
- [74] M. Dirauf, D. Bandelli, C. Weber, H. Görls, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 5–9.
- [75] Y. Feng, W. Lu, X. Ren, W. Liu, M. Guo, I. Ullah, W. Zhang, *Polymers* **2016**, *8*, 13.
- [76] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, P. N. P. Lundberg, A. P. Dove, H. Li, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7863–7871.
- [77] A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799.
- [78] A. P. Dove, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1409–1412.
- [79] B. G. G. Lohmeijer, R. C. Pratt, F. Leibfarth, J. W. Logan, D. A. Long, A. P. Dove, F. Nederberg, J. Choi, C. Wade, R. M. Waymouth, et al., *Macromolecules* **2006**, *39*, 8574–8583.
- [80] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
- [81] A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleemann, T. N. Müller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898–1900.
- [82] B. Lin, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2018**, *51*, 2932–2938.
- [83] O. I. Kazakov, P. P. Datta, M. Isajani, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2014**, *47*, 7463–7468.
- [84] J. U. Pothupitiya, R. S. Hewawasam, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2018**, *51*, 3203–3211.
- [85] B. Lin, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1645–1652.
- [86] C. J. McKinlay, R. M. Waymouth, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3510–3517.
- [87] A. Sorrenti, O. Illa, R. M. Ortuño, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8200–8219.
- [88] D. Lombardo, P. Calandra, L. Pasqua, S. Magazù, *Materials* **2020**, *13*, 1048.
- [89] K. Kuperkar, D. Patel, L. I. Atanase, P. Bahadur, *Polymers* **2022**, *14*, 4702.
- [90] M. Hasannia, A. Aliabadi, K. Abnous, S. M. Taghdisi, M. Ramezani, M. Alibolandi, *J. Control. Release* **2022**, *341*, 95–117.
- [91] S. Cui, L. Yu, J. Ding, *Macromolecules* **2019**, *52*, 3697–3715.
- [92] E. V. Batrakova, A. V. Kabanov, *J. Control. Release* **2008**, *130*, 98–106.
- [93] M. Ramanathan, L. K. Shrestha, T. Mori, Q. Ji, J. P. Hill, K. Ariga, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 10580–10611.
- [94] B. Parshad, S. Prasad, S. Bhatia, A. Mittal, Y. Pan, P. K. Mishra, S. K. Sharma, L. Fruk, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42098–42115.
- [95] C. Fetsch, J. Gaitzsch, L. Messenger, G. Battaglia, R. Luxenhofer, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1–13.
- [96] D. Chandler, *Nature* **2005**, *437*, 640–647.
- [97] F. Biedermann, W. M. Nau, H. J. Schneider, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11158–11171.
- [98] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *Angew. Chemie* **1993**, *105*, 1610–1648.
- [99] B. N. S. Thota, L. H. Urner, R. Haag, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2079–2102.
- [100] Y. Lu, E. Zhang, J. Yang, Z. Cao, *Nano Res.* **2018**, *11*, 4985–4998.
- [101] W. Li, M. Nakayama, J. Akimoto, T. Okano, *Polymer* **2011**, *52*, 3783–3790.
- [102] Y. H. A. Hussein, M. Youssry, *Materials* **2018**, *11*, 688.
- [103] S. Schüttner, M. Krappel, M. Koziol, L. Marquart, I. Schneider, T. Sottmann, H. Frey, *Macromolecules* **2023**, *56*, 6928–6940.
- [104] Z. Ahmad, A. Shah, M. Siddiq, H. B. Kraatz, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 17028–17038.

- [105] B. Kumar, D. Tikariha, K. K. Ghosh, N. Barbero, P. Quagliotto, *J. Chem. Thermodyn.* **2013**, *62*, 178–185.
- [106] M. M. Mok, R. Thiagarajan, M. Flores, D. C. Morse, T. P. Lodge, *Macromolecules* **2012**, *45*, 4818–4829.
- [107] G. Sinsinbar, A. K. Bindra, S. Liu, T. W. Chia, E. C. Yoong Eng, S. Y. Loo, J. H. Lam, K. Schultheis, M. Nallani, *Biomacromolecules* **2024**, *25*, 541–563.
- [108] D. E. Discher, A. Eisenberg, *Science* **2002**, *297*, 967–973.
- [109] M. Criado-Gonzalez, D. Mecerreyes, *J. Mater. Chem. B* **2022**, *10*, 7206–7221.
- [110] T. J. Deming, *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 661–669.
- [111] M. Geven, R. d’Arcy, Z. Y. Turhan, F. El-Mohtadi, A. Alshamsan, N. Tirelli, *Eur. Polym. J.* **2021**, *149*, 110387.
- [112] J. Herzberger, K. Fischer, D. Leibig, M. Bros, R. Thiermann, H. Frey, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9212–9223.
- [113] H. Phan, R. Cavanagh, D. Destouches, F. Vacherot, B. Brissault, V. Taresco, J. Penelle, B. Couturaud, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2022**, *4*, 7778–7789.
- [114] W. Chen, H. Yang, R. Wang, R. Cheng, F. Meng, W. Wei, Z. Zhong, *Macromolecules* **2010**, *43*, 201–207.
- [115] B. Obermeier, H. Frey, *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22*, 436–444.
- [116] C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573.
- [117] J. Herzberger, K. Niederer, H. Pohlit, J. Seiwert, M. Worm, F. R. Wurm, H. Frey, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2170–2243.
- [118] M. A. Gauthier, M. I. Gibson, H. A. Klok, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 48–58.
- [119] P. Theato, H. A. Klok, *Functional Polymers by Post-Polymerization Modification: Concepts, Guidelines, and Applications*, Wiley-VCH, **2013**.
- [120] W. Yu, E. Maynard, V. Chiaradia, M. C. Arno, A. P. Dove, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 10865–10907.
- [121] A. L. Z. Lee, C. Yang, S. Gao, Y. Wang, J. L. Hedrick, Y. Y. Yang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 52285–52297.
- [122] L. Wen, S. Zhang, Y. Xiao, J. He, S. Zhu, J. Zhang, Z. Wu, M. Lang, *Macromolecules* **2020**, *53*, 5096–5104.
- [123] O. Colombani, O. Langelier, E. Martwong, *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 116–121.
- [124] P. J. M. Bouten, D. Hertsen, M. Vergaelen, B. D. Monnery, S. Catak, J. C. M. Van Hest, V. Van Speybroeck, R. Hoogenboom, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2015**, *53*, 2649–2661.
- [125] T. Pesenti, E. Gillon, S. Ishii, S. Messaoudi, Y. Guillaneuf, A. Imbert, J. Nicolas, *Biomacromolecules* **2023**, *24*, 991–1002.
- [126] J. Tran, T. Pesenti, J. Cressonnier, C. Lefay, D. Gigmes, Y. Guillaneuf, J. Nicolas, *Biomacromolecules* **2019**, *20*, 305–317.
- [127] P. Raffa, D. A. Z. Wever, F. Picchioni, A. A. Broekhuis, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8504–8563.
- [128] K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, U. S. Schubert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6288–6308.
- [129] Y. S. Fomina, A. S. Semkina, Y. D. Zagoskin, M. M. Aleksanyan, S. N. Chvalun, T. E. Grigoriev, *Colloid J.* **2023**, *85*, 795–816.
- [130] M. Hibino, S. I. Takata, K. Hiroi, H. Aoki, T. Terashima, *Macromolecules* **2023**, *56*, 2955–2964.
- [131] A. Sikder, A. K. Pearce, S. J. Parkinson, R. Napier, R. K. O’Reilly, *ACS Appl. Polym. Mater.* **2021**, *3*, 1203–1217.
- [132] A. Y. Yuen, E. Lopez-Martinez, E. Gomez-Bengoa, A. L. Cortajarena, R. H. Aguirresarobe, A. Bossion, D. Mecerreyes, J. L. Hedrick, Y. Y. Yang, H. Sardon, *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2017**, *3*, 1567–1575.
- [133] Y. Deng, S. Schäfer, D. Kronstein, A. Atabay, M. Susewind, E. Krieg, S. Seiffert, J. Gaitzsch, *Biomacromolecules* **2024**, *25*, 303–314.
- [134] M. A. H. Farmer, O. M. Musa, S. P. Armes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202309526.
- [135] M. M. Lübtow, M. S. Haider, M. Kirsch, S. Klisch, R. Luxenhofer, *Biomacromolecules* **2019**, *20*, 3041–3056.
- [136] N. Nun, M. Cruz, T. Jain, Y. M. Tseng, J. Menefee, S. Jatana, P. S. Patil, N. D. Leipzig, C. McDonald, E. Maytin, et al., *Biomacromolecules* **2020**, *21*, 4030–4042.
- [137] K. Nakashima, P. Bahadur, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2006**, *123–126*, 75–96.
- [138] M. Hibino, K. Tanaka, M. Ouchi, T. Terashima, *Macromolecules* **2022**, *55*, 178–189.

- [139] Y. Zhu, C. Romain, V. Poirier, C. K. Williams, *Macromolecules* **2015**, *48*, 2407–2416.
- [140] K. Takojima, T. Saito, C. Vever, V. Ladelta, P. Bilalis, J. Watanabe, S. Hatanaka, T. Konno, T. Yamamoto, K. Tajima, et al., *Polym. J.* **2020**, *52*, 103–110.
- [141] G. L. Gregory, G. S. Sulley, L. P. Carrodeguas, T. T. D. Chen, A. Santmarti, N. J. Terrill, K. Y. Lee, C. K. Williams, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6567–6581.
- [142] J. P. Brutman, G. X. De Hoe, D. K. Schneiderman, T. N. Le, M. A. Hillmyer, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 11097–11106.
- [143] L. Hahn, E. Karakaya, T. Zorn, B. Sochor, M. Maier, P. Stahlhut, S. Forster, K. Fischer, S. Seiffert, A. C. Pöppler, et al., *Biomacromolecules* **2021**, *22*, 3017–3027.
- [144] A. Schulz, S. Jaksch, R. Schubel, E. Wegener, Z. Di, Y. Han, A. Meister, J. Kressler, A. V. Kabanov, R. Luxenhofer, et al., *ACS Nano* **2014**, *8*, 2686–2696.
- [145] Malvern Panalytical, “What Is Multiple Scattering,” URL: <https://www.malvernpanalytical.com/de/learn/knowledge-center/faqs/160719faqmultiplescattering>, abgerufen am **06.02.2024**.
- [146] S. Yang, G. Lian, *Mol. Cell. Biochem.* **2020**, *467*, 1–12.
- [147] R. Bej, P. Dey, S. Ghosh, *Soft Matter* **2019**, *16*, 11–26.
- [148] C. Sánchez-López, N. Labadie, V. A. Lombardo, F. A. Biglione, B. Manta, R. S. Jacob, V. N. Gladyshev, S. Abdelilah-Seyfried, P. Selenko, A. Binolfi, *Chem. - A Eur. J.* **2020**, *26*, 14838–14843.
- [149] A. R. Rodriguez, J. R. Kramer, T. J. Deming, *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 3610–3614.
- [150] A. L. Wollenberg, T. M. O’Shea, J. H. Kim, A. Czechanski, L. G. Reinholdt, M. V. Sofroniew, T. J. Deming, *Biomaterials* **2018**, *178*, 527–545.
- [151] S. Bener, E. Pavlova, H. Beneš, O. Sedláček, *Polym. Chem.* **2023**, *14*, 4838–4847.
- [152] A. K. Dutta, K. Kamada, K. Ohta, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1996**, *93*, 57–64.
- [153] M. C. A. Stuart, J. C. Van De Pas, J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 929–934.
- [154] R. D’Arcy, A. Siani, E. Lallana, N. Tirelli, *Macromolecules* **2015**, *48*, 8108–8120.
- [155] J. F. Deye, T. A. Berger, A. G. Anderson, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 615–622.
- [156] C. Xiao, J. Ding, L. Ma, C. Yang, X. Zhuang, X. Chen, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 738–747.
- [157] W. X. Wu, X. L. Yang, B. Y. Liu, Q. F. Deng, M. M. Xun, N. Wang, X. Q. Yu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 11870–11879.
- [158] A. Lu, Z. Wang, Z. Zhou, J. Chen, Q. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 1378–1384.

