



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 14 644 T2** 2008.02.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 539 847 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C08F 283/02** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 14 644.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/NL03/00515**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 771 490.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/011515**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.07.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **05.02.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.06.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.02.2008**

(30) Unionspriorität:

02102059 25.07.2002 EP

(73) Patentinhaber:

DSM IP Assets B.V., TE Heerlen, NL

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

HEISE, Andreas, D-52538 Gangelt, DE; PALMANS, Ann Rita, NL-6132 CW Sittard, NL; THOMASSEN, Paul Johannes, NL-6531 CE Nijmegen, NL

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES BLOCKCOPOLYMERS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Multiblockcopolymers, das in Gegenwart eines multifunktionalen Initiators durchgeführt wird und mindestens eine enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion aus der Gruppe bestehend aus einer ringöffnenden Polymerisationsreaktion (ROP-Reaktion) und einer Polykondensationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion umfaßt.

[0002] Die Erfindung betrifft auch ein chirales Blockcopolymer und ein chirales Blockcopolymer, das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich ist.

[0003] In U. Meyer et al., *Macromolecules* (2002) 35, 2873, wird ein Verfahren zur Herstellung eines Blockcopolymers beschrieben. Hierbei wird eine lipasekatalysierte ringöffnende Polymerisation von ϵ -Caprolacton (ϵ -CL) mit einer Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) von Styrol in zwei aufeinanderfolgenden Schritten in Gegenwart eines bifunktionalen Initiators kombiniert, was Diblockcopolymere von ϵ -CL und Styrol ergibt.

[0004] Nachteilig ist bei dem bekannten Verfahren, daß als Katalysator für die ATRP-Reaktion CuBr erforderlich ist. Je nach seiner Struktur kann ein derartiger Katalysator bei dem bekannten Verfahren die enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion inhibieren. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die lipasekatalysierte ringöffnende Polymerisation und die ATRP-Reaktion gleichzeitig in einem Topf durchgeführt werden oder wenn die lipasekatalysierte ringöffnende Polymerisation nach der ATRP-Reaktion im gleichen Reaktionsmedium durchgeführt wird. Des weiteren ist die Gegenwart eines derartigen Metallkatalysators im Produkt für viele Anwendungen, beispielsweise auf dem Gebiet der Biomedizin und Mikroelektronik, unerwünscht. Die Entfernung des Metallkatalysators ist zwar möglich, erfordert aber zusätzliche Reinigungsschritte.

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung eines Blockcopolymers, bei dem mindestens eine enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion angewandt werden und bei dem auf die Verwendung eines Metallkatalysators verzichtet wird.

[0006] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst, indem man als nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion eine Polymerisationsreaktion aus der Gruppe bestehend aus einer radikalischen Polymerisationsreaktion, einer ionischen Polymerisationsreaktion, einer Polykondensationsreaktion und einer ringöffnenden Polymerisationsreaktion (ROP-Reaktion) anwendet.

[0007] Überraschenderweise wurde gefunden, daß die nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Polymerisationsreaktionen bei dem erfindungsgemäßen Verfahren durchgeführt werden können, ohne das bei der enzymatisch katalysierten Homo- oder Copolymerisationsreaktion verwendete Enzym in wesentlichem Maße zu inhibieren. Die nichtenzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktionen können vor, während oder nach der enzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion im gleichen Reaktionsmedium in Gegenwart eines multifunktionalen Initiators verwendet werden, was zur Bildung eines Blockcopolymers führt.

[0008] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung versteht man unter einer nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Polymerisationsreaktion eine Polymerisationsreaktion, die in Gegenwart eines Initiators, d.h. eines multifunktionalen Initiators, durchgeführt wird und bei der der Initiator in die wachsende Polymerkette eingebaut wird.

[0009] Im Rahmen der Erfindung versteht man unter einer nichtenzymatisch katalysierten radikalischen Polymerisationsreaktion eine Polymerisationsreaktion aus der Gruppe bestehend aus Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization (RAFT), Nitroxidvermittelter radikalischer Polymerisation und Iniferter-Polymerisation. Derartige Polymerisationsreaktionen werden beispielsweise in K. Matyjaszewski (Hrsg.), "Controlled Radical Polymerization", ICS Symposium Series 685, Oxford University Press (1998), beschrieben. Derartige Polymerisationsreaktionen können in Abwesenheit eines metallhaltigen Katalysators durchgeführt werden.

[0010] Im Rahmen der Erfindung kann es sich bei nichtenzymatisch katalysierten ionischen Polymerisationsreaktionen um anionische oder kationische Polymerisationsreaktionen handeln. Derartige Polymerisationsreaktionen werden beispielsweise in WO-A-2000/063256 bzw. WO-A-96/28487 beschrieben.

[0011] Nichtenzymatisch katalysierte Polykondensationsreaktionen, die bei dem erfindungsgemäßen Verfah-

ren verwendet werden können, werden beispielsweise in G.C. Eastmond et al., *Comprehensive Polymer Science*, Band 5, Pergamon Press (1989), beschrieben.

[0012] Nichtenzymatisch katalysierte ROP-Reaktionen werden beispielsweise in E.F. Connor et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002) 914, beschrieben.

[0013] Von den oben erwähnten nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Homo- oder Copolymerisationsreaktionen verwendet man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren vorzugsweise eine radikalische Polymerisationsreaktion, weiter bevorzugt eine Nitroxid-vermittelte radikalische Polymerisationsreaktion. Nitroxidinitiatoren sind verhältnismäßig leicht zu synthetisieren, thermisch aktivierbar und auf eine breite Palette von Monomeren anwendbar und führen zu Polymeren mit vorhersagbarem Molekulargewicht und enger Polydispersität. Geeignete Beispiele für Nitroxidinitiatoren werden beispielsweise in Hawker et al., *Chem. Rev.* (2001) 101, S. 3661, worauf hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird, erwähnt.

[0014] Bei kontrollierten radikalischen Polymerisationsreaktionen, insbesondere Nitroxid-vermittelten radikalischen Polymerisationsreaktionen, wird im allgemeinen ein Monomer homo- oder copolymerisiert, das die propagierenden Radikale während der Polymerisationsreaktion stabilisieren kann. Beispiele für derartige Monomere sind diejenigen, die in Hawker et al., *Chem. Rev.* (2001) 101, S. 3661, erwähnt werden, beispielsweise (Meth)acrylate, Styrole, Acrylnitrile, Vinylpyridine, Vinylformamid, (Meth)acrylamide und Maleinimide. Als Monomer bei der nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Polymerisationsreaktion werden vorzugsweise (Meth)acrylate oder Styrole verwendet.

[0015] Die enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion wird vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus einer enzymatisch katalysierten ringöffnenden Polymerisationsreaktion (ROP-Reaktion) und einer enzymatisch katalysierten Polykondensationsreaktion ausgewählt. Allgemeine Beschreibungen dieser Polymerisationstypen finden sich in S. Kobayashi et al., *Chem. Rev.*, 101 (2001), S. 3793–3818.

[0016] Weiter bevorzugt wird als enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion eine enzymatisch katalysierte ROP-Reaktion angewandt. Bei enzymatisch katalysierten ROP-Reaktionen werden eine oder mehrere Arten von cyclischen Verbindungen ringöffnend polymerisiert.

[0017] Bei der enzymatisch katalysierten Homo- oder Copolymerisationsreaktion werden als Monomer vorzugsweise Lactone (cyclische Ester), Lactame (cyclische Amide), cyclische Säureanhydride, cyclische Carbonate und Lactide verwendet. Beispiele für Lactone sind β -Propiolacton, β -Butyrolacton, β -Valerolacton, γ -Butyrolacton, γ -Valerolacton, γ -Caprylolacton, ϵ -Caprolacton, δ -Stearolacton, ϵ -Caprylolacton und ϵ -Palmitolacton; Beispiele für Lactame sind β -Propiolactam, γ -Butyrolactam, γ -Valerolactam, Valerolactam, ϵ -Caprolactam und Hectolactam; Beispiele für cyclische Säureanhydride sind Bernsteinsäureanhydrid, Maleinsäureanhydrid, Glutaminsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid; Beispiele für cyclische Carbonate sind Ethylencarbonat, Propylencarbonat und Trimethylencarbonat; und Beispiele für Lactide sind Dilactid, Diglycolid und Diglycerid.

[0018] Insbesondere werden Lactone verwendet, beispielsweise ein gegebenenfalls substituiertes ϵ -CL. Mögliche Substituenten an ϵ -CL sind beispielsweise ein Halogen, eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe, eine Amidgruppe, eine Thiolgruppe, eine Alkoxygruppe mit beispielsweise 1 bis 20 C-Atomen, eine (Hetero)arylgruppe mit beispielsweise 1 bis 20 C-Atomen und eine Aryloxygruppe mit beispielsweise 1 bis 20 C-Atomen. Beispiele für substituierte ϵ -Caprolactone sind 2-Brom- ϵ -caprolacton, 4-Methyl- ϵ -caprolacton, 4-Ethyl- ϵ -caprolacton, 4-Phenyl- ϵ -caprolacton und 3,5-Dimethyl- ϵ -caprolacton, wie beispielsweise in M. Trollsas et al., *Macromolecules*, 32 (1999), S. 4917, erwähnt. Bei Verwendung derartiger substituierter ϵ -Caprolactone kann das bei der enzymatisch katalysierten Homo- oder Copolymerisationsreaktion verwendete Enzym die Polymerisation nur eines Enantiomers eines racemischen Gemischs derartiger chiraler ϵ -Caprolactone katalysieren, wodurch dieses Enantiomer selektiv polymerisiert werden kann.

[0019] Ausgehend von einem racemischen Gemisch eines substituierten ϵ -CL-Monomers kann die Anwendung einer derartigen enantioselektiven Homo- oder Copolymerisationsreaktion bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Bildung von chiralen Multiblockcopolymeren führen, in denen mindestens einer der Blöcke mindestens ein substituiertes ϵ -CL-Derivat enthält.

[0020] Die Erfindung betrifft daher auch ein chirales Blockcopolymer, wobei mindestens ein Block mindestens ein substituiertes ϵ -CL-Derivat enthält, das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich ist.

[0021] Die enzymatisch katalysierte Polymerisationsreaktion wird im allgemeinen durch eine Lipase kataly-

siert. Lipasen sind Triacylglycerolester-Hydrolasen der Klasse EC 3.1.1.3. Besonders gut geeignete Lipasen sind beispielsweise *Candida antarctica* Lipase B, gegebenenfalls an beispielsweise Acrylharz (Novozym 435) immobilisiert, *Pseudomonas cepacia* (Lipase PS-30), Schweinepankreaslipase (PPL), *Candida cylindracea* (Lipase CCL), *Candida Rugosa* (Lipase CR), *Mucor Mieschei* (Lipozyme), *Pseudomonas aeruginosa* (Lipase PA), *Pseudomonas fluorescens* (Lipase PF) und *Aspergillus niger* (Lipase A). Als Enzym kommen auch Proteasen in Betracht.

[0022] Das erfindungsgemäße Verfahren mit mindestens einer enzymatisch katalysierten Homo- oder Copolymerisationsreaktion und mindestens einer nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Homo- oder Copolymerisationsreaktion kann in Substanz sowie in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel durchgeführt werden.

[0023] So kann man beispielsweise bei Anwendung einer Nitroxid-vermittelten radikalischen Polymerisationsreaktion in Kombination mit einer enzymatisch katalysierten ROP-Reaktion diese Reaktion geeigneterweise in Substanz sowie in Gegenwart eines oder mehrerer organischer Lösungsmittel durchführen. Es können zusätzliche Cosolventien oder Tenside, wie Glykole oder Ammoniumsalze von Fettsäuren, vorhanden sein. Bei Verwendung organischer Lösungsmittel eignen sich als Lösungsmittel oder Mischungen in der Regel aliphatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Hexan, Heptan, Octan oder Isooctan; aromatische Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Chlorbenzol, 1,1,2-Trichlortrifluorethan, Chloroform oder o-Dichlorbenzol; und Ether, beispielsweise Diethylether, Dipropylether, Dibutylether, Diisopropylether oder Tetrahydrofuran; oder Mischungen davon.

[0024] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden mindestens eine enzymatisch katalysierte Polymerisationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Polymerisationsreaktion vorzugsweise beide in Substanz durchgeführt. Somit kann auf die Entfernung von Lösungsmittel nach der Reaktion verzichtet werden.

[0025] Die Kombination einer enzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion und einer nichtenzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion kann in beliebiger Reihenfolge in einem Eintopf- oder Mehrtopfreaktionsaufbau gleichzeitig oder nacheinander durchgeführt werden. Vorzugsweise werden die Polymerisationsreaktionen in einem Topf durchgeführt. Dadurch kann man Zwischenaufarbeitungsschritte vermeiden und die benötigte Gerätemenge einschränken.

[0026] Weiter bevorzugt werden die Polymerisationsreaktionen zur Minimierung der Reaktionszeit und Maximierung des Ertrags gleichzeitig durchgeführt.

[0027] Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei einer Reaktionstemperatur zwischen 50 und 200°C, vorzugsweise zwischen 70 und 140°C und weiter bevorzugt zwischen 90 und 110°C durchgeführt. Der Druck, bei dem das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt wird, ist nicht besonders kritisch und hängt beispielsweise von den verwendeten Monomeren und dem verwendeten Lösungsmittel und der Reaktionstemperatur ab. Die Reaktionszeit liegt im allgemeinen zwischen 0,5 h und 7 Tagen und vorzugsweise zwischen 4 und 72 h. Die Reaktionsbedingungen können zwischen den verschiedenen Polymerisationsreaktionen, d.h. der enzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion und einer nichtenzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion, und auch innerhalb einer Polymerisationsreaktion variieren.

[0028] Das erfindungsgemäße Verfahren mit einer enzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion und einer nichtenzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion kann in Gegenwart eines multifunktionellen Initiators mit mindestens einer funktionellen Gruppe, die eine enzymatisch katalysierte ROP-Reaktion oder eine enzymatisch katalysierte Polykondensationsreaktion initiiert, und mindestens einer funktionellen Gruppe, die eine nichtenzymatisch katalysierte radikalische Polymerisationsreaktion, eine nichtenzymatisch katalysierte anionische Polymerisationsreaktion oder eine nichtenzymatisch katalysierte ROP-Reaktion initiiert, durchgeführt werden.

[0029] Vorzugsweise handelt es sich bei der funktionellen Gruppe, die eine enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion aus der Gruppe bestehend aus einer ringöffnenden Polymerisationsreaktion (ROP-Reaktion) und einer Polykondensationsreaktion initiiert, um eine Hydroxy-, Amino- oder Carbonsäuregruppe. Weiter bevorzugt wird eine Hydroxygruppe angewandt, da sie leicht in die Polymerkette integriert wird.

[0030] Bei der funktionellen Gruppe, die eine nichtenzymatisch katalysierte radikalische Polymerisationsreaktion, eine nichtenzymatisch katalysierte anionische Polymerisationsreaktion oder eine nichtenzymatisch ka-

talysierte ROP-Reaktion initiiert, handelt sich im allgemeinen um eine Gruppe, die leicht in eine aktive initiiere Spezies, wie ein Radikal, ein Ion oder eine andere reaktive Gruppe, die eine kovalente Bindung mit der Polymerkette ausbilden kann, umgewandelt wird oder eine derartige aktive initiiere Spezies darstellt. Geeignete funktionelle Gruppen sind beispielsweise Halogen-, Nitroxid-, Thiol- und Alkoholgruppen.

[0031] Die Erfindung betrifft auch ein chirales Blockcopolymer. Unter dem in der Technik allgemein bekannten Begriff "Blockcopolymer" versteht man ein Copolymer mit mindestens zwei Arten von Monomeren, die in einer Blockstruktur angeordnet sind. In dem erfindungsgemäßen chiralen Blockcopolymer enthält mindestens ein Block mindestens ein substituiertes ϵ -CL-Derivat. Vorzugsweise wird das substituierte ϵ -CL-Derivat aus der Gruppe bestehend aus 2-Brom- ϵ -caprolacton, 4-Methyl- ϵ -caprolacton, 4-Ethyl- ϵ -caprolacton, 4-Phenyl- ϵ -caprolacton und 3,5-Dimethyl- ϵ -caprolacton ausgewählt. Das chirale Blockcopolymer enthält mindestens einen anderen Block, der ebenfalls chiral sein kann und ein Monomer aus der Gruppe bestehend aus (Meth)acrylaten, Styrolen, Acrylonitrilen, Vinylpyridinen, Vinylformamid, (Meth)acrylamiden und Maleinimiden enthält. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße chirale Blockpolymer mindestens einen anderen Block, der ein (Meth)acrylat oder ein Styrol enthält. Geeignete Beispiele für derartige Blockcopolymere sind Blockcopolymere, die mindestens 2-Brom- ϵ -caprolacton und ein (Meth)acrylat, 2-Brom- ϵ -caprolacton und Styrol, 4-Methyl- ϵ -caprolacton und ein (Meth)acrylat, 4-Methyl- ϵ -caprolacton und Styrol, 4-Ethyl- ϵ -caprolacton und ein (Meth)acrylat, 4-Ethyl- ϵ -caprolacton und Styrol, 4-Phenyl- ϵ -caprolacton und ein (Meth)acrylat, 4-Phenyl- ϵ -caprolacton und Styrol, 3,5-Dimethyl- ϵ -caprolacton und ein (Meth)acrylat und 3,5-Dimethyl- ϵ -caprolacton und Styrol enthalten.

[0032] Das erfindungsgemäße chirale Blockcopolymer hat vorzugsweise ein mittels Gaspermeationschromatographie (GPC) bestimmtes gewichtsmittleres Molekulargewicht (M_w) im Bereich von 500–1000000 g/mol, weiter bevorzugt im Bereich von 1000–100000 g/mol und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 3000–50000 g/mol und eine als Verhältnis zwischen dem gewichtsmittleren Molekulargewicht und dem zahlenmittleren Molekulargewicht (M_w/M_n) bestimmte Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 1,0–2,5 und vorzugsweise im Bereich von 1,1–1,8.

[0033] Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

Ausgangsstoffe

[0034] Novozym 435 wurde von NOVO NORDISK bezogen. Styrol und ϵ -CL wurden vor der ersten Reaktion destilliert. Alle anderen Chemikalien sind im Handel erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung verwendet, sofern nicht anders vermerkt.

Analyse

[0035] NMR-Experimente wurden auf einem Gerät der Bauart Bruker 300 DPX (300 MHz für ^1H -NMR) und Bruker Avance 300 (300 MHz für ^1H -NMR) durchgeführt. Die verwendeten Abkürzungen sind s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett von Dubletts, t = Triplett, dt = Dublett von Triplets, q = Quartett, dq = Dublett von Quartetts, se = Sextett, o = Oktett, m = Multiplett und br = breit.

Isolierung von Polymeren

[0036] Die Ausfällung der Polymere erfolgte durch Zutropfen einer konzentrierten CHCl_3 -Lösung des Polymers zu eiskaltem Methanol und nachfolgende Filtration der Suspension, wonach das Polymer im Vakuum getrocknet wurde. Die verwendete Enzymmenge belief sich in der Regel auf ungefähr ein Zehntel des Gewichts der ϵ -CL-Monomere plus Initiator.

Beispiel I: Synthese des bifunktionellen Initiators [4-($-\{[\text{tert.}-\text{Butyl}(2\text{-methyl-1-phenylpropyl})\text{amino}]\text{oxy}\}$ ethyl)phenyl]methanol (5)

[0037] Die Schritte 1–3 wurden gemäß Literaturmethoden durchgeführt, siehe beispielsweise J. Dao et al., J. Pol. Sci. A, Polym. Chem., 30 (1998) 2161–2167.

Schritt 1. N-tert.-Butyl- α -isopropylnitron (1)

[0038] In 97 ml Wasser wurden 5,0 g (48,5 mmol) 2-Methyl-2-nitropropan, 4,4 ml (48,5 mmol) Isobutyraldehyd und 2,9 g (53,3 mmol) Ammoniumchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 49 ml Diethylether (Et₂O) und 12,7 g (194 mmol) Zinkpulver in Portionen wurde die Mischung 20 Stunden gerührt. Danach wurde der Feststoff abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde dreimal mit 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert, wonach die organischen Schichten vereinigt, mit 20 ml Kochsalzlösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet wurden. Durch Abdampfen des Lösungsmittels wurde ein reines hellgrünes niedrigschmelzendes Produkt erhalten. Ausbeute: 5,2 g (74%). DC = 10:1 Essigsäureethylester/Methanol (EtOAc/MeOH). ¹H-NMR (300,13 MHz; CDCl₃, 298 K): δ = 6,52 (d, 1H, ³J (H,H) = 6,9 Hz, Vinyl-H), 3,10 (0, 1H, ³J (H,H) = 6,9 Hz, Allyl-H), 1,38 (d, 9H, t-Butyl-Hs), 0,95 (d, 6H, ³J (H,H) = 6,7 Hz, Isopropyl-Hs).

Schritt 2: 2,2,5-Trimethyl-4-phenyl-3-azahexan-3-nitroxid (2)

[0039] 50 ml Tetrahydrofuran (THF) wurden mit 3,38 g (23,7 mmol) (1) versetzt, wonach die erhaltene Lösung unter Argonatmosphäre gebracht und auf 0°C abgekühlt wurde. Über eine Spritze wurden über einen Zeitraum von 5 Minuten 62 ml (62 mmol) 1M Phenylmagnesiumbromid in Ether zugegeben. Nach 17 Stunden Rühren wurden 10 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung und 50 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wurde dreimal mit 25 ml Et₂O extrahiert, wonach die vereinigten organischen Schichten mit MgSO₄ getrocknet wurden. Nach Abdampfen des größten Teils des Lösungsmittels wurde die Lösung zu einer Mischung aus 100 ml MeOH, 8 ml wäßriger Ammoniumhydroxidlösung und 0,24 g (1,18 mmol) Kupferacetat, Cu(OAc)₂, gegeben. Durch diese Mischung wurde unter Rühren Luft geblasen, bis sie sich grün färbte. Danach wurde die Lösung aufkonzentriert und in einem Zweiphasensystem aus 100 ml CHCl₃ und 100 ml Wasser gelöst. Nach Trennung der Schichten wurde die Wasserschicht dreimal mit 20 ml CHCl₃ extrahiert, wonach die vereinigten organischen Schichten mit 40 ml einer wäßrigen Lösung von gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert wurden. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan/EtOAc 20:1 als Elutionsmittel, wobei zunächst zur besseren Trennung mit Hexan eluiert wurde, isoliert. Das gewünschte Produkt wurde in Form eines hellorangefarbenen Öls erhalten. Ausbeute: 3,74 g (72%). DC = 16:1 Hexan/EtOAc.

Schritt 3. 1-(1-([tert.-Butyl(2-methyl-1-phenyl-propyl)amino]oxy)ethyl)-4-(chlormethyl)benzol (3)

[0040] Eine Mischung aus 125 ml Toluol und 125 ml Ethanol, durch die eine Stunde lang Luft geblasen worden war, wurde in der angegebenen Reihenfolge mit 2,39 g (10,8 mmol) (2), 2,62 g (17,2 mmol) 4-Vinylbenzylchlorid, 2,0 g (2,86 mmol) (N,N'-Bis{3,5-di-tert.-butylsalicyliden}-1,2-cyclohexandiaminato)mangan(III)-chlorid ({R,R}-Jacobsen-Katalysator) und 1,31 g (34,2 mmol) NaBH₄ versetzt. Unter fortgesetztem Rühren wurde 13 Stunden lang Luft durch die Lösung geblasen. Dann wurde die Mischung zur Entfernung von Feststoffen über eine Schicht Siliziumdioxid über Sand filtriert. Danach wurde das Siliziumdioxid mit CH₂Cl₂ gewaschen. Nach Aufkonzentrieren der organischen Lösung wurde das gewünschte Produkt durch Säulenchromatographie unter Verwendung von 1:18 CH₂Cl₂/Hexan mit allmählicher Erhöhung der CH₂Cl₂-Menge als Elutionsmittel erhalten. Das Produkt wurde in Form eines farblosen Öls erhalten. Ausbeute: 2,43 g (60%). DC = 18:1 Hexan/CH₂Cl₂. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃, 298 K, beide Diastereomere): δ = 7,5–7,1 (m, 18H, Aromaten-Hs), 4,87 (dq, 1H, ³J (H,H) = 6,7 Hz, CHO), 4,55 (s, 2H, CH₂-Cl), 4,52 (s, 2H, CH₂-Cl), 3,39 (d, 1H, ³J (H,H) = 10,5 Hz, CH-N), 3,28 (d, 1H, ³J (H,H) = 10,7 Hz, CH-N), 2,31 (2m, 2H, Isopropyl-H), 1,59 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, CH₃-C-O), 1,51 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz), 1,27 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,3 Hz, Isopropyl-CH₃), 1,01 (s, 9H, t-Butyl-CH₃s), 0,89 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,3 Hz, Isopropyl-CH₃), 0,75 (s, 9H, t-Butyl-CH₃s), 0,51 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, Isopropyl-CH₃), 0,20 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,8 Hz, Isopropyl-CH₃).

Schritt 4. Essigsäure-4-(1-([tert.-butyl(2-methyl-1-phenylpropyl)amino]oxy)ethyl)benzylester (4)

[0041] Eine Lösung von 2,56 g (6,85 mmol) (3), 2,07 g (21,12 mmol) Kaliumacetat (KAc), 10 mg (0,06 mmol) KI und 60 mg 18-Krone-6-Ether in 25 ml DMSO wurde 40 Stunden bei 60°C gerührt. Danach wurde die Lösung in 200 ml Wasser gegossen und die erhaltene Lösung dreimal mit 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, wonach die vereinigten organischen Schichten mit 50 ml Wasser und 50 ml Kochsalzlösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet wurden. Das Produkt wurde nach Aufkonzentrieren der Lösung und Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan/CH₂Cl₂ 1:1 als Elutionsmittel in Form einer gelblichen Flüssigkeit erhalten. Ausbeute: 1,57 g (58%). DC = 1:6 Hexan/CH₂Cl₂. ¹H-NMR (300,13 MHz, CDCl₃, 298 K, beide Diastereomere): δ = 7,5–7,1 (m, 18H, Aromaten-Hs), 5,10 (s, 2H, CH₂-O), 5,06 (s, 2H, CH₂-O), 4,88 (dq, 2H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, CH-O), 3,40 (d, 1H, ³J (H,H) = 10,7 Hz, CH-N), 3,29 (d, 1H, ³J (H,H) = 10,7 Hz, CH-N), 2,33 (2m, 2H, Isopropyl-H), 2,08 (s, 3H, CH₃-COO), 2,08 (s, 3H, CH₃-COO), 1,59 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,7 Hz, Isopropyl-CH₃), 1,52 (d, 3H, ³J (H,H) =

6,5 Hz, Isopropyl-CH₃), 1,27 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,3 Hz, Isopropyl-CH₃), 1,02 (s, 9H, Isobutyl-Hs), 0,91 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,3 Hz, Isopropyl-CH₃), 0,76 (s, 9H, t-Butyl-Hs), 0,52 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, Isopropyl-CH₃), 0,21 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,7 Hz, Isopropyl-CH₃).

Schritt 5. [4-(-(tert.-Butyl(2-methyl-1-phenylpropyl)amino)oxy)ethyl]phenyl]methanol (5)

[0042] In 20 ml THF wurden 3,8 g (9,56 mmol) (4) gelöst, und diese Lösung wurde mit 50 ml 2M wässriger KOH-Lösung (5,61 g KOH) versetzt, wonach 2 Tropfen 15-Krone-5-Ether zugegeben wurden und das Zweiphasensystem 18 Stunden bei 85°C gerührt wurde (THF refluxiert). Nach Abschluß der Reaktion wurden 20 ml Et₂O zugegeben und die Schichten getrennt, wonach die Wasserschicht dreimal mit 10 ml Et₂O extrahiert wurde und die vereinigten organischen Schichten mit 10 ml Wasser extrahiert wurden. Nach Trocknen der organischen Schicht mit Na₂SO₄ wurde das gewünschte Produkt nach Aufkonzentrieren der Lösung und Säulenchromatographie unter Verwendung von Hexan/CH₂Cl₂ 1:2 als Elutionsmittel in Form eines farblosen Öls erhalten. DC = 1:6 Hexan/CH₂Cl₂.

¹H-NMR (300, 13 MHz, CDCl₃, 298 K, beide Diastereomere): δ = 7,5–7,1 (m, 18H, Aromaten-Hs), 4,89 (dq, 2H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, OH-C), 4,65 (d, 2H, ³J (H,H) = 2,5 Hz, CH₂-O), 4,61 (d, 2H, ³J (H,H) = 3,2 Hz, CH₂-O), 3,37 (d, 1H, ³J (H,H) = 10,7 Hz, CH-N), 3,27 (d, 1H, ³J (H,H) = 10,9 Hz, CH-N), 2,29 (2m, 2H, Isopropyl-H), 1,69 (s, br, 1H, OH), 1,68 (s, br, 1H, OH), 1,57 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, CH₃-C-O), 1,49 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz), 1,26 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, Isopropyl-CH₃), 1,00 (s, 9H, t-Butyl-CH₃s), 0,90 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,3 Hz, Isopropyl-CH₃), 0,73 (s, 9H, t-Butyl-Hs), 0,49 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, Isopropyl-CH₃), 0,19 (d, 3H, ³J (H,H) = 6,5 Hz, Isopropyl-CH₃).

Beispiel II. Vergleich von Initiatoren für die ROP von ε-CL

[0043] Es wurde geprüft, ob die durch Novozym 435 katalysierte ROP von ε-CL zu Polycaprolactam (PCL) an dem multifunktionellen Initiator (5) mit effizienter Geschwindigkeit stattfinden könnte, indem die Polymerisationsgeschwindigkeit von ε-CL durch Novozym 435 an (5) mit denjenigen an Benzylalkohol und [4-(tert.-Butyl)phenyl]methanol verglichen wurde. Die ROP-Reaktionen wurden unter Verwendung von 2,0 M ε-CL und 0,2 M (5) in deuteriertem Toluol in einem NMR-Rohr bei 60°C durchgeführt. Der Umsatz, die Effizienz des Initiators und der Polymerisationsgrad wurden mittels ¹H-NMR verfolgt. Aus den erhaltenen Auftragnungen des Umsatzes wurden durch Auftragung von -ln([ε-CL]/[ε-CL]₀) gegen die Zeit und Messung der Steigung der ungefähr geraden Linie zu Beginn der Reaktion die Geschwindigkeitswerte (k) der Reaktionen erhalten. Die Reaktionsgeschwindigkeiten (k), Effizienzen der Initiatoren (IE) und Polymerisationsgrade (PG) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1. Vergleich der ROP von ε-CL durch Novozym 435 bei 3 verschiedenen Initiatoren bei 60°C

Initiator	k(*10 ⁻³ s ⁻¹)	IE (%)	PG
(5)	23,2	81	13
Benzylalkohol	23,5	89	11
[4-(tert.-Butyl)phenyl]methanol	13,9	73	6,5
Die Ergebnisse zeigen, daß (5) zur Initiierung der ROP befähigt ist.			

Beispiel III. Zweitopfsynthese eines PCL-PS-Copolymers.

[0044] 121,3 mg Novozym 435 wurden mit einer Mischung aus 70,7 mg (0,199 mmol) (5) und 1,108 ml (10,0 mmol) ε-CL versetzt. Diese Mischung wurde 3,5 Stunden bei 60°C gerührt, wobei die Mischung sehr viskos wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von CHCl₃ gestoppt, wonach das Enzym abfiltriert wurde. Durch Ausfällung wurde Caprolactonpolymer (PCL) erhalten.

[0045] Dann wurden 328 mg PCL in 2,00 ml (17,46 mmol) Styrol gelöst. Die erhaltene Lösung wurde nach der Gefrier-Pump-Tau-Methode sauerstofffrei gemacht und danach 18 Stunden bei 95°C gerührt, wobei die Mischung fest wurde. Das erhaltene Gel wurde in Chloroform gelöst, filtriert und ausgefällt, was PS-PCL-Copolymere ergab. PCL/PS = 0,13/1. GPC: M_w = 130 kg/mol; M_w/M_n = 2,3. DSC: T_{Schmelz,PCL} = 57,4°C; ΔH = 0,789 Jg⁻¹; T_{g,Styrol} = 96,2°C; ΔCp = 0,225 Jg⁻¹ (°C⁻¹)

Beispiel IV. Zweistufige Eintopfsynthese eines PCL-PS-Copolymers

[0046] Eine Mischung aus 1,158 ml (10,4 mmol) ϵ -CL und 1,611 ml (14,1 mmol) Styrol wurde mit 50,4 mg (0,142 mmol) (5) und 173,4 mg Novozym 435 versetzt. Diese Mischung wurde nach der Gefrier-Pump-Tau-Methode sauerstofffrei gemacht und 285 Minuten bei 60°C gerührt, wonach die Temperatur 43,5 Stunden auf 95°C erhöht wurde. Danach war die Mischung zu einem dicken Gel geworden. Durch Lösen des Gels in Chloroform, Abfiltrieren des Enzyms und Ausfällung wurden Copolymere erhalten. PCL/PS = 1,08/1. GPC: $M_w = 20$ kg/mol; $M_w/M_n = 1,4$. DSC: T_{Schmelz} : PCL = 58,1°C; $\Delta H = 4,991$ Jg⁻¹.

Beispiel V. Zweistufige Eintopfsynthese eines PCL-PS-Copolymers

[0047] Eine Mischung aus 2,316 ml (20,9 mmol) ϵ -CL und 1,611 ml (14,1 mmol) Styrol wurde mit 33,5 mg (0,0942 mmol) (5) und 243,2 mg Novozym 435 versetzt. Diese Mischung wurde nach der Gefrier-Pump-Tau-Methode sauerstofffrei gemacht und 3 Stunden bei 60°C gerührt, wonach die Temperatur auf 95°C erhöht und noch 18 Stunden weitergerührt wurde. Danach war die Mischung zu einem dicken Gel geworden. Durch Lösen des Gels in Chloroform und Abfiltrieren des Enzyms wurden Copolymere erhalten. PCL/PS = 2,45/1. GPC: $M_w = 30$ kg/mol; $M_w/M_n = 1,6$.

Beispiel VI. Einstufige Eintopfsynthese eines PCL-PS-Copolymers

[0048] Eine Mischung aus 1,158 ml (10,4 mmol) ϵ -CL und 1,611 ml (14,1 mmol) Styrol wurde mit 49,8 mg (0,140 mmol) Nitroxid-Initiator und 165,4 mg Novozym 435 versetzt. Diese Mischung wurde nach der Gefrier-Pump-Tau-Methode sauerstofffrei gemacht und 18 Stunden bei 95°C gerührt. Danach war die Mischung zu einem dicken Gel geworden. Durch Lösen des Gels in Chloroform, Abfiltrieren des Enzyms und Ausfällung wurden Copolymere erhalten. PCL/PS = 1,02/1. GPC: $M_w = 19$ kg/mol; $M_w/M_n = 1,5$. DSC: $T_{\text{Schmelz:PCL}} = 58,1^\circ\text{C}$; $\Delta H = 30,392$ Jg⁻¹; $T_{\text{gStyrol}} = 96,9^\circ\text{C}$; $\Delta C_p = 0,039$ Jg⁻¹ (°C⁻¹)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Blockcopolymers, das in Gegenwart eines multifunktionellen Initiators durchgeführt wird und mindestens eine enzymatisch katalysierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion umfaßt, **dadurch gekennzeichnet**, daß man auf die Verwendung eines Metallkatalysators verzichtet und die nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Homo- oder Copolymerisationsreaktion aus der Gruppe bestehend aus einer radikalischen Polymerisationsreaktion, einer ionischen Polymerisationsreaktion, einer Polykondensationsreaktion und einer ringöffnenden Polymerisationsreaktion (ROP-Reaktion) auswählt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem es sich bei der nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Polymerisationsreaktion um eine Nitroxidvermittelte radikalische Polymerisationsreaktion handelt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem man bei der nichtenzymatisch katalysierten kontrollierten Polymerisationsreaktion ein Monomer aus der Gruppe bestehend aus (Meth)acrylaten, Styrolen, Acrylnitrilen, Vinylpyridinen, Vinylformamid, (Meth)acrylamiden und Maleinimiden polymerisiert.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–3, bei dem es sich bei der enzymatisch katalysierten Polymerisationsreaktion um eine ROP-Reaktion handelt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem man gegebenenfalls substituiertes ϵ -Caprolacton als Monomer verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem es sich bei dem gegebenenfalls substituierten ϵ -Caprolacton um ein substituiertes ϵ -Caprolacton handelt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, bei dem man die enzymatisch katalysierte Polymerisationsreaktion durch eine Lipase der Klasse EC 3.1.1.3 katalysiert.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem man die Lipase aus der Gruppe bestehend aus Candida antarctica Lipase B, Pseudomonas cepacia (Lipase PS-30), Schweinepankreaslipase (PPL), Candida cylindracea (Lipase CCL), Candida rugosa (Lipase CR), Mucor miehei (Lipozyme), Pseudomonas aeruginosa (Lipase PA), Pseudomonas fluorescens (Lipase PF) und Aspergillus niger (Lipase A) auswählt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, bei dem man mindestens eine enzymatisch katalysierte Polymerisationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Polymerisationsreaktion in Substanz durchführt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–9, bei dem man mindestens eine enzymatisch katalysierte Polymerisationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Polymerisationsreaktion in einem Topf durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 10, bei dem man mindestens eine enzymatisch katalysierte Polymerisationsreaktion und mindestens eine nichtenzymatisch katalysierte kontrollierte Polymerisationsreaktion gleichzeitig durchführt.

12. Chirales Blockcopolymer, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1–11.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen